



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

(21) **PI0615994-0 A2**

(22) Data de Depósito: 01/08/2006
(43) Data da Publicação: 31/05/2011
(RPI 2108)



(51) Int.Cl.:
A61L 27/42 2006.01
A61L 27/50 2006.01
A61F 2/28 2006.01

(54) Título: **MATERIAL COMPOSTO INJETÁVEL
ADEQUADO PARA USO COMO UM SUBSTITUTO
PARA OSSO**

(30) Prioridade Unionista: 03/08/2005 IT TO2005A 000549

(73) Titular(es): Consiglio Nazionale Delle Ricerche

(72) Inventor(es): Josep Anton Planell, Luigi Ambrosio, Maria Pau
Ginebra, Valeria Sanginario

(74) Procurador(es): Advocacia Pietro Ariboni S/C

(86) Pedido Internacional: PCT IB2006052623 de 01/08/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/015208 de 08/02/2007

(57) Resumo: Material composto injetável adequado para uso como um substituto para osso, onde a invenção refere-se a um novo material composto injetável adequado para o uso como um substituto de um osso; o material composto de acordo com a invenção compreende uma fase cerâmica reativa baseada em fosfato de tri-cálcio e uma fase orgânica compreendendo um hidro-gel de álcool poli-vinílico; pela variação da concentração das duas fases é possível modular as propriedades mecânicas e de capacidades de injeção do material.

Material composto injetável adequado para uso como um substituto para osso.

Esta invenção refere-se a um novo material composto injetável adequado para o uso como um substituto de um osso. Em particular, a invenção refere-se a um material composto injetável compreendendo duas fases: uma fase cerâmica e uma fase fluida de hidro-gel.

Em cirurgia ortopédica, podem ser aplicados bio-materiais a um numero de doenças do sistema de esqueleto onde é necessário substituir ou suplementar tecido ósseo, desde as doenças mais comuns, relacionadas com a idade, tal como osteoporose, artrose de osso, artrite, até às mais sérias, tais como sarcomas e cistos de osso.

Para prover um substituto de osso, é essencial examinar e analisar o tecido natural. O osso natural é um tecido duro de uma natureza composta, consistido essencialmente de uma matriz orgânica (fibras de colágeno) e de um reforço cerâmico (cristais de apatita), organizados em um modo complexo para formar uma estrutura altamente especializada com uma anisotropia dirigida quanto a suas propriedades mecânicas. O tecido ósseo atua primeiramente como um quadro de suporte e de proteção para tecidos macios internos e secundariamente engasta-se na troca de elementos valiosos tal como cálcio e magnésio, para os quais o osso constitui a única reserva presente no corpo, com o sangue e outros fluidos que o rodeiam.

Para satisfazer esta função dupla o tecido ósseo sofre reposição contínua e remodelagem. Estes processos são regulados por um conjunto largo e complexo de substâncias hormonais, algumas das quais são produzidas pelas próprias células ósseas.

As propriedades mecânicas do osso são expressas através de seu módulo elástico, e de suas resistências máximas à tensão e compressão. Como uma regra geral, é conhecido o fato de que o osso tem maior resistência à compressão do que resistência à tração, e de que o osso cortical tem propriedades mecânicas superiores às daquelas de osso trabecular.

Os valores para o módulo elástico reportado na literatura variam sobre uma faixa desde 50 Mpa até 2 GPa para osso trabecular e desde 10 MPa até 22 GPa para osso cortical. Os valores da resistência à compressão estão compreendidos entre 1 Mpa até 50 Mpa para osso trabecular, enquanto que para osso cortical eles estão compreendidos entre 100 Mpa e 220 MPa. Estes valores constituem valores de referência para o comportamento mecânico de substitutos de ossos. Para ser capaz de garantir a compatibilidade funcional que é essencial para sua completa incorporação, os substitutos de ossos devem, de fato, ter propriedades mecânicas que sejam tão similares quanto possíveis às daquelas dos ossos naturais.

A necessidade para o uso de um substituto de osso pode

surgir subseqüentemente à fratura do tecido ósseo, em casos onde os procedimentos normais de reparo e re-crescimento não acontecem em tempo fisiológico ou não acontecem de forma nenhuma, ou seguindo uma cirurgia para a remoção de uma massa tumoral ou de cisto ósseo, em cujo caso há a necessidade de preencher a cavidade produzida pela cirurgia.

O substituto de osso, assim, necessita garantir a estabilidade mecânica durante períodos clinicamente aceitáveis e ter propriedades ósteo-compatíveis, as quais encorajam a deposição de novo tecido. Uma das propriedades que é fundamental para um substituto de osso é a de possibilitar permanecer em contato com o tecido natural por um período indefinido de tempo sem a necessidade de remoção cirúrgica.

Adicionalmente a isto, o uso de modo cada vez maior da técnica artroscópica resultou em um interesse majorado para uma busca para materiais injetáveis capazes de ser convenientemente inoculado dentro das cavidades de osso, possibilitando preenchimento otimizado sem a necessidade de saber seu formato e dimensões adiantadamente, ou mesmo, quando possível, eliminando a necessidade de cirurgia.

No tempo presente, o material injetável mais largamente usado em cirurgia ortopédica é o poli-metil-meta-acrilato (PMMA), o qual, entretanto, desenvolve quantidades apreciáveis de calor sob aplicação e pode resultar na necrose dos tecidos com os quais ele venha estar em contacto.

Os materiais cerâmicos ou cimentos baseados em fósforo e cálcio (CPC) tem dado motivo a apreciável interesse em aplicações envolvendo tecidos duramente mineralizados. Estes materiais são de fato não-tóxicos e não-imunogênicos já que eles são compostos essencialmente de íons fosforados e de cálcio, os quais são constituintes naturais da fase cerâmica do tecido do osso. Uma das propriedades mais úteis de cimentos baseados em fósforo e cálcio (CPC) é a consistência fluida que eles adquirem quando eles são misturados com uma fase líquida aquosa na preparação. Mais uma propriedade útil destes cimentos é a de sua habilidade de endurecer na presença da água usada para a preparação.

Dentre os (CPC), o fosfato de tri-cálcio (TCP) é capaz de ligar diretamente ao tecido ósseo, assim formando uma colagem de interface muito forte entre o material e o tecido.

O fosfato de tri-cálcio como todos os cimentos para osso baseados em fosfato de cálcio (CPBC) é um material naturalmente poroso, mas seu comportamento mecânico é tipicamente de um material quebradiço, o qual é por isso muito diferente do comportamento do tecido ósseo natural.

Além disso, como é freqüentemente encontrado na

literatura, a pasta a qual é obtida durante a preparação de (TCP) corre o risco de desintegração em contacto com os fluidos biológicos caso aplicado prematuramente, enquanto, caso aplicado muito tarde, ele endurece e se torna bastante não-manipulável. Finalmente, quando a pasta é extrudada através de uma seringa freqüentemente ocorre
5 que as duas fases se separam, e como consequência a maior parte da fase líquida escapa enquanto a sólida permanece embaraçada na seringa.

A Patente requerida W O 02/070 029 descreve uma mistura trabalhável a qual é adequada para o uso como uma substituta de osso, compreendendo β -TCP poroso e um ligante selecionado a partir de agentes de emulsificação, suspensão,
10 espessamento, gelificação, colagem, desintegração ou de estabilização convencionais. Dentre os agentes de colagem, alginato de sódio, ácido hialurônico, celulose e derivados de celulose, colágeno, peptídeos, mucina, sulfato de chondroitina e assemelhados, são especificamente mencionados.

Os hidro-geis são materiais conhecidos por si próprios, os
15 quais tem sido a matéria de assunto de particular interesse em pesquisa científica e médica durante a última década, em particular, no campo de aplicações biomédicas. Sua típica estrutura em rede, ou que quer dizer, uma estrutura de correntes de polímero de ligação-cruzada química ou fisicamente, de fato os torna capaz de absorver e reter uma quantidade substancial de líquido, água ou fluidos biológicos sem se dissolver.
20 Especificamente, seu conteúdo apreciável de água tem como resultado o de que a tensão interfacial a qual surge em contacto com fluidos biológicos seja muito baixa. Esta importante propriedade, associada com a permeabilidade dos hidro-geis em comparação com as pequenas moléculas, tais como os metabólicos e os nutrientes, os tornam particularmente similares a tecidos biológicos. De modo desvantajoso, entretanto, eles
25 têm propriedades mecânicas pobres, as quais reduzem grandemente sua possibilidade de aplicação tal como a dos materiais para implantes artificiais.

Os inventores descobriram que a combinação de um hidro-gel de álcool poli-vinílico com uma fase cerâmica de fosfato de tri-cálcio (TCP) tornam possível obter-se um material composto tendo ótimas propriedade mecânicas as quais
30 são surpreendentemente similares àquelas do osso natural. O material composto obtido é também caracterizado por uma injetabilidade melhorada se comparada com aquela do (TCP) sozinho.

Os inventores também descobriram que variando a concentração das duas fases é possível modular as propriedades mecânicas e de injeção
35 do material composto obtido, baseado nos requisitos específicos do caso.

Um aspecto da presente invenção é por isso um material composto injetável o qual é particularmente adequado para o uso como um substituto de osso, compreendendo uma fase cerâmica de fosfato de tri-cálcio e uma fase fluida de

hidro-gel de álcool poli-vinílico.

O material composto de acordo com a invenção tem vantajosamente propriedades mecânicas as quais são muito similares àquelas do tecido natural. É também caracterizado por injetabilidade melhorada e conseqüentemente maior facilidade de aplicação em comparação com os cimentos convencionais baseados em fosfato de tri-cálcio.

O material composto injetável da invenção é preparado como segue.

Uma solução aquosa de álcool poli-vinílico (PVA) é preparada em uma concentração predeterminada, preferentemente dentro da faixa que vai de 2 % até 30 % em peso, mesmo mais preferivelmente entre 10 % e 20 % em peso. Subseqüentemente, a solução aquosa de (PVA) é misturada com pó de fosfato de tri-cálcio, preferivelmente α -fosfato de tri-cálcio, de modo a obter um material pastoso capaz de ser injetado dentro de cavidades de osso, onde ele pode endurecer como resultado tanto da água presente no material como da água presente no ambiente circundante.

Preferentemente, o material composto injetável de acordo com a invenção tem uma razão polímero de álcool poli – vinílico/fosfato de tri-cálcio, em peso, ficando dentro da faixa de 3/97 até 20/80 (w /w).

As soluções aquosas foram preparadas com diferentes concentrações em peso de (PVA) - (10 %), (17 %), (20 %)-para investigar as propriedades mecânicas e de injeção do material composto de acordo com a invenção. Estas soluções foram preparadas pela mistura de pó de polímero com água em uma temperatura de 100° C por 20 minutos. Após esfriar até à temperatura ambiente, as soluções de polímero foram misturadas com α -(TCP) em pó para obter três diferentes composições de α -(TCP)/(PVA) em peso : (93/7), (88/12), (86/14) w/w.

Para examinar suas propriedades mecânicas, o material composto pastoso assim obtido foi injetado dentro de discos de Teflon tendo uma geometria apropriada e imersos por 4 dias em uma solução aquosa de $\text{Na H}_2 \text{P O}_4$ com 2,5 % em peso a 37° C para a promoção do endurecimento.

Os resultados do teste de compressão (ASTM D 695) mostrados na Tabela 1 demonstram que é possível modular o comportamento mecânico do material composto ("composite") -- α -(TCP)/(PVA) -- pelo uso de diferentes porcentagens em peso do polímero e fase inorgânica. Em particular, composições específicas destes compostos exibem propriedades mecânicas as quais são mesmo melhores do que aquelas do fosfato de cálcio sozinho. De fato, usando uma porcentagem de fase de polímero de até 7 % em peso, um composto (93/7) é obtido tendo uma máxima resistência à compressão σ_{max} melhorada do valor de 21 ± 3 Mpa gravado para α -(TCP) sozinho até ao valor de 25 ± 5 MPa. Similarmente, o módulo elástico E aumenta

desde um valor de 0,8 GPa até um valor de 1,2 GPa. Um ligeiro aumento na deformação máxima ϵ_{max} , ou seja, o valor da deformação gravada na resistência máxima de compressão, é também encontrado ($0,02 \pm 0,01$ mm/mm para α -(TCP) sozinho, $0,03 \pm 0,01$ mm/mm para o composto de acordo com a invenção), enquanto é obtido um aumento apreciável na última deformação ϵ_u , ou seja, a deformação gravada no ponto de quebra do material, aumentando desde $0,06 \pm 0,01$ mm/mm para α -(TCP) sozinho, até $0,06 \pm 0,01$ mm/mm para o composto de acordo com a invenção. Do ponto de vista prático, isto resulta em uma maior capacidade de deformação do material composto antes de quebrar, se comparado com cimento. Isto pode também ser expresso em termos de dureza, a qual pode ser calculada como a área subtendida pela curva mecânica, a qual triplica em valor (2,1 MPa) no caso do composto em comparação com α -(TCP) sozinho (0,7 MPa).

Da Tabela 1 aparece também claramente que com porcentagens acima de 7 % em peso, os materiais compostos são obtidos tendo uma resistência à compressão e um módulo elástico menor do que ou igual àqueles do cimento inicial sozinho (α -- TCP). O valor σ_{max} de fato decresce até 17 ± 1 MPa para o composto α -(TCP)/(PVA) de 88/12 e mesmo até 14 ± 3 MPa para o composto α -(TCP)/(PVA) de 86/14 enquanto os valores do módulo elástico permanecem quase imutável. Entretanto, a deformação máxima ϵ_{max} aumenta a valores de até $0,04 \pm 0,01$ mm/mm para o composto 88/12 e $0,05 \pm 0,01$ mm/mm para o composto 86/14. Com relação ao que se refere à deformação última ϵ_u , o composto 88/12 tem um valor de $0,08 \pm 0,01$ mm/mm, o qual é ligeiramente diferente do composto 93/7, enquanto o valor para o composto 86/14 aumenta apreciavelmente até um valor de $0,11 \pm 0,01$ mm/mm. Especificamente, como resultado do aumento nos valores das duas deformações, os valores da dureza gravados para ambos, o composto 88/12 ($T = 1,1$ MPa) e o composto 86/14 ($T = 1,0$ MPa), são maiores do que aqueles para o cimento α -(TCP) sozinho.

Desde uma comparação entre os valores obtidos dos testes mecânicos e aqueles previamente reportados em conexão com o tecido ósseo natural, resulta que as propriedades mecânicas do substituto de osso injetável de acordo com a invenção ficam dentro da faixa de valores do tecido ósseo trabecular.

Para avaliar a faixa de aplicabilidade do material composto de acordo com a invenção e para compará-lo com os cimentos convencionais baseados em fosfato de cálcio, o parâmetro experimental de capacidade de injeção foi usado, este sendo definido como a porcentagem em peso do material o qual pode ser extrudado desde uma seringa.

A injetabilidade pode ser expressa pelo relacionamento seguinte: $\% I = W_e/W_i$.

Para determinar a injetabilidade, seringas cheias com uma

quantidade conhecida de material (W_i) foram usadas, e elas foram submetidas a uma força de compressão por meio de uma máquina com dinamômetro na qual a razão de descida da escora transversal foi de 15 mm/min e a carga aplicada foi de aproximadamente 100 N. Uma vez que os componentes foram pesados eles foram

5 misturados até que uma consistência pastosa foi conseguida no composto, o qual foi então disposto na seringa, a qual foi por sua vez montada sobre um suporte adequado. Estas operações tiveram que ser conduzidas em 60-90 segundos. Após a seringa ter sido cheia a contagem do tempo para o teste pôde começar. Quando o teste foi completado, o material extrudado foi pesado (W_e) e o parâmetro desejado foi calculado.

10 A Tabela 2 mostra que, em conexão com a aplicação prática do material, a adição de um hidro-gel PVA produz vários benefícios. O primeiro efeito positivo substancial é o de que a pasta obtida tem uma consistência ótima para extrusão através de uma seringa e nenhum novo fenômeno de separação entre as duas fases ocorre, como por vezes acontece quando α -(TCP) é usado sozinho. O segundo aspecto

15 positivo importante é o comprimento apreciável de tempo à disposição do praticante médico (1 hora) para aplicar o material composto antes que ele endureça. O aumento é significativo (veja a Tabela 2) quando comparado com o α -(TCP) sozinho, para o qual 91 % da quantidade carregada permanece presa e não pode mais ser injetada após apenas 6 minutos.

20 De um ponto de vista mais geral, a vantagem de associar um hidro-gel PVA com fosfato tri-cálcio reside no fato de que a água retida no hidro-gel é lentamente e completamente liberada à fase cerâmica, provendo uma precipitação uniforme de cristal, e conseqüentemente do composto, mesmo na ausência de uma solução aquosa externa. Foi também observado que nenhum aumento apreciável na

25 temperatura ocorre durante o endurecimento do material composto injetável.

O material composto injetável de acordo com a invenção pode também conter um agente bio-ativo (ou seja, uma substância tendo atividade biológica) selecionado, por exemplo, entre medicamentos, células, fatores de crescimento e assemelhados, possivelmente na forma adequada para uma liberação-cinética

30 controlada durante aplicação.

Tabela 1.-Propriedades mecânicas sob compressão

Material -	E (GPa)	σ max (Mpa)	ϵ max (mm/mm)	ϵ U (mm/mm)	T (MPa)
100 % α -TCP	0,8 \pm 0,2	21 \pm 3	0,02 \pm 0,01	0,06 \pm 0,01	0,7
PVA + 93 % α -TCP	1,2 \pm 0,1	25 \pm 5	0,03 \pm 0,01	0,09 \pm 0,01	2,1
PVA + 88 % α -TCP	0,7 \pm 0,3	17 \pm 1	0,04 \pm 0,01	0,08 \pm 0,02	1,1
PVA + 86 % α -TCP	0,9 \pm 0,1	14 \pm 3	0,05 \pm 0,01	0,11 \pm 0,02	1,0

Tabela 2.-Propriedades da capacidade de injeção

Fase Sólida	Fase Líquida	Tempo de Espera-(min)	% I
α -TCP	Água + 2,5 %/peso Na H ₂ P O ₄	2	44,2 %
α -TCP	Água + 2,5 %/peso Na H ₂ P O ₄	3	30,9 %
α -TCP	Água + 2,5 %/peso Na H ₂ P O ₄	5	18,8 %
α -TCP	Água + 2,5 %/peso Na H ₂ P O ₄	6	9,0 %
α -TCP	10 %/peso PVA Sol	7	100 %
α -TCP	10 %/peso PVA Sol	20	100 %
α -TCP	10 %/peso PVA Sol	40	100 %
α -TCP	10 %/peso PVA Sol	60	95,6 %

Reivindicações

1. Material composto injetável, **caracterizado** pelo fato de compreender uma fase cerâmica de fosfato de tri-cálcio e uma fase fluida de hidro-gel de álcool poli-vinílico.

5 2. Material composto injetável, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato da fase fluida de hidro-gel de álcool poli-vinílico ser uma solução aquosa de 2-30 % em peso de álcool poli-vinílico.

3. Material composto injetável, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizado** pelo fato de ter uma razão em peso de polímero de álcool poli-vinílico/fosfato de tri-cálcio dentro da faixa de 3/97 até 20/80 (peso/peso).

4. Material composto injetável, de acordo com a reivindicação 3, **caracterizado** pelo fato de ter uma razão em peso de polímero de álcool poli-vinílico/fosfato de tri-cálcio de 7/93 (peso/peso).

5. Material composto injetável, de acordo com a
15 reivindicação 3, **caracterizado** pelo fato de ter uma razão em peso de polímero de álcool
poli-vinílico/fosfato de tri-cálcio de 12/88 (peso/peso).

6. Material composto injetável, de acordo com a reivindicação 3, **caracterizado** pelo fato de ter uma razão em peso de polímero de álcool poli-vinílico/fosfato de tri-cálcio de 14/86 (peso/peso).

20 7. Material composto injetável, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 6, **caracterizado** pelo fato de ainda compreender um agente bio-ativo selecionado dentre um medicamento, uma cultura de células, um fator de crescimento, ou suas combinações.

25 8. Material composto injetável, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 7, **caracterizado** pelo fato de ser um substituto de osso.

9. O uso de um material composto injetável de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 7, **caracterizado** pelo fato de ser o preparo de um medicamento adequado para uso como um substituto de osso.

30 10. O método de preparar um material composto injetável de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 7, **caracterizado** pelo fato de compreender o preparo de uma solução aquosa de álcool poli-vinílico e, subseqüentemente, misturar a dita solução aquosa de álcool poli-vinílico com pó de fosfato de tri-cálcio .

Resumo

Material composto injetável adequado para uso como um substituto para osso, onde a invenção refere-se a um novo material composto injetável adequado para o uso como um substituto de um osso; o material composto de acordo com a invenção compreende uma fase cerâmica reativa baseada em fosfato de tri-cálcio e uma fase orgânica compreendendo um hidro-gel de álcool poli-vinílico; pela variação da concentração das duas fases é possível modular as propriedades mecânicas e de capacidades de injeção do material.