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

(11) PI 0715143-8 B1

(22) Data do Depósito: 23/07/2007

(45) Data de Concessão: 29/05/2018

(54) Título: BIOMATERIAL E USOS DE UM BIOMATERIAL

(51) Int.Cl.: A61L 27/10; A61L 27/42; A61L 27/56; A61K 8/25; C03C 1/00; C03C 3/00; C03C 4/00

(30) Prioridade Unionista: 01/08/2006 CN PCT/CN2006/001932

(73) Titular(es): UNILEVER N.V.

(72) Inventor(es): MICHAEL FRANCIS BUTLER; MARY HEPPENSTALL-BUTLER; YAN DENG; SHAODIAN SHEN; GUIBO ZHU

“BIOMATERIAL E USOS DE UM BIOMATERIAL”

CAMPO DA INVENÇÃO

[001] A presente invenção refere-se a biomateriais compósitos de óxido de cálcio-sílica com um tamanho de poro médio particular, a métodos para sua preparação e usos destes.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[002] Apatita é um mineral que é produzido e usado por sistemas biológicos. O nome apatita designa a um grupo de minerais de fosfato, incluindo hidroxiapatita, fluorapatita e cloroapatita (tendo altas concentrações de ânions hidroxila, fluoreto e cloreto, respectivamente, na estrutura molecular do cristal). A fórmula da mistura das três espécies mais comuns de apatita é $Ca_5(PO_4)_3$(OH, F, Cl).

[003] Hidroxiapatita é o principal componente de esmalte dos dentes e um grande componente do material ósseo. Ele ocorre naturalmente na forma de apatita, tendo a fórmula $Ca_5(PO_4)_3OH$ (normalmente escrita como $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)2$, para denotar que a célula unitária do cristal compreende duas moléculas).

[004] Tipicamente, hidroxiapatita tem uma forma tipo prisma com uma largura de cerca de 60 nm e um comprimento de vários micrômetros. Os cristalitos do prisma geralmente são alinhados de uma maneira altamente ordenada.

[005] É de conhecimento o uso de hidroxiapatita como um material de substituição óssea e como um revestimento em implantes de metal para promover crescimento ósseo, por exemplo, em implantes prostéticos. Hidroxiapatita recém-formada em superfícies de implante ajuda células a estimular a secreção de fatores de crescimento e a promover novo crescimento de tecido para formar boa ligação com implantes. Também é conhecido o uso de hidroxiapatita onde a remineralização é requerida, por exemplo, na remineralização de esmalte dos

dentes e do osso, isto é, para tratar osteoporose. Pelo termo “remineralização”, entende-se restauração de teor mineral esgotado.

[006] Desta forma, existe interesse considerável no fornecimento de composições e métodos de induzir formação de hidroxiapatita.

[007] Hidroxiapatita cristalizada pode ser formada sinterizando vários compostos de fosfato de cálcio em uma dada razão e em uma temperatura acima de 600°C. A hidroxiapatita cristalizada pode então ser moída em pó e combinada com uma matriz de polímero para uso como um implante dentário ou ósseo. No uso, a hidroxiapatita cristalizada é dissolvida em fluido corporal e induz a formação de hidroxiapatita nova nos dentes ou osso ou sobre deles. Entretanto, este processo é muito lento e a formação de hidroxiapatita nova leva muito tempo, frequentemente de vários meses a um ano.

[008] Em uma tentativa de acelerar a formação de hidroxiapatita um novo tipo de sistema de cimento foi desenvolvido. Por exemplo, US-4.612.053 descreve um sistema de cimento que compreende fosfato de tetracálcio ($Ca_4(PO_4)_2O$) e pelo menos um outro fosfato de cálcio sólido ligeiramente solúvel, tal como fosfato dicálcico anidro ($CaHPO_4$). O cimento forma hidroxiapatita quando é misturado com solução de fosfato de sódio. Entretanto, o cimento produz muito calor na formação da hidroxiapatita, que aquece o tecido em volta. Adicionalmente, o cimento é caro e difícil de preparar.

[009] Biomateriais porosos também foram desenvolvidos em uma tentativa de melhorar a bioatividade e novo crescimento ósseo.

[010] Materiais porosos são classificados em vários tipos, de acordo com seu tamanho. Por exemplo, materiais microporosos têm diâmetros de poro menores que 2 nm, materiais mesoporosos têm diâmetros de poro entre 2 e 50 nm e materiais macroporosos têm diâmetros de poro maiores que 50 nm.

[011] Um exemplo de um tipo de biomaterial poroso é um vidro bioativo poroso.

[012] Vidros bioativos compreendem SiO_2, CaO, P_2O_5, Na_2O e pequenas quantidades de outros óxidos. Um vidro bioativo tipicamente tem a fórmula básica $CaO-P_2O_5-Na_2O-SiO_2$. Vidros bioativos podem ser preparados por processos de fusão ou por processamento sol-gel (ver, por exemplo, Hench, J. Am. Ceram. Soc., 81, 7, 1705-28, (1998) e Hench, Biomateriais, 19 (1998), 1419-1423).

[013] Sabe-se que vidros bioativos se ligam ao osso vivo. Quando um vidro bioativo é imerso em fluido corporal, acredita-se que íons cálcio e fosfato migram do vidro bioativo de maneira a formar uma camada superficial rica em cálcio-fosfato. A camada abaixo da superfície rica em cálcio-fosfato se torna crescentemente rica em sílica em virtude da perda de íons cálcio. Mediante exposição à água, a sílica forma ligações Si-OH nos ossos. O grupo hidroxila atrai íons cálcio e os íons cálcio atraem íons fosfato de maneira a precipitar e transformar em hidroxiapatita mais estável (da forma sugerida por Kokubo, “Apatite formation on surface of ceramics metals”, Acta mater, Vol. 46, Nº 7, 2519-2527, 1998). Assim, uma camada de hidroxiapatita é formada no vidro bioativo. Células então aderem à camada de hidroxiapatita e gradualmente se aderem firmemente ao vidro bioativo de maneira a estabelecer uma matriz extracelular. A matriz mineraliza de maneira a conectar com o tecido ósseo. Assim, o osso se liga ao vidro bioativo.

[014] O documento US-B-6.338.751 descreve uma composição de vidro bioativo incluindo vidro bioativo e biocompatível particulado contendo 40 a 60% de SiO_2, 10 a 30% de CaO, 10 a 35% de Na_2O, 2 a 8% de P_2O_5, 0 a 25% de CaF_2 e 0 a 10% de B_2O_3 (onde as porcentagens estão em peso) e uma faixa de tamanho de partícula menor que 90 µm e incluindo um túbulo de dentina efetivo que oclui quantidade de partícula menor que cerca de 10 µm.

[015] A referência US-A-200410087429 descreve um vidro bioativo compreendendo 30 a 60 mol% de CaO, 40 a 70 mol% de SiO_2 e 20 mol% ou menos de Na_2O e seu uso em materiais de restauração óssea.

[016] O documento WO-A-20051063185 descreve composições não aquosas compreendendo partículas de vidro bioativo. O vidro bioativo pode compreender de 40 a 86% de SiO_2, de 0 a 35% de Na_2O, de 4 a 46% de CaO e de 1 a 15% de P_2O_5 (onde porcentagens são em peso).

[017] O documento CN-1554607 descreve vidro biológico mesoporoso e macroporoso produzido por meio de processos de autoagrupamento de agente tensoativo e processos sol-gel usando agentes tensoativos e microesferas de polímero. Os agentes tensoativos usados nos processos são $EO_{20}PO_{70}EO_{20}$ (P123), $EO_{106}PO_{70}E0_{106}$ (F127), $EO_{132}PO_{50}EO_{132}$ (F108), $EO_{20}PO_{30}EO_{20}$ (P65) e $EO_{26}PO_{33}EO_{26}$ (P85), em que EO é óxido de poli(etileno) e PO é óxido de poli(propileno). As microesferas de polímero usadas nos processos são poliestireno e metacrilato de polibutila. Os vidros produzidos incluem íons fosfato. Os vidros produzidos usando os tensoativos P123, P65 e P85 têm tamanho de poro médios de 4,6 nm, 5,1 nm e 6,0 nm respectivamente.

[018] Hench et al. (Journal of Sol-Gel Science and Technology, 7, 59-68, 1996) descreve vidros de sílica gel tendo diferentes tamanhos de poro e preceitua que os maiores tamanhos de poro são preferidos.

[019] Yu et al. (Angew: Chem. Int Ed., 2004, 43, 5980-5984) descreve um processo para preparar vidros bioativos mesoporosos altamente ordenados. O processo compreende dissolver um copolímero bloco não iônico, ortossilicato de tetraetila (TEOS), nitrato de cálcio, fosfato de trietila e ácido hidroclórico em etanol e agitar a solução a temperatura ambiente para produzir um sol. O sol então se submete a um processo de autoagrupamento induzido por evaporação (EISA) e o

gel seco é calcinado a 700°C para obter o vidro bioativo mesoporoso. Os polímeros bloco não iônicos são usados como agentes de direcionamento da estrutura para fornecer o tamanho de poro e estrutura desejados. Os copolímeros bloco não iônicos usados são $EO_{20}PO_{70}EO_{20}$ (P123), $EO_{106}PO_{70}EO_{106}$ (F127) e $EO_{39}EO_{47}EO_{39}$ (B50-6600), em que EO é óxido de poli(etileno), PO é óxido de poli(propileno) e BO é óxido de poli(butileno). Os vidros mesoporosos formados por este processo aparentemente são homogêneos e têm um tamanho de poro na faixa de 4 a 7 nm. Yu et at. preceitua que os vidros mesoporosos formados por este processo têm bioatividade de formação óssea superior *in vitro*.

[020] É de conhecimento o uso de outros tensoativos como agentes de direcionamento da estrutura para formar materiais mesoporosos e microporosos.

[021] Por exemplo, sabe-se que brometo de cetiltri-metilamônio (CTAB) é uma molécula porógena (ou agente de direcionamento da estrutura) na sílica mesoporosa (ver S. Mann et al., Adv. Mater. 2002, 14, Nº 11, 5 de junho, páginas 1 a 14).

[022] Stucky et al. (Science, Vol. 279, 1998, páginas 548-552) descreve o uso de tensoativos de cetiltrimetilamônio catiônico para preparar MCM-41 (uma sílica mesoporosa tendo uma estrutura porosa hexagonal) tendo tamanhos de poro uniformes de 2 a 3 nm. Stucky et at. também preceitua que estruturas de sílica mesoporosa hexagonal bem ordenadas com tamanhos de poro uniformes grandes reguláveis de até 30 nm podem ser formadas usando copolímeros bloco anfifílicos como agentes de direcionamento da estrutura orgânicos.

[023] Holmberg et al. (Soft Matter., 2005, 1, 219-226) descreve o uso de agentes tensoativos catiônicos e não iônicos como agentes de direcionamento de estrutura para preparar sílica mesoporosa.

[024] Nenhum dos documentos do estado da técnica mencionados

anteriormente descreve um biomaterial compósito de óxido de cálcio-sílica com um tamanho de poro médio na faixa de 0,8 a 4 nm ou um método para preparar tais biomateriais compósitos de óxido de cálcio-sílica.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[025] Um primeiro aspecto da presente invenção fornece um biomaterial compósito de óxido de cálcio-sílica, tanto no estado amorfo quanto no estado cristalino, com um tamanho de poro médio, determinado pelo método BET, na faixa de 0,8 a 4 nm, em que o teor de óxido de cálcio-sílica do biomaterial é pelo menos 80% em peso, o equilíbrio sendo opcionalmente um ou mais outros materiais e em que a razão molar de óxido de cálcio para sílica é pelo menos 0,1.

[026] Um segundo aspecto da presente invenção fornece um método para preparar um biomaterial compósito de óxido de cálcio-sílica, tanto no estado amorfo quanto no estado cristalino, com um tamanho de poro médio, determinado pelo método BET, na faixa de 0,8 a 4 nm, em que o teor de óxido de cálcio-sílica do biomaterial é pelo menos 80% em peso, o equilíbrio sendo opcionalmente um ou mais outros materiais e em que a razão molar de óxido de cálcio para sílica é pelo menos 0,1, o método compreendendo as etapas de:

(i) combinar, em solução, um sal de cálcio, um precursor de sílica orgânica ou inorgânica, tais como um silicato ou um tetra(alquil)silicato e um agente de direcionamento da estrutura na presença de um solvente aquoso em que hidrólise do tetra(alquil)silicato ocorre, levando à formação de um sol;

(ii) isolar um sólido do sol; e

(iii) calcinar o sólido isolado.

[027] Os biomateriais compósitos de óxido de cálcio-sílica da presente invenção fornecem vantagens muito reais no uso. Por exemplo, eles são fáceis de preparar e são capazes de induzir a formação de hidroxiapatita em um

período de tempo muito menor que o do estado da técnica de biomateriais discutido anteriormente. Usos incluem regeneração do tecido, regeneração de dentes e/ou osso, branqueamento dos dentes e tratamento e/ou prevenção da hipersensibilidade dos dentes.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[028] A presente invenção será agora explicada em mais detalhe por meio dos seguintes exemplos e com referência aos desenhos em anexo onde:

a Figura 1 mostra distribuições de tamanho de poro para um material, de acordo com a presente invenção e um material comparativo;

a Figura 2 mostra um padrão de difração de raios-X de ângulo pequeno para um material de acordo com a presente invenção;

a Figura 3 mostra imagens SEM de materiais compósitos de CaO-SiO_2 calcinados antes e depois da incubação;

a Figura 4 mostra padrões de difração de raios-X para um outro material, de acordo com a presente invenção e de um exemplo comparativo;

a Figura 5 mostra imagens SEM de um material compósito de CaO-SiO_2 calcinado de acordo com a presente invenção e de um exemplo comparativo (barra de escala 1 μm);

a Figura 6 mostra imagens SEM dos materiais do exemplo 3;

a Figura 7 mostra imagens SEM dos materiais do exemplo 4 (barra de escala 1 μm);

a Figura 8 mostra imagens SEM de um dente coberto com um material de acordo com a presente invenção, antes e depois da incubação;

a Figura 9 mostra imagens HRTEM para o material do exemplo 1, depois da incubação;

a Figura 10 mostra uma imagem HRTEM de área maior da amostra

apresentada na figura 9;

as Figuras 11-13 mostram imagens HRTEM obtidas do material do exemplo comparativo 1; e

a Figura 14 mostra um espectro Raman respectivo de uma amostra de dente atacado antes e depois do tratamento com o material do exemplo 1.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[029] Os exemplos aqui mostrados têm o intuito somente de exemplificar uma das inúmeras maneiras de se realizar a invenção, sem limitar, contudo, o escopo da mesma.

[030] A menos que de outra forma definida, todas as técnicas e termos científicos aqui usados têm o mesmo significado que o comumente entendido por um versado na arte.

BIOMATERIAIS COMPÓSITOS DE ÓXIDO DE CÁLCIO-SÍLICA

[031] De acordo com a presente invenção, é fornecido um biomaterial compósito de óxido de cálcio (CaO)-sílica (SiO_2) com um tamanho de poro médio na faixa de 0,8 nm a 4 nm.

[032] Para evitar qualquer dúvida, pelo termo “compósito” entende-se um material único formado de pelo menos dois diferentes materiais. Os biomateriais compósitos de óxido de cálcio-sílica da presente invenção compreendem pelo menos óxido de cálcio e sílica. Em outras palavras, os biomateriais compósitos de óxido de cálcio-sílica compreendem pelo menos átomos de cálcio, oxigênio e silício ligados juntos para formar os biomateriais.

[033] Um versado na arte percebe que os biomateriais compósitos de óxido de cálcio-sílica da presente invenção podem compreender componentes adicionais (isto é, além de óxido de cálcio e sílica). Qualquer um de tais componentes adicionais pode estar incluído, desde que eles não inibam ou evitem

os biomateriais compósitos de óxido de cálcio-sílica da presente invenção de induzir a formação de hidroxiapatita conforme discutido em mais detalhe a seguir. Em outras palavras, prefere-se que quaisquer componentes adicionais não participem e/ou inibam a ação dos biomateriais compósitos de óxido de cálcio-sílica na formação de hidroxiapatita. Isto é em virtude de os presentes inventores acreditarem que óxido de cálcio e sílica sozinhos são particularmente efetivos na indução da formação de hidroxiapatita em uma solução contendo íons fosfato, por exemplo, um fluido corporal ou saliva. Quaisquer componentes adicionais podem, por exemplo, estar incluídos em uma quantidade menor que 15% em peso, mais preferivelmente menor que 10% em peso.

[034] Para evitar qualquer dúvida, pelo termo “biomaterial” entende-se um material que é capaz de se ligar ao tecido humano e/ou animal, incluindo tecido vivo (tais como tecido ósseo e dentina dos dentes) e tecido não vivo (tais como esmalte dos dentes) e também incluindo tecido tanto macio quanto duro.

[035] O tamanho de poro médio é o medido usando o método BET. Isto pode ser realizado usando um instrumento comercialmente disponível.

[036] Em um outro aspecto da presente invenção, o tamanho de poro médio está na faixa de 2 a 4 nm, particularmente na faixa de 2 a menos que 4 nm, por exemplo, na faixa de 2 a 3,9 nm, particularmente na faixa de 2 a 3,5 nm, mais particularmente na faixa de 2 a 3 nm.

[037] Em um outro aspecto da presente invenção, o tamanho de poro médio está na faixa de 1 a 2,7 nm e ainda em um outro aspecto da presente invenção, o tamanho de poro médio é na faixa de 1,35 a 2,45 nm.

[038] Um versado na arte percebe que não é essencial que 100% dos poros sejam do tamanho de poro especificado, de maneira que os biomateriais compósitos de óxido de cálcio-sílica da presente invenção apresentem as

vantagens discutidas anteriormente. O termo “tamanho de poro médio” é amplamente usado na tecnologia e será entendido por um versado na arte. O tamanho de poro médio é calculado por um método estatístico conhecido.

[039] O tamanho de poro médio é controlado e selecionado pelo uso de um agente de direcionamento da estrutura apropriada durante a formação do biomaterial compósito de óxido de cálcio-sílica, por exemplo, usando o método descrito aqui. Em outras palavras, o agente de direcionamento da estrutura é selecionado de maneira a fornecer o tamanho de poro médio desejado. Um versado na arte percebe que o tamanho de poro médio particular obtido depende do agente de direcionamento da estrutura particular usado. Outros fatores também podem afetar o tamanho de poro médio, tais como, por exemplo, o pH e temperatura da solução da preparação e a concentração do agente de direcionamento da estrutura.

[040] Os biomateriais compósitos de óxido de cálcio-sílica da presente invenção estão no estado amorfo ou estado cristalino. Misturas de biomateriais de ambos os estados também estão no âmbito da invenção. O estado amorfo inclui o estado de vidro.

[041] Os biomateriais compósitos de óxido de cálcio-sílica da presente invenção tipicamente são materiais a base de sílica. Em outras palavras, os biomateriais compreendem uma estrutura primária de sílica, isto é, átomos de silício e oxigênio interconectados. A estrutura particular formada pela rede de átomos de silício e oxigênio interconectados pode ser qualquer estrutura adequada e dependerá de vários fatores, incluindo a natureza do agente de direcionamento da estrutura usado para preparar o biomaterial compósito. Por exemplo, quando o agente de direcionamento da estrutura é CTAB, tipicamente uma estrutura porosa hexagonal é formada e quando o agente de direcionamento da estrutura é F127®, tipicamente uma estrutura porosa cúbica é formada. Átomos de cálcio são

covalentemente ligados aos átomos de oxigênio na rede silício-oxigênio, de maneira a formar uma mistura coerente e contínua de átomos de silício, oxigênio e cálcio. O material compósito tipicamente tem uma forma esférica uma vez formado.

[042] Tipicamente, os poros do biomaterial compósito de óxido de cálcio-sílica têm um arranjo ordenado. O ordenamento dos poros pode, por exemplo, ser detectado por difração de raios-X de ângulo pequeno, por exemplo, em ângulos de 1 a 8° (comparado aos ângulos de 10 a 80° usados para um cristal normal): Difração de raios-X de ângulo pequeno é requerida em virtude de o tamanho de poro ser maior que a estrutura molecular de cristal do átomo. Um versado na arte percebe que, se os poros não têm um arranjo ordenado, nenhum pico é observado no padrão de difração de raios-X de ângulo pequeno. Entretanto, se os poros têm um arranjo ordenado, um pico agudo é observado no padrão de difração de raios-X.

[043] Os presentes inventores surpreendentemente observaram que os biomateriais compósitos de óxido de cálcio-sílica da presente invenção são especialmente efetivos na indução da formação de hidroxiapatita, por exemplo, comparados aos biomateriais da tecnologia anterior discutidos anteriormente.

[044] Como discutido anteriormente, acredita-se que, para que a hidroxiapatita se forme, íons cálcio devem ser liberados de um biomaterial apropriado. Em particular, de maneira que a hidroxiapatita se forme na superfície de um biomaterial, íons cálcio devem migrar para a superfície do material. Sem desejar ficar preso à teoria, acredita-se que o tamanho de poros médio dos biomateriais compósitos de óxido de cálcio-sílica da presente invenção, que são pequenos comparados a muitos biomateriais conhecidos, fornecem uma área superficial interna maior, que permite dissolução fácil e eficiente dos átomos de cálcio. Tipicamente, a área superficial interna dos biomateriais compósitos de óxido

de cálcio-sílica da presente invenção está na faixa de 400 a 1000 m^2/g. Além disso, os biomateriais compósitos de óxido de cálcio-sílica da presente invenção incluem um arranjo bem ordenado de poros e canais. Sem desejar ficar preso à teoria, acredita-se que este arranjo bem ordenado permite fácil transporte dos íons cálcio para a superfície do biomaterial, de maneira a auxiliar na formação de hidroxiapatita. Adicionalmente, acredita-se que os pequenos tamanhos de poro previnem ou reduzem a formação de hidroxiapatita nos poros, de maneira a evitar o bloqueio do canal do poro e assim aumentar a quantidade de hidroxiapatita que é formada na superfície, conforme desejado.

[045] Os biomateriais compósitos de óxido de cálcio-sílica da presente invenção podem compreender cálcio e silício em qualquer razão adequada, desde que a razão molar de óxido de cálcio para sílica seja pelo menos 0,1. Por exemplo, a razão molar de cálcio para silício pode ser na faixa de 1:10 a 1:1, por exemplo, na faixa de 1:10 a 1:2, particularmente cerca de 1:10. Acredita-se que esta razão molar ajuda a controlar a taxa de liberação de átomos de cálcio do biomaterial compósito e, conforme um versado na arte percebe, a razão molar ideal dependerá do biomaterial compósito particular e das condições em que ele é usado.

[046] Preferivelmente, os biomateriais compósitos de óxido de cálcio-sílica da presente invenção são substancialmente livres de íons fosfato. Pelo termo “substancialmente livre” entende-se que os biomateriais compósitos tipicamente incluem menos que 5% em peso, particularmente menos que 2,5% em peso, mais particularmente menos que 1% em peso, ainda mais particularmente menos que 0,5% em peso, de íons fosfato. Por exemplo, se for possível preparar um biomaterial de óxido de cálcio-sílica da presente invenção contendo menos que 0,005% em peso de íons fosfato usando materiais de partida de alta pureza, por exemplo, usando nitrito de cálcio fornecido por China National Pharmaceutical Group

Corporation (SINOPHARM), Beijing, China em uma pureza maior que 99%.

[047] Acredita-se que os biomateriais compósitos de óxido de cálcio-sílica da presente invenção que são substancialmente livres de íons fosfato são vantajosos em virtude, em uso, da formação (e precipitação) de fosfato de cálcio nos poros do biomaterial ser reduzida. Ao contrário, os íons cálcio são capazes de migrar para a superfície do biomaterial antes de combinar com os íons fosfato da solução aquosa para formar fosfato de cálcio. Isto ajuda na formação de hidroxiapatita na superfície externa do biomaterial. Estes biomateriais são o contrário dos biomateriais convencionais que incluíam íons fosfato na sua estrutura. Adicionalmente, acredita-se que os biomateriais compósitos de óxido de cálcio-sílica da presente invenção que são substancialmente livres de íons fosfato são vantajosos em virtude de eles terem uma composição simples e serem fáceis de preparar.

[048] Os biomateriais compósitos da presente invenção podem conter um ou mais outros materiais desde que o teor de óxido de cálcio-sílica seja pelo menos 80% em peso. Embora fosfato seja um material não preferido tal como outros materiais, os outros materiais são tipicamente selecionados dos comumente encontrados nos biovidros.

[049] Como discutido anteriormente, em muitas aplicações é preferido formar a hidroxiapatita na superfície do biomaterial. Isto permite que ocorram cascatas de interações fisicoquímicas subsequentes, que são necessárias para formar uma ligação ao tecido. Exemplos de tais aplicações incluem revestimentos em implantes de metal, por exemplo, em implantes de óxido de titânio.

[050] Tipicamente, os biomateriais compósitos de óxido de cálcio-sílica da presente invenção são na forma de um pó. Isto é vantajoso em virtude de

permitir que os materiais sejam usados na forma de pó sem precisar da etapa de formação de um pó, por exemplo, moagem em uma forma de pó. Além disso, o pó tipicamente compreende partículas de um tamanho pequeno que não podem ser prontamente obtidas por processos de moagem simples, por exemplo, de um tamanho submicron.

[051] Em um aspecto da invenção, os biomateriais compósitos de óxido de cálcio-sílica da presente invenção podem ser na forma de um vidro. De maneira a formar um vidro, uma temperatura de calcinação adequada deve ser usada, por exemplo, uma temperatura de calcinação de pelo menos 900°C.

MÉTODO

[052] De acordo com a presente invenção, é fornecido um método para preparar um biomaterial compósito de óxido de cálcio-sílica com um tamanho de poro médio na faixa de 0,8 a 4 nm, o método compreendendo as etapas de:

(i) combinar, em solução, um sal de cálcio, um tetra(alquil)silicato e um agente de direcionamento da estrutura na presença de um solvente aquoso em que a hidrólise do tetra(alquil)silicato ocorre, levando à formação de um sol;

(ii) isolar um sólido do sol; e

(iii) calcinar o sólido isolado.

[053] Com o método descrito anteriormente também é possível produzir biomaterial compósito de óxido de cálcio-sílica com um tamanho de poro médio na faixa de 2 a 4 nm, particularmente na faixa de 2 a menos que 4 nm, por exemplo, na faixa de 2 a 3,9 nm, particularmente na faixa de 2 a 3,5 nm, mais particularmente na faixa de 2 a 3 nm.

[054] Com o método descrito anteriormente também é possível produzir biomaterial compósito de óxido de cálcio-sílica com um tamanho de poro médio de 1 a 2,7 nm e, ainda em um outro aspecto da presente invenção, o tamanho

de poro médio é na faixa de 1,35 a 2,45 nm.

[055] Na etapa (i) do método da presente invenção, o tetra(alquil)silicato (tal como TEOS) é hidrolisado para formar sílica. Um versado na arte percebe que não é necessário que todo tetra(alquil)silicato seja hidrolisado. Tipicamente, pelo menos 80% em peso do tetra(alquil)silicato são hidrolisados na etapa (i).

[056] Um versado na tecnologia percebe que qualquer tetra(alquil)silicato adequado pode ser usado na etapa (i) do método da presente invenção. Tetra(alquil)silicatos adequados incluem ortossilicato de tetraetila (daqui em diante referido como “TEOS”) e ortossilicato de tetrametila. É menos preferido usar ortossilicato de tetrametila em virtude de o ortossilicato de tetrametila produzir metanol durante a reação de hidrólise. Sabe-se que metanol é prejudicial a humanos e animais. Também, metanol potencialmente pode romper a formação da estrutura ordenada no sol.

[057] Qualquer concentração adequada de tetra(alquil) silicato pode ser usada na etapa (i) do método da presente invenção. Concentrações adequadas incluem 0,1 a 1 M, particularmente 0,3 a 0,6 M.

[058] Um versado na arte percebe que qualquer cálcio adequado pode ser usado na etapa (i) do método da presente invenção. Sais de cálcio adequados incluem os que são substancialmente solúveis em uma solução aquosa com um pH entre 8 e 10. Por exemplo, sais de cálcio adequados incluem nitrato de cálcio e cloreto de cálcio. Em um aspecto, o sal de cálcio é nitrato de cálcio.

[059] É possível na etapa (i) do método da presente invenção que algum sal de cálcio hidrolise para formar hidróxido de cálcio. Isto tipicamente ocorrerá somente em valores de pH maiores que 8.

[060] Qualquer concentração adequada de sal de cálcio pode ser

usada na etapa (i) do método da presente invenção. A concentração é selecionada de maneira a fornecer a razão desejada de cálcio e silício, como discutido anteriormente.

[061] Conforme um versado na arte percebe, qualquer agente de direcionamento da estrutura adequado pode ser usado na etapa (i) do método da presente invenção, desde que ele seja capaz de formar um biomaterial compósito de óxido de cálcio-sílica com um tamanho de poro médio na faixa especificada. Por exemplo, o agente de direcionamento da estrutura pode ser um tensoativo catiônico ou não iônico e deve ser de natureza orgânica. Agentes de direcionamento da estrutura adequados são descritos em Berggren et al., Soft Matter., 2005, 1, 219-226.

[062] Agentes de direcionamento da estrutura adequados incluem, por exemplo, tensoativos catiônicos da fórmula geral $C_nH_{2n+1}N(CH_3)_3X$, em que X representa bromo ou cloro e n é 8, 10, 12, 14 ou 16. Quando o agente de direcionamento da estrutura é um tensoativo como este, o biomaterial compósito de óxido de cálcio-sílica produzido tipicamente tem um tamanho de poro médio na faixa de cerca de 1,7 a 2,7 nm.

[063] Um exemplo de um agente tensoativo catiônico como este é brometo de cetiltrimetilamônio (daqui em diante referido como “CTAB”), que tem a fórmula $C_{16}H_{33}N(CH_3)_3Br$ (isto é, n é 16). CTAB é comercialmente disponível (por exemplo, da Acros Organics, New Jersey, USA). Quando o agente de direcionamento da estrutura é CTAB, o biomaterial compósito de óxido de cálcio-sílica produzido tem um tamanho de poro médio de cerca de 2,7 nm.

[064] Agentes de direcionamento da estrutura adequados adicionais incluem, por exemplo, tensoativos não iônicos da fórmula geral $C_mH_{2m+1}NH_2$, em que m é 8, 10, 12, 14, 16 ou 18. Quando o agente de direcionamento da estrutura

é um tensoativo como este, o biomaterial compósito de óxido de cálcio-sílica produzido tipicamente tem um tamanho de poro médio na faixa de cerca de 1,6 a 2,4 nm.

[065] Um exemplo de um tensoativo não iônico como este é dodecilamina, que tem a fórmula $H_2N(C_{12}H_{25})$ (isto é, m é 12). Dodecilamina é comercialmente disponível (por exemplo, da Tokyo Kasei Kogyo Company Limited, Japão). Quando o agente de direcionamento da estrutura é dodecilamina, o biomaterial compósito de óxido de cálcio-sílica produzido tem um tamanho de poro médio de cerca de 2,4 nm.

[066] Um agente de direcionamento da estrutura adequado adicional é Pluronic F88®, que é um tensoativo copolímero bloco não iônico da fórmula $EO_{100}PO_{39}EO_{100}$, em que EO representa óxido de poli(etileno) e PO representa óxido de poli(propileno). Pluronic F88® é comercialmente disponível (por exemplo, da BASF Corporation). Quando o agente de direcionamento da estrutura é Pluronic F88®, o biomaterial compósito de óxido de cálcio-sílica produzido tem um tamanho de poro médio de cerca de 3,5 nm.

[067] Um agente de direcionamento da estrutura adequado adicional é Tetronic 908®, que é um agente tensoativo de copolímero em estrela não iônico da fórmula $(EO_{113}PO_{22})_2N\ (CH_2)_2N(PO_{22}EO_{113})_2$, em que EO representa óxido de poli(etileno) e PO representa óxido de poli(propileno). Tetronic 908® tem um peso molecular médio de 25.000. Tetronic 908® é comercialmente disponível (por exemplo, da BASF Corporation). Quando o agente de direcionamento da estrutura é Tetronic 908®, o biomaterial compósito de óxido de cálcio-sílica produzido tem um tamanho de poro médio de cerca de 3,0 nm.

[068] Em um aspecto da presente invenção, o agente de direcionamento da estrutura é selecionado de brometo de cetiltrimetilamônio

(CTAB), Pluronic F88®, Tetronic 908® e dodecilamina e misturas destes. Em particular, o agente de direcionamento da estrutura pode ser CTAB.

[069] Qualquer concentração adequada de agente de direcionamento da estrutura pode ser usada na etapa (i) do método da presente invenção e dependerá do agente de direcionamento da(s) estrutura(s) particular(es) em uso. Concentrações adequadas incluem, por exemplo, 50 a 100 mM quando o agente de direcionamento da estrutura é CTAB e 4 a 12 mM quando o agente de direcionamento da estrutura é dodecilamina.

[070] Um versado na arte percebe que misturas de um ou mais sais de cálcio, tetra(alquil)silicatos e/ou agentes de direcionamento da estrutura podem ser usadas na etapa (i) do método da presente invenção. Entretanto, prefere-se usar somente um agente de direcionamento da estrutura, uma vez que isto ajuda na formação de poros do tamanho desejado.

[071] O solvente aquoso pode compreender água e um álcool. Qualquer álcool adequado pode ser usado, por exemplo, um álcool C_1-C_4, tais como metanol ou etanol (especialmente etanol). O uso de etanol é vantajoso em virtude de ele ser barato e não ser prejudicial à saúde durante a produção.

[072] A água no solvente aquoso é necessária de maneira que a reação de hidrólise(s) mencionada anteriormente ocorra. Assim, o solvente aquoso deve conter uma quantidade suficiente de água para permitir que a reação de hidrólise(s) ocorra. Tipicamente, o solvente aquoso compreende entre 40 e 50% em peso, por exemplo, cerca de 45% em peso de água. A quantidade de álcool controla a taxa da reação de hidrólise(s). Uma vez que a quantidade de álcool aumenta, a taxa de hidrólise do tetra(alquil)silicato diminui.

[073] Uma vez que a reação de hidrólise(s) prossegue na etapa (i) do método da presente invenção, a sílica e o sal de cálcio tipicamente formam um sol.

O tetra(alquil)silicato hidrolisado tipicamente se submete a uma reação de condensação, que leva à formação da rede desejada de átomos de silício e oxigênio interconectados. Para evitar qualquer dúvida, pelo termo “sol”, entende-se uma dispersão de partículas coloidais em um líquido.

[074] Sem desejar ficar preso à teoria, acredita-se que acima da concentração micelar crítica, o agente de direcionamento da estrutura forma micelas, isto é, estruturas esféricas ou cilíndricas que mantêm as partes hidrofílicas do agente de direcionamento da estrutura em contato com água protegendo ao mesmo tempo as partes hidrofóbicas no interior da micela. As micelas então se submetem a um processo de auto agrupamento para formar uma estrutura tridimensional no sol. Pelo termo “auto agrupamento” entende-se a organização espontânea das micelas por meio de interações não covalentes, tais como ligação de hidrogênio, forças de Van der Waals, forças eletrostáticas, interações π-π (ver, por exemplo, Advanced Materiais, Vol. 11, Edição 7, páginas 579 a 585).

[075] A estrutura tridimensional particular formada pelas micelas depende de vários fatores, incluindo a energia de tensão interfacial das micelas e do restante da solução. A energia de tensão interfacial é diretamente relacionada à área interfacial. A menor energia interfacial é obtida fornecendo a menor área interfacial, isto é, por micelas intimamente empacotadas. As micelas são intimamente empacotadas quando elas são empacotadas de uma maneira ordenada. Assim, o empacotamento mais ordenado das micelas fornece o menor estado energético ou o estado termodinamicamente favorecido.

[076] Sem desejar ficar preso à teoria, acredita-se que as moléculas cálcio e sílica são então atraídas para as superfícies das micelas por uma força eletrostática. Por exemplo, os materiais de sílica e óxido de cálcio agrupam entre e em torno das micelas de tensoativo ordenadas, possivelmente em virtude do

emparelhamento de densidade de carga nas interfaces dos materiais inorgânicos e dos tensoativos (ver, por exemplo, Kresge et al., Nature, Vol. 359, páginas 701 a 712, 1992 e Huo et al., Nature, Vol. 368, páginas 317 a 321, 1994).

[077] A reação de hidrólise da etapa (i) do método da presente invenção pode ser conduzida em qualquer pH adequado. O pH que é adequado dependerá da natureza do agente de direcionamento da estrutura usado e será selecionado de maneira a ajudar na formação de uma estrutura micelar. Por exemplo, quando o agente de direcionamento da estrutura é um tensoativo catiônico, a etapa (i) tipicamente é conduzida em um pH básico (tal como um pH na faixa de 8 a 10, particularmente um pH de cerca de 8). Quando o agente de direcionamento da estrutura é um tensoativo não iônico, a etapa (i) tipicamente é conduzida em um pH ácido (tal como um pH menor que 2, particularmente menor que 1).

[078] A etapa (i) é convenientemente realizada em uma temperatura na faixa de, por exemplo, de 20 a 40°C, convenientemente em 25°C ou próximo disto.

[079] É preferido na etapa (i), primeiramente, dissolver o sal de cálcio e o agente de direcionamento da estrutura no solvente aquoso e então adicionar o tetra(alquil)silicato à solução.

[080] Pretende-se preparar um biomaterial que contém fosfato, íons fosfato podem ser incluídos na mistura de reação na etapa (i). Entretanto, prefere-se que a etapa (i) seja conduzida na ausência de íons fosfato, de maneira a produzir um biomaterial compósito de óxido de cálcio-sílica que seja substancialmente livre de íons fosfato. Como discutido anteriormente, acredita-se que isto é vantajoso em virtude de minimizar a formação (e precipitação) de fosfato de cálcio nos poros do biomaterial que, por sua vez, ajuda na formação de hidroxiapatita na superfície

externa do biomaterial.

[081] Um versado na arte percebe que a etapa (ii) de isolar um sólido do sol que é formado na etapa (i) pode ser conduzida por qualquer método ou meios adequados. Por exemplo, o sólido pode ser isolado simplesmente filtrando o solvente aquoso do sol. Alternativamente, o sólido pode ser isolado permitindo que o solvente aquoso evapore do sol.

[082] Na etapa (ii), prefere-se incluir a etapa de lavar o sólido isolado com água de maneira que a remoção de quaisquer íons livres do sólido antes da etapa (iii) seja conduzida. Isto é especialmente preferido quando o sólido é isolado simplesmente filtrando o solvente aquoso do sol.

[083] Na etapa (iii) do método da presente invenção, o agente de direcionamento da estrutura é removido do sólido, por exemplo, por decomposição térmica. Desta maneira, acredita-se que o agente de direcionamento da estrutura direciona a formação de uma arquitetura de poro ordenada tridimensional e direciona a formação de poros classificados especificamente.

[084] Acredita-se que existe uma relação linear entre o parâmetro de célula unitária (isto é, o tamanho de poro mais a espessura da parede do poro) e o tamanho do agente de direcionamento da estrutura, por exemplo, o número de átomos de carbono na cadeia do tensoativo, em meio ácido e básico, respectivamente. Tipicamente, quanto maior a cadeia de carbono do agente tensoativo, então maior o tamanho de poro obtido.

[085] Tipicamente, na etapa (iii) o sal de cálcio é convertido a óxido de cálcio (por exemplo, quando o sal de cálcio adicionado na etapa (i) é nitrato de cálcio, ele é convertido a óxido de cálcio e dióxido de nitrogênio). A remoção do agente de direcionamento da estrutura fornece uma estrutura de poro tridimensional ordenada.

[086] Um versado na arte percebe que a etapa de calcinação (iii) pode ser conduzida em qualquer temperatura adequada. Temperaturas adequadas para a etapa de calcinação (iii) são as em que o agente de direcionamento da estrutura é termicamente decomposto e o sal de cálcio é substancialmente convertido a óxido de cálcio. Tipicamente todo o sal de cálcio é convertido a óxido de cálcio na etapa de calcinação (iii).

[087] Um versado na tecnologia percebe que a temperatura de calcinação preferida varia de acordo com o agente de direcionamento da estrutura particularmente usado. Tipicamente, a etapa de calcinação (iii) é conduzida em uma temperatura na faixa de, por exemplo, de 500 a 800°C, particularmente de 500 a 700°C, ainda mais particularmente de 500 a 600°C, por exemplo, cerca de 550°C.

[088] Nestas temperaturas, o biomaterial compósito de óxido de cálcio-sílica tipicamente é formado na forma de um pó. Ele não se forma em um estado de vidro ou como um monolito (isto é, um único bloco de material). Entretanto, um versado na tecnologia percebe que temperaturas de calcinação alternativas podem ser selecionadas se desejado para formar um vidro ou um monolito.

[089] De acordo com a presente invenção, também é fornecido um biomaterial compósito de óxido de cálcio-sílica obtenível por um método como definido anteriormente. Também é fornecido um biomaterial compósito de óxido de cálcio-sílica obtido por um método como definido anteriormente.

Usos

[090] De acordo com a presente invenção, também é fornecido o uso de um biomaterial compósito de óxido de cálcio-sílica, da forma aqui definida para induzir a formação de hidroxiapatita. A hidroxiapatita tipicamente é formada na superfície do biomaterial compósito de óxido de cálcio-sílica.

[091] De maneira a induzir a formação de hidroxiapatita, acredita-se que o biomaterial compósito de óxido de cálcio-sílica da presente invenção deva ser colocado em contato com íons fosfato, por exemplo, com uma solução aquosa contendo íons fosfato em uma concentração mínima de cerca de 5 mM. Soluções adequadas incluem, por exemplo, solução tampão de fosfato, saliva artificial, fluido corporal simulado e saliva real humana ou animal. Mediante contato com a solução, o óxido de cálcio dissolve, de maneira a liberar íons cálcio na solução. Os íons cálcio e íons fosfato permitem que o sistema alcance o nível de supersaturação de hidroxiapatita (e formação de hidroxiapatita) em um período de tempo curto.

[092] A composição de fluido corporal simulado em 1 litro de solução é:

REAGENTE	**QUANTIDADE (G)**
NaCl	8,03618
$NaHCO_3$	0,350
KCl	0,224
K_2HPO_43HO2	0,2303
$MgCl_26HO_2$	0,31122
HCl (1 mol/L)	40 mL
$CaCl_2$	0,383476
Na_2SO_4	0,0717
$(CH_2OH)_3CNH_2$	0,069138

[093] Em solução de saliva artificial, a concentração de íon cálcio é 0,9 mM e a concentração de íon fosfato é 7 mM e o resto das composições são as mesmas simuladas no fluido corporal no presente estudo.

[094] Acredita-se que os biomateriais compósitos de óxido de cálcio-sílica da presente invenção são vantajosos em virtude de, em uso, eles induzirem a

formação de hidroxiapatita por um mecanismo eficiente e rápido. Como discutido anteriormente, acredita-se que os biomateriais compósitos de óxido de cálcio-sílica da presente invenção efetivamente liberam íons cálcio na solução e podem controlar o sítio de cristalização. Acredita-se que os biomateriais compósitos de óxido de cálcio-sílica da presente invenção direcionam a formação de hidroxiapatita na superfície dos biomateriais. Na maioria dos casos de regeneração do tecido, a formação de hidroxiapatita na superfície do biomaterial é a etapa pré-requisito para as subsequentes reações da ligação do tecido às células.

[095] Tipicamente, os biomateriais compósitos de óxido de cálcio-sílica da presente invenção podem induzir a formação de hidroxiapatita em um tempo mais rápido que os biomateriais da tecnologia anterior. Por exemplo, os biomateriais da presente invenção tipicamente podem induzir a formação de hidroxiapatita em um período de tempo menor que 4 horas. Depois de 24 horas, tipicamente cerca de 40% em peso dos biomateriais compósitos de óxido de cálcio-sílica terão sido transformados em hidroxiapatita cristalina.

[096] De acordo com um outro aspecto da presente invenção, é fornecido um método de formar hidroxiapatita, o método compreendendo a etapa de colocar o biomaterial compósito de óxido de cálcio-sílica, da forma aqui definida, em contato com íons fosfato em um pH na faixa de 5 a 10, particularmente de 6,8 a 7,2, por exemplo, em um pH de cerca de 7. O pH preferido depende da aplicação particular, por exemplo, para a formação de hidroxiapatita *in vivo*, o pH preferido é na faixa de 6,8 a 7,2, por exemplo, cerca de 7.

[097] Tipicamente, pelo menos 98% em peso da hidroxiapatita se forma na superfície do biomaterial. Isto pode ser confirmado por difração de raios-X, microscopia de elétron de varredura (SEM) e microscopia de elétron de transmissão (TEM). A hidroxiapatita formada está preferivelmente em um estado

cristalino.

[098] Os íons fosfato podem, por exemplo, ser fornecidos em solução, por exemplo, em uma solução de tampão de fosfato, em saliva artificial, em fluido corporal simulado ou em saliva real humana ou animal.

[099] De acordo com um outro aspecto da presente invenção, é fornecido o uso de um biomaterial compósito de óxido de cálcio-sílica, da forma aqui definida na regeneração do tecido. Neste aspecto, o tecido pode ser tecido macio ou duro. Pelo termo “regeneração”, inclui-se processos de restauração e remineralização.

[0100] De acordo com um outro aspecto da presente invenção, é fornecido o uso de um biomaterial compósito de óxido de cálcio-sílica, da forma aqui definida na regeneração de dentes e/ou osso. Por exemplo, inclui-se a restauração da dentina dos dentes e osso, bem como a remineralização de dentina dos dentes e esmalte dos dentes. A remineralização se destina a formar novos dentes ou tecido ósseo, mas não necessariamente a restaurar os dentes ou ossos velhos ao seu estado original. No processo de remineralização, a hidroxiapatita é depositada no substrato (tais como osso ou dentes) e incorporada no substrato em qualquer localização onde existe uma rachadura ou lesão. O ataque da superfície do substrato antes da hidroxiapatita ser depositada pode ajudar a incorporar a hidroxiapatita internamente no substrato.

[0101] De acordo com um outro aspecto da presente invenção, é fornecido o uso de um biomaterial compósito óxido de cálcio-sílica da forma aqui definida para clareamento dos dentes.

[0102] De acordo com um outro aspecto da presente invenção, é fornecido o uso de um biomaterial compósito de óxido de cálcio-sílica, da forma aqui definida para tratamento e/ou prevenção da hipersensibilidade dos dentes.

[0103] Os biomateriais compósitos de óxido de cálcio-sílica da presente invenção podem ser usados sozinhos, mas geralmente serão administrados na forma de uma composição em que o biomaterial compósito de óxido de cálcio-sílica está em associação com um veículo aceitável. Tipicamente, a composição terá a forma de uma pasta, gel ou cimento. A composição também pode ter a forma de um pó, que pode ser aplicado a um substrato em uma tira (por exemplo, tira de Bondi) ou como um jato (por exemplo, em combinação com um pó inativo, tais como sílica ou carbonato de cálcio em pó).

[0104] Assim, de acordo com um outro aspecto da presente invenção, é fornecida uma composição compreendendo um biomaterial compósito de óxido de cálcio-sílica, da forma aqui definida.

[0105] De acordo com um outro aspecto da presente invenção, é fornecida uma composição de regeneração de tecido compreendendo um biomaterial compósito de óxido de cálcio-sílica, da forma aqui definida.

[0106] De acordo com um outro aspecto da presente invenção, é fornecida uma composição de regeneração óssea compreendendo um biomaterial compósito de óxido de cálcio-sílica, da forma aqui definida.

[0107] De acordo com um outro aspecto da presente invenção, é fornecida uma composição de regeneração de dentes compreendendo um biomaterial compósito de óxido de cálcio-sílica, da forma aqui definida.

[0108] De acordo com um outro aspecto da presente invenção, é fornecida uma composição de branqueamento dos dentes compreendendo um biomaterial compósito de óxido de cálcio-sílica, da forma aqui definida.

[0109] De acordo com ainda um outro aspecto da presente invenção, é fornecida uma composição para tratamento e/ou prevenção da hipersensibilidade dos dentes, cuja composição compreende um biomaterial compósito de óxido de

cálcio-sílica, da forma aqui definida.

[0110] As composições da presente invenção podem ser em qualquer forma adequada, tais como na forma de um cimento, uma pasta ou um gel. As composições da presente invenção podem compreender qualquer veículo adequado, tal como veículo de gel de polímero.

[0111] De acordo com um outro aspecto da presente invenção, é fornecida uma pasta de dente compreendendo um biomaterial compósito de óxido de cálcio-sílica, da forma aqui definida. A pasta de dente pode compreender quaisquer ingredientes adequados adicionais, tais como ingredientes selecionados de sílica, carbonato de cálcio, tensoativo, perfume e água e misturas destes.

[0112] A quantidade de biomaterial compósito de óxido de cálcio-sílica que é combinada com o(s) veículo(s) necessariamente variará mediante a natureza do material e da área à qual ele é aplicado e da via particular de administração. Uma razão adequada de biomaterial compósito de óxido de cálcio-sílica para o veículo é, por exemplo, na faixa de 1:100 a 1:1.

[0113] A presente invenção adicionalmente fornece um método para a preparação da composição da invenção, cujo método compreende a etapa de combinar um biomaterial compósito de óxido de cálcio-sílica, da forma aqui definida com um veículo aceitável.

[0114] A presente invenção também fornece o uso de um biomaterial compósito de óxido de cálcio-sílica, da forma aqui definida para induzir a formação de hidroxilcarbonato de apatita. Tipicamente, o hidroxilcarbonato de apatita é formado na superfície do biomaterial compósito de óxido de cálcio-sílica.

[0115] De maneira a induzir a formação de hidroxilcarbonato de apatita, acredita-se que o biomaterial compósito de óxido de cálcio-sílica da presente invenção deve ser colocado em contato com íons fosfato na presença de

dióxido de carbono. Fontes adequadas de íons fosfato são discutidas anteriormente.

[0116] De acordo com um outro aspecto da presente invenção, é fornecido um método de formar hidroxilcarbonato de apatita, o método compreendendo a etapa de colocar o biomaterial compósito de óxido de cálcio-sílica, da forma aqui definida, em contato com íons fosfato em um pH na faixa de 5 a 10 (particularmente de 6,8 a 7,2, por exemplo, em um pH de cerca de 7) na presença de dióxido de carbono. A formação de hidroxilcarbonato de apatita é desejável na regeneração de tecido ósseo.

[0117] A presente invenção será agora descrita adicionalmente com referência aos seguintes exemplos que são somente ilustrativos e não limitantes.

[0118] Nos exemplos, o tamanho de poro médio dos biomateriais foi medido por sorção de nitrogênio BET. O instrumento usado foi um analisador Micromeritics Tristar 3000 (da Micromeritics GmbH, Monchengladbach, Alemanha). As medições de adsorção de nitrogênio foram realizadas a 77 K em gás nitrogênio usando 0,1 g de biomaterial na forma de um pó. O pó foi pré-aquecido a 200°C por 2 horas antes do teste para eliminar água.

[0119]A área superficial específica BET foi medida usando um analisador TriStar 3000, que usa princípios de adsorção física e condensação capilar para obter informação sobre a área superficial e porosidade de um material sólido. Uma amostra contida em um tubo de amostra evacuado foi resfriada à temperatura criogênica e então exposta ao gás de análise em uma série de pressões precisamente controladas. Com cada incremento de aumento de pressão, o número das moléculas de gás adsorvidas na superfície aumenta. A pressão equilibrada (P) foi comparada à pressão de saturação (Po) e sua razão de pressão relativa (P/Po) foi registrada juntamente com a quantidade de gás adsorvido pela amostra em cada pressão equilibrada. Na medida em que a

adsorção procede, a espessura do filme adsorvido aumenta. Quaisquer microporos na superfície são primeiramente preenchidos, então a superfície livre se torna completamente coberta e finalmente os maiores poros são preenchidos pela condensação do capilar. O processo pode continuar até o ponto de condensação de volume do gás de análise. Então, o processo de dessorção pode começar em que a pressão sistematicamente é reduzida resultando em liberação das moléculas adsorvidas. Como com o processo de adsorção, a mudança da quantidade de gás na superfície do sólido em cada pressão de equilíbrio decrescente é quantificada. Estes dois conjuntos de dados descrevem as isotermas de adsorção e dessorção. A análise da forma das isotermas produz a informação sobre as características do poro na superfície e interna do material.

[0120]O instrumento usado para as medições de difração de raios-X (XRD) foi um Rigaku, DIMAX, 2500, Japão. Este instrumento utiliza os raios-X monocromáticos para determinar os espaçamentos interplanares (espaçamento-d) dos biomateriais. Amostras foram analisadas na forma de pós com grãos em orientações aleatórias para garantir que todas as direções cristalográficas sejam “amostradas” pelo feixe.

[0121]O instrumento usado para a microscopia eletrônica de varredura (SEM) foi um JEOL, JSM-6700F Filed emission (feito pela JEOL, Japão).

[0122]O instrumento usado para as medições de microscopia eletrônica de transmissão de alta resolução (HRTEM) foi um JEOL, 2010F (feito por JEOL, Japão). O 2010F é um TEMISTEM analítico de emissão de campo que filtra energia. Ele opera a 200 kV e usa um emissor de campo Schottky.

[0123]O instrumento usado para medições de espectroscopia

Raman foi um Lab Ram-1 B, HORIBA Jobin Yvon Ltd, UK.

EXEMPLOS

EXEMPLO 1

[0124] Brometo de cetiltrimetilamônio (CTAB) em pó (1,3 g) foi dissolvido em uma mistura de água deionizada (25 g) e etanol (30 g). A razão em peso de CTAB para líquido é 0,02. A solução foi agitada a 25°C por 10 minutos, depois do que o CTAB foi dissolvido e a solução pareceu clara. $Ca(NO_3)_2$ (2,36 g) foi então adicionado à solução de CTAB. Solução de amônia (25%, 1,6 g) foi então adicionada para obter um pH de cerca de 8. A solução ficou transparente, o que indicou que $Ca(OH)_2$ não tinha sido formado ainda e cálcio estava na forma de íon livre. Então, TEOS líquido (6 g) foi adicionado gota-a-gota à solução básica, com forte agitação. Depois de 1 hora, a solução clara se tornou turva. Isto mostrou que TEOS tinha começado a hidrolisar. A agitação continuou por 24 horas a 25°C até que a maioria da solução tivesse se tornado uma solução.

[0125] O produto de hidrólise do sol foi então filtrado a vácuo e lavado duas vezes com água deionizada (para remover os íons livres na solução). Então o sólido coletado por filtração foi seco a 100°C por 12 horas. Finalmente o sólido seco foi calcinado a 550°C por 5 horas e resfriado naturalmente no forno para destruir o CTAB de maneira a formar os poros. Nesta temperatura, nitrito de cálcio também foi decomposto em CaO e NO_2. O compósito SiO_2-CaO não formou um estado vítreo e não foi um monolito. Ao contrário, o compósito foi um pó.

[0126] A Figura 1 (a) mostra a distribuição de tamanho de poro do material medida por sorção de nitrogênio BET. Observou-se que o tamanho de poro médio foi 2,7 nm. A área superficial específica BET medida foi 880,1 m^2/g.

[0127] A Figura 2 mostra o padrão de difração de raios-X de ângulo pequeno do material. Um pico que surge é mostrado a 2,5°, que é indicativo de

formação de mesoporo, bem como a ordenação dos poros.

[0128] O pó foi então moído em um pistilo e o pó moído (0,2 g) foi vertido em solução de tampão fosfato (PBS, 30 mL) em uma garrafa de vidro Pyrex. PBS foi preparado dissolvendo Na_2HPO_4 (3,533 g) e KH_2PO_4 (3,387 g) em água deionizada (1 litro) a um pH de 6,8. Três diferentes concentrações de PBS foram usadas para avaliar o efeito da concentração de fosfato. Estes foram (1) PBS normal preparado com uma concentração de fosfato de 24,9 mM, (2) diluição de 5 vezes, denominado PBS-Diluído 5 e (3) diluição de 10 vezes, denominada PBS- Diluído 10. A boca da garrafa de vidro foi selada, então um plástico foi envolto da boca do vidro e a garrafa selada (contendo a amostra em pó e a solução de PBS), após foi colocada em um incubador de banho de água (Modelo: DFCZ-Z; Nome da empresa: Shanghai Fuma Experimental Equipment Co. Ltd., Xangai, China) com uma agitação suave em uma temperatura de 37°C (± 0,1°C). Amostras (2 a 3 mL) foram removidas depois de 1 hora, 4 horas, 8 horas, 1 dia e 12 dias. Estas amostras foram rapidamente transferidas para um refrigerador para congelamento para mantê-las no seu estado original até que elas fossem caracterizadas por difração de raios-X, SEM e TEM.

[0129] A Figura 3 mostra imagens SEM do material compósito CaO-SiO_2 calcinado antes (Figura 3 (a)) e depois de 1 dia de incubação (Figura 3 (b)). As amostras mostraram que hidroxiapatita completamente cristalina tinha se formado depois de 1 dia.

EXEMPLO COMPARATIVO 1

[0130] O procedimento do exemplo 1 foi repetido usando Pluronic F127® em vez de CTAB. Pluronic F127® (6 g) foi adicionado a água deionizada (30 g) com agitação a 60°C. Então HCl (2 M, 112 g) foi adicionado à solução. TEOS líquido (12 g) foi adicionado gota-a-gota à solução ácida e a solução resultante foi

agitada vigorosamente por 24 horas. A solução se tornou turva depois de 12 horas.

[0131] A Figura 1 (b) mostra a distribuição de tamanho de poro do material medido pela sorção de nitrogênio BET. Observou-se que o tamanho de poro médio foi 4,9 nm. A área superficial específica BET medida foi 400,1 m^2/g.

EXEMPLO 2

[0132] O material compósito $CaO\text{-}SiO_2$ calcinado do exemplo 1 (0,1 g) foi incubado em uma solução de tampão de fosfato (PBS, 25 mM, 30 mL) a um pH de 6,8. A temperatura de incubação foi ajustada para 37°C. Depois da incubação por 1 dia, a amostra foi retirada, filtrada e seca.

[0133] A amostra seca foi caracterizada por difração de raios-X (XRD). O espectro XRD desta amostra é apresentado nas figuras 4 (a) e (b), tanto antes quanto depois da incubação por 1 dia. Claramente, antes da incubação, não existem picos agudos mostrando que somente a fase amorfa existiu (Figura 4 (a)). Depois da incubação por 1 dia, um padrão completo de picos XRD apareceu, cujos picos foram confirmados como representando hidroxiapatita, usando software produzido por Materials Data, Inc (cujo software pode identificar fases em uma amostra, caracteriza densidade e estrutura molecular constantes) indicado como símbolos de triângulo (Figura 4 (b)). Todos os picos mostrados se relacionam com hidroxiapatita, mostrando que a hidroxiapatita foi o único produto da amostra incubada. Nenhuma outra impureza ou outros tipos de fosfato de cálcio estavam presentes. O padrão maduro dos picos XRD de hidroxiapatita também forneceram informação direta para a nova fase completamente desenvolvida de hidroxiapatita.

[0134] A morfologia microscópica das amostras foi observada antes e depois delas serem incubadas, usando microscopia eletrônica de varredura. Figura 5 mostra imagens SEM do material compósito $CaO\text{-}SiO_2$ calcinado do exemplo 1 antes (Figura 5 (a)) e depois de 1 dia incubação (Figura 5 (b)). Antes da incubação,

o material estava em uma forma esférica e tinha uma superfície lisa. O diâmetro esférico das partículas foi entre 0,2 e 0,5 µm e a maioria delas estava agregada. Depois da incubação em uma solução de PBS a 37°C por 1 dia, hidroxiapatita completamente cristalina foi desenvolvida do substrato de partícula esférica. Os cristais de hidroxiapatita estavam em uma forma tipo placa e de um tamanho entre 1 a 10 µm (isto é, muito maior que sua partícula de substrato). Estes cristais de hidroxiapatita precipitados cobriram quase toda a superfície do substrato de CaO-SiO_2 em pó calcinado, formando uma camada completa, mas não densa de hidroxiapatita.

EXEMPLO COMPARATIVO 2

[0135] O Exemplo 2 foi repetido usando o material compósito CaO-SiO_2 calcinado do exemplo comparativo 1.

[0136] A amostra seca foi caracterizada por difração de raios-X (XRD). O espectro XRD desta amostra é apresentado nas figuras 4 (c) e (d), tanto antes quanto depois da incubação por 7 dias. Claramente, antes da incubação, não houve picos agudos mostrando que existia somente a fase amorfa (Figura 4 (c)). Depois da incubação por 7 dias, um padrão fraco de picos XRD correspondente à hidroxiapatita apareceu (Figura 4 (d)).

[0137] A morfologia microscópica do material compósito CaO-SiO_2 calcinado do exemplo comparativo 1 foi observada antes e depois que eles foram incubados, usando microscopia eletrônica de varredura (SEM). Figura 5 mostra imagens SEM do material compósito CaO-SiO_2 calcinado antes (Figura 5 (c)) e depois de 7 dias de incubação (Figura 5 (d)). Antes da incubação, o material CaO-SiO_2 calcinado do exemplo comparativo 1 foi irregular e tinha uma superfície lisa. Depois da incubação destas partículas em solução PBS a 37°C por 7 dias, cristalitos de hidroxiapatita tipo estrela foram desenvolvidos do substrato original liso, da forma

mostrada na figura 5 (d). O tamanho médio das placas de cristal de hidroxiapatita foi menos que 0,5 μm, muito menos que do material compósito $CaO\text{-}SiO_2$ calcinado do exemplo 1.

DISCUSSÃO DO EXEMPLO 2 E EXEMPLO COMPARATIVO 2

[0138] Uma comparação do exemplo 2 e Exemplo comparativo 2 mostra que o material $CaO\text{-}SiO_2$ calcinado do exemplo 1 produz hidroxiapatita em uma forma cristalina mais madura (em virtude de o cristalito de hidroxiapatita produzido ser muito maior no tamanho) e em quantidades maiores que o material compósito $CaO\text{-}SiO_2$ calcinado do exemplo comparativo 1. Surpreendentemente, o tempo que leva para formar hidroxiapatita foi muito menor para o material compósito $CaO\text{-}SiO_2$ calcinado do exemplo 1 que para o material compósito $CaO\text{-}SiO_2$ calcinado do exemplo comparativo 1. Os materiais compósitos de $CaO\text{-}SiO_2$ calcinados do exemplo 1 e do exemplo comparativo 1 têm substancialmente a mesma composição química e diferem somente no seu tamanho de poro, da forma discutida anteriormente.

[0139] Em suma, os resultados de XRD e SEM demonstraram que material compósito $CaO\text{-}SiO_2$ calcinado do exemplo 1 tem capacidade muito maior de induzir formação de hidroxiapatita que o material compósito $CaO\text{-}SiO_2$ calcinado do exemplo comparativo 1. O formador pode produzir mais cristalitos de hidroxiapatita, em tempo de incubação menor.

EXEMPLO 3

[0140] Um tempo de incubação menor foi testado para a amostra do material compósito $CaO\text{-}SiO_2$ calcinado do exemplo 1. O procedimento do exemplo 2 foi repetido, exceto que amostras foram removidas depois da incubação por 1 hora, 4 horas e 8 horas. Microscopia eletrônica de varredura (SEM) foi então usada para observar a mudança na morfologia. Os resultados são apresentados na figura

6, em que (a) é a amostra antes da incubação e (b), (c), (d) são as amostras depois da incubação por 1 hora, 4 horas e 8 horas, respectivamente. Antes da incubação, a amostra tinha uma superfície lisa e uma forma esférica (ver figura 6 (a)): Depois da incubação por 1 hora, hidroxiapatita completamente cristalina tinha crescido com uma forma tipo plaqueta (ver figura 6 (b)). Depois da incubação por 4 horas, as placas HA tinham crescido mais, gradualmente, cobrindo todo o substrato (ver figura 6 (c)). Depois da incubação por 8 horas, as placas de HA tinham formado um padrão redondo completo (ver figura 6 (d)).

EXEMPLO 4

[0141] O procedimento do exemplo 3 foi repetido, exceto que uma amostra de controle foi incluída. A amostra de controle foi preparada da mesma maneira que o material compósito CaO-SiO2 calcinado do exemplo 1, exceto que nenhum agente de direcionamento da estrutura (isto é, no CTAB) foi incluído. Figuras 7 (a) a (c) mostram imagens SEM para o material compósito CaO-SiO2 calcinado do exemplo 1 depois de 1, 4 e 8 horas de tempo de incubação. Figura 7 (d) mostra a imagem SEM para a amostra de controle depois da incubação por 24 horas. Mesmo depois de 1 hora de tempo de incubação, o material compósito CaO-SiO2 calcinado do exemplo 1 formou placas de hidroxiapatita completamente cristalizado (Figura 7 (a)). As placas foram relativamente pequenas (em torno de 1 μm na sua dimensão da borda) e se desenvolveram em um padrão tipo flor, começando de uma locação e formação de um agregado grande maior que 5 μm na sua dimensão lateral. Depois de 4 horas de incubação, o material compósito CaO-SiO2 calcinado do exemplo 1 produziu mais agregados de hidroxiapatita tipo flor em densidade maior (Figura 7 (b)). Depois de 8 horas de tempo de incubação, o material compósito CaO-SiO2 calcinado do exemplo 1 produziu um cristal de hidroxiapatita tipo flor peônia, esférico, completo de cerca de 10 μm de diâmetro

(Figura 7 (c)). Em comparação, a imagem SEM para a amostra de controle depois da incubação por 24 horas mostra que uma placa de cristal única não se formou (Figura 7 (d)). Partículas muito lisas esféricas permaneceram e nenhuma fase foi formada.

EXEMPLO 5

[0142] O material compósito $CaO\text{-}SiO_2$ calcinado do exemplo 1 foi aplicado na forma de um gel para tratar um dente humano danificado.

[0143] O gel foi preparado misturando o material compósito $CaO\text{-}SiO_2$ calcinado do exemplo 1 (0,2 g) com um material veículo (0.5 g) e uma solução de tampão de fosfato (pH 7, 50 mM) a uma temperatura na faixa de 60 a 80°C com agitação rápida. A solução foi então resfriada a temperatura ambiente e um gel branco foi formado.

[0144] O gel foi então aplicado a um dente humano e incubado por 1 dia a 37°C em um fluido oral simulado (tendo uma concentração de cálcio de 0,9 mM e uma concentração de fosfato de 7 mM). O dente revestido com gel foi então lavado três vezes com água destilada e observado usando SEM. Figura 8 mostra os resultados SEM. Antes da incubação, existem muitas quebras de tamanho micro na superfície do esmalte dos dentes (ver figura 8 (a)). Depois da incubação com o gel, uma camada de cobertura uniforme de hidroxiapatita foi revestida na superfície do dente quebrado (ver figura 8 (b)).

EXEMPLO 6

[0145] O comportamento de nucleação de hidroxiapatita formada dos materiais compósitos de $CaO\text{-}SiO_2$ calcinado do exemplo 1 e exemplo comparativo 1 foi estudado por microscopia eletrônica de transmissão de alta resolução (HRTEM).

[0146] A Figura 9 mostra imagens HRTEM para o material compósito

$CaO\text{-}SiO_2$ calcinado do exemplo 1 depois da incubação por 1 hora, da forma descrita no exemplo 2. Uma hidroxiapatita cristalina embriônica começa a crescer em um plano (112) da borda do material compósito de $CaOSiO_2$ calcinado amorfo do exemplo 1 (ver figura 9). O embrião de hidroxiapatita é muito pequeno, marcado por um retângulo branco. Figura 10 mostra uma vista da área maior da fase de hidroxiapatita nova formada do material compósito de $CaO\text{-}SiO_2$ calcinado do exemplo 1. Mais cristalitos de hidroxiapatita tipo agulha se desenvolvem da borda do substrato de forma esférica. As agulhas adicionalmente se desenvolverão em uma forma tipo placa maior, por exemplo, da forma apresentada na figura 7. Durante todo o tempo que o material compósito de $CaOSiO_2$ calcinado do exemplo 1 foi observado por HRTEM, nenhum cristalito de hidroxiapatita nucleado foi encontrado dentro da matriz do material. Isto mostra que os poros neste material suprimem a nucleação. Sem desejar ficar preso à teoria, acredita-se que isto se deve ao tamanho dos poros.

[0147] Em contrapartida, o material compósito $CaO\text{-}SiO_2$ calcinado do exemplo comparativo 1 também foi observado por HRTEM depois da incubação por 7 dias, da forma apresentada nas Figuras 11 a 13. Observou-se que cristais de hidroxiapatita de tamanhos nanométricos começam a nucleação no material compósito $CaO\text{-}SiO_2$ calcinado amorfo do exemplo comparativo 1 (ver figura 11). As estruturas moleculares constantes foram medidas como 8,160 Angstrom no domínio superior, representando hidroxiapatita (100) plana e 3,525 Angstrom no domínio inferior, representando hidroxiapatita (201) plana. O diâmetro do domínio de hidroxiapatita recém-formado é cerca de 5 nm (comparável ao diâmetro médio medido BET de 4,9 nm no material compósito $CaO\text{-}SiO_2$ calcinado do exemplo comparativo 1). Então, acredita-se que a hidroxiapatita semeia seu núcleo dentro dos poros e então os núcleos crescem até que eles fiquem com um tamanho que

preenche os poros/canais entre poros adjacentes, indicado pelas pequenas regiões/domínios de hidroxiapatita. Figura 12 adicionalmente mostra que um agregado de hidroxiapatita bem cristalino foi formado fora da superfície da matriz parental em um tamanho de cerca de 5 nm. Entretanto, um outro cristalito de hidroxiapatita muito maior foi formado próximo à superfície da matriz amorfa, com seu diâmetro maior que 5 nm. Acredita-se que isto pode ser em virtude de o cristalito estar localizado mais próximo à borda do material compósito $CaO\text{-}SiO_2$ calcinado do exemplo comparativo 1 e então ele não é comprimido pelo tamanho de poro. Uma vista da área maior de hidroxiapatita cristalina de material compósito $CaO\text{-}SiO_2$ calcinado do exemplo comparativo 1 é mostrada na figura 13. Cristais de hidroxiapatita tanto tipo agulha quanto placa são mostrados adjacentes à área amorfa. Isto mostra que a hidroxiapatita é capaz de nuclear dentro dos poros do material compósito $CaO\text{-}SiO_2$ calcinado do exemplo comparativo 1.

EXEMPLO 7

[0148] Um dente humano foi atacado com 37% em peso de fosfato ácido *in vitro*. O dente foi imerso na solução ácida por 60 segundos e então rinsado completamente para lavar o resíduo de fosfato ácido.

[0149] O dente foi tratado com um gel compreendendo o material compósito $CaO\text{-}SiO_2$ calcinado do exemplo 1 (0,15 g), água (10 g) e gel veículo (0,15 g) e então incubado por uma semana a 37°C em uma solução de tampão fosfato de concentração 50 mM.

[0150] As Figuras 14 (a) e (b) mostram imagens SEM da amostra de dente. Figura 14 (a) mostra o dente depois do ataque ácido e Figura 14 (b) mostra o dente atacado com ácido depois do tratamento com o gel. É evidente a partir da figura 14 (b) que uma fina camada de revestimento de reparo novo foi formada na amostra de dente atacado com ácido.

[0151] Espectroscopia Raman foi usada para detectar a química da superfície. Figura 14 (c) mostra o espectro Raman para o dente de ataque ácido sem tratamento com gel e figura 14 (d) mostra o espectro Raman para o dente depois do tratamento com o gel. O espectro Raman apresentado nas figuras 14 (c) e (d) são idênticos, o que significa que eles têm composição química de superfície idêntica. Isto mostra que a camada de reparo formada pelo gel é hidroxiapatita, o mesmo material que o esmalte dos dentes.

REIVINDICAÇÕES

1. BIOMATERIAL compósito de óxido de cálcio-sílica, quer no estado amorfo quer no estado cristalino, caracterizado por um tamanho de poro médio, como determinado pelo método BET, na faixa de 0,8 a 4 nm, em que o teor de óxido de cálcio-sílica do biomaterial é de 80% a 100% em peso, o equilíbrio sendo entre outros materiais, e em que a razão molar de óxido de cálcio para sílica é 0,1, dito biomaterial sendo obtido por um método compreendendo as etapas de:

(i) combinar, em solução:

um sal de cálcio selecionado dentre nitrato de cálcio e cloreto de cálcio,

um precursor de sílica orgânica ou inorgânica, tais como um silicato ou um tetra(alquil)silicato, esse último sendo selecionado de ortossilicato de tetrametila e ortossilicato de tetraetila e,

um agente de direcionamento da estrutura selecionado de um tensoativo de fórmula $C_nH_{2n+1}N(CH_3)_3X$, em que X é bromo ou cloro e n é 8, 10, 12, 14 ou 16, um tensoativo de fórmula $C_mH_{2m+1}NH_2$, em que m é 8, 10, 12, 14, 16 ou 18; brometo de cetiltrimetilamônio; um tensoativo copolímero bloco não iônico da fórmula $EO_{100}PO_{39}EO_{100}$, em que EO representa óxido de poli(etileno) e PO representa óxido de poli(propileno) (comercialmente disponível como Pluronic F88®); um agente tensoativo de copolímero em estrela não iônico da fórmula $(EO_{113}PO_{22})_2N\ (CH_2)_2N(PO_{22}EO_{113})_2$, em que EO representa óxido de poli(etileno) e PO representa óxido de poli(propileno) (comercialmente disponível como Tetronic 908®); dodecilamina; e misturas destes,

na presença de um solvente aquoso que compreende água e um álcool C_1-C_4, em que hidrólise do tetra(alquil)silicato ocorre, levando à formação de um sol; e

(ii) isolar, por filtração ou evaporação, um sólido do sol; e

(iii) calcinar o sólido isolado, em uma temperatura na faixa de 500 a 800°C.

2. BIOMATERIAL, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o tamanho de poro médio está na faixa de 1 a 2,7 nm, preferencialmente de 1,35 a 2,45 nm.

3. BIOMATERIAL, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 2, caracterizado por ser substancialmente livre de íons fosfato.

4. BIOMATERIAL, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado por ser na forma de um pó.

5. USO DE UM BIOMATERIAL compósito de óxido de cálcio-sílica, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado por ser utilizado na regeneração de tecido.

6. USO DE UM BIOMATERIAL compósito de óxido de cálcio-sílica, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado por ser utilizado na regeneração de dentes e/ou osso.

7. USO DE UM BIOMATERIAL compósito de óxido de cálcio-sílica, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado por ser utilizado para clareamento dos dentes.

Figuras

Fig.1(a).

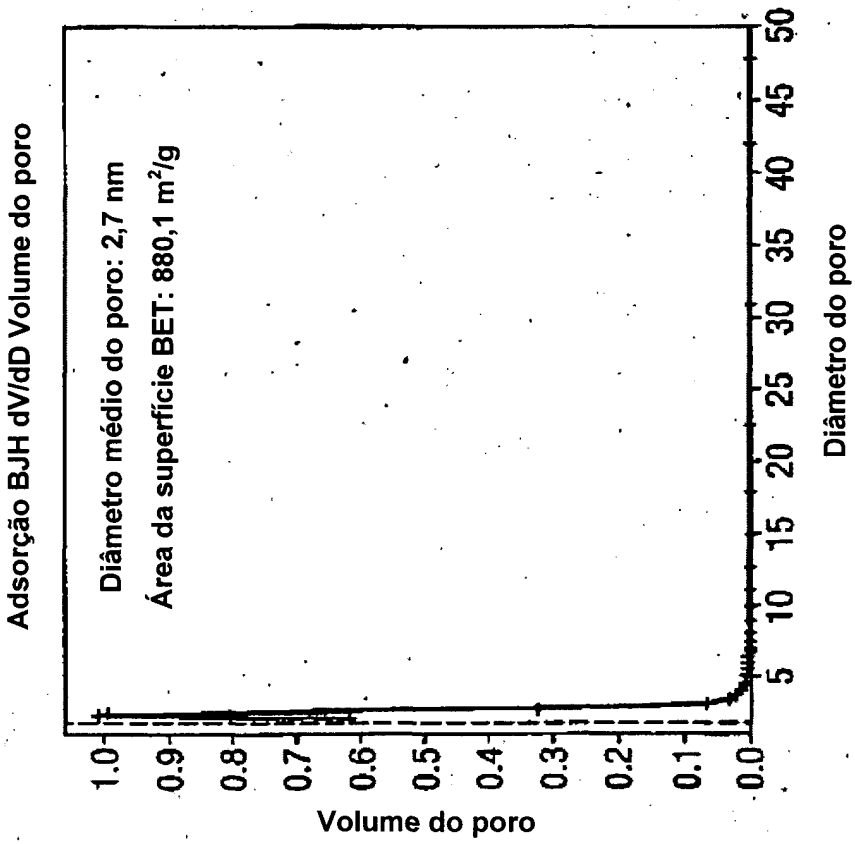


Fig.1(b).

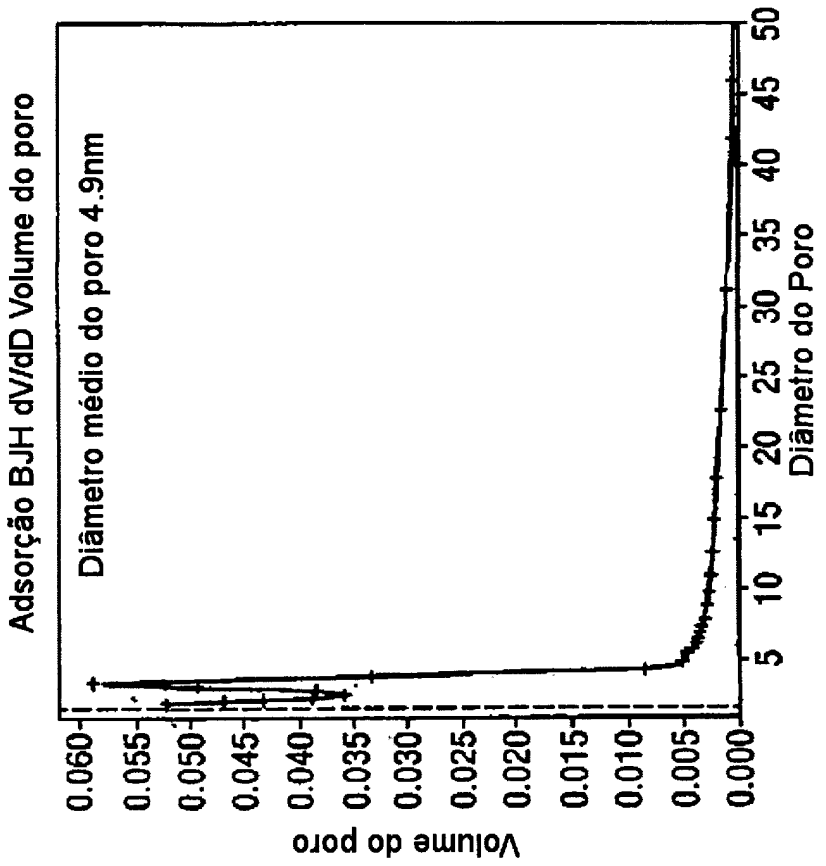

Adsorção BJH dV/dD Volume do poro
Diâmetro médio do poro 4.9nm
Volume do poro
0.060
0.055
0.050
0.045
0.040
0.035
0.030
0.025
0.020
0.015
0.010
0.005
0.000
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
Diâmetro do Poro

Fig.2.

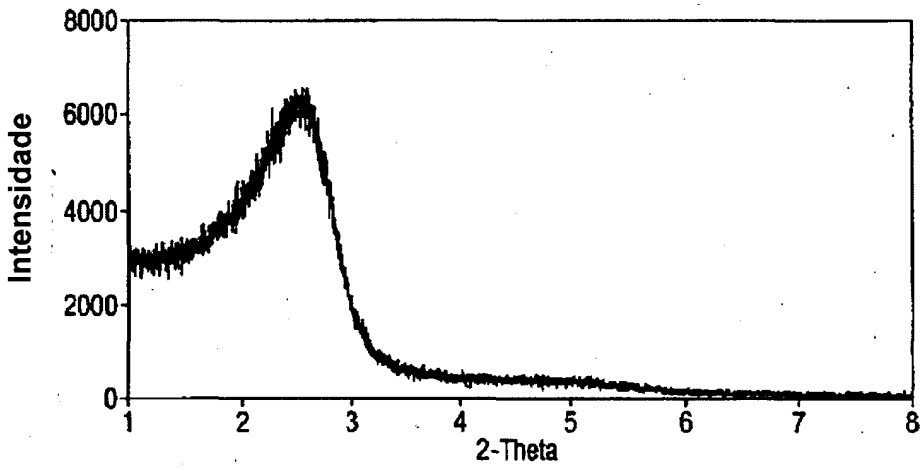


Fig.3(a).

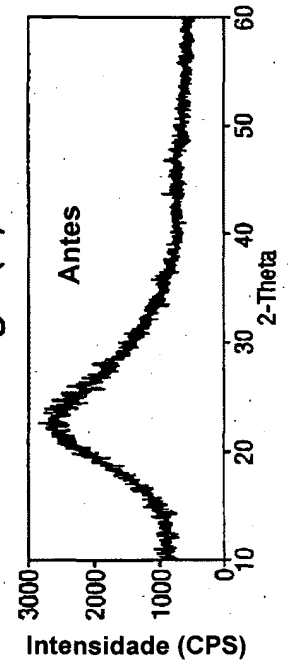
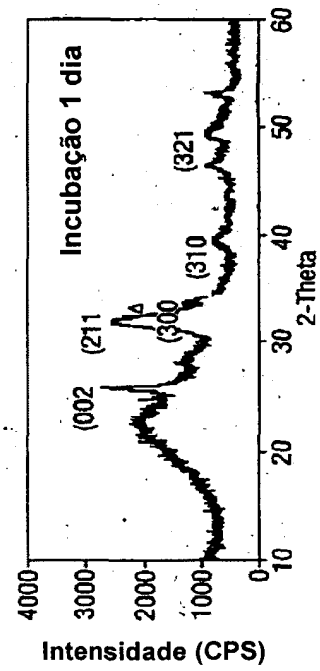
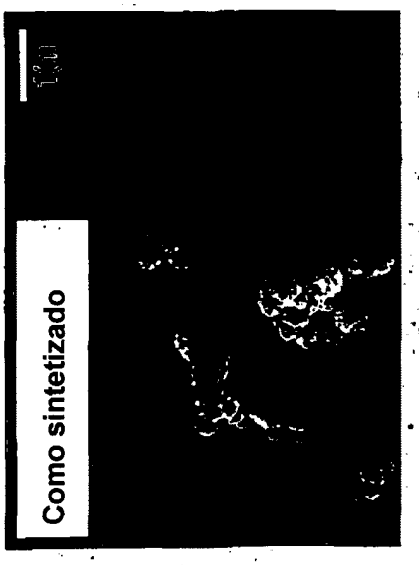

Antes
Intensidade (CPS)
2-Theta
0
1000
2000
3000
10
20
30
40
50
60

Fig.3(b).


Incubação 1 dia
(002
(211
(300
(310
(321
Intensidade (CPS)
2-Theta
0
1000
2000
3000
4000
10
20
30
40
50
60


Como sintetizado


Incubação

Fig.4(c).

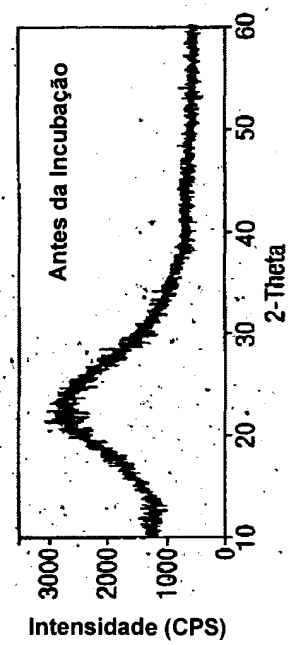


Fig.4(d).

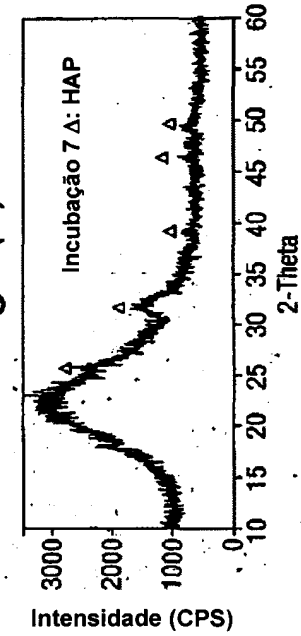


Fig.4(a).

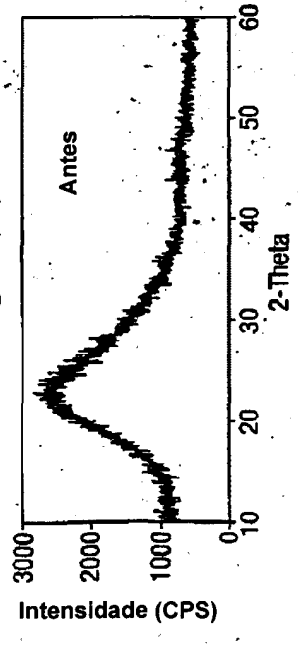


Fig.4(b).

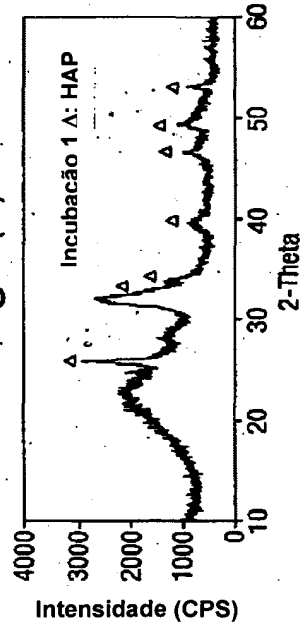


Fig.5(a).



Fig.5(c).

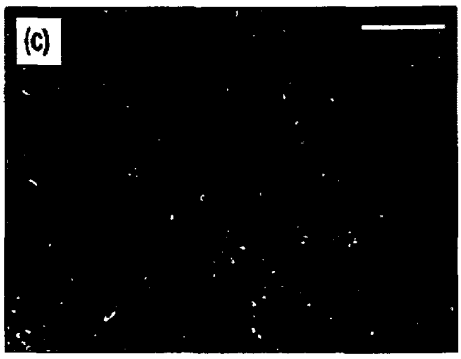


Fig.5(b).



Fig.5(d).



Fig.6(a).



Nenhum SEI 10.0kV X15.000 1μm WD 8.2mm

Fig.6(b).



Nenhum SEI 10.0kV X10.000 1μm WD 8.0mm

Fig.6(c).



Nenhum SEI 10.0kV X5.000 1μm WD 8.2mm

Fig.6(d).



Nenhum SEI 10.0kV X10.000 1μm WD 8.1

Fig.7(a).



Fig.7(c).



Fig.7(b).



Fig.7(d).

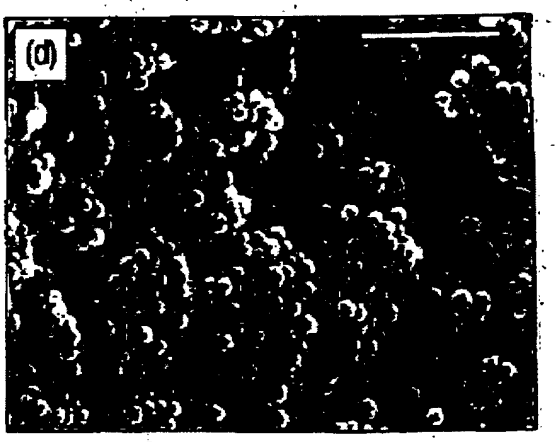


Fig.8(a).

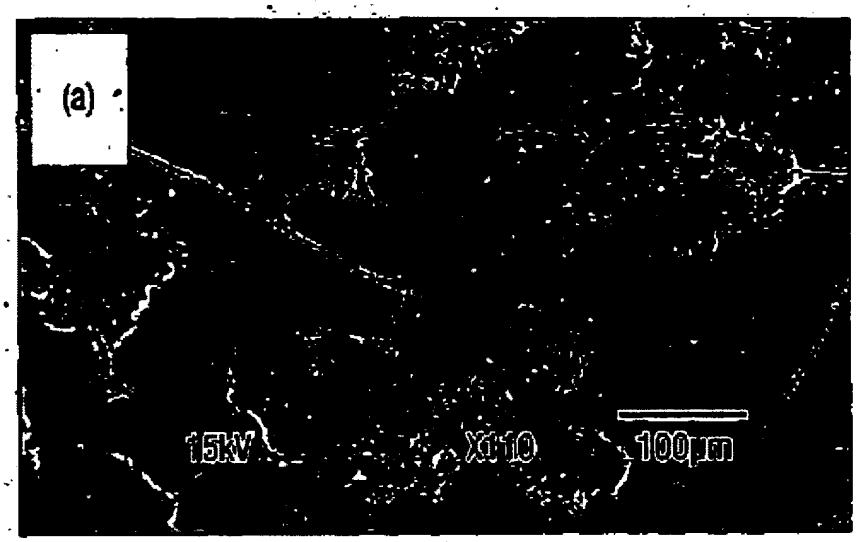


Fig.8(b).



Fig.9.

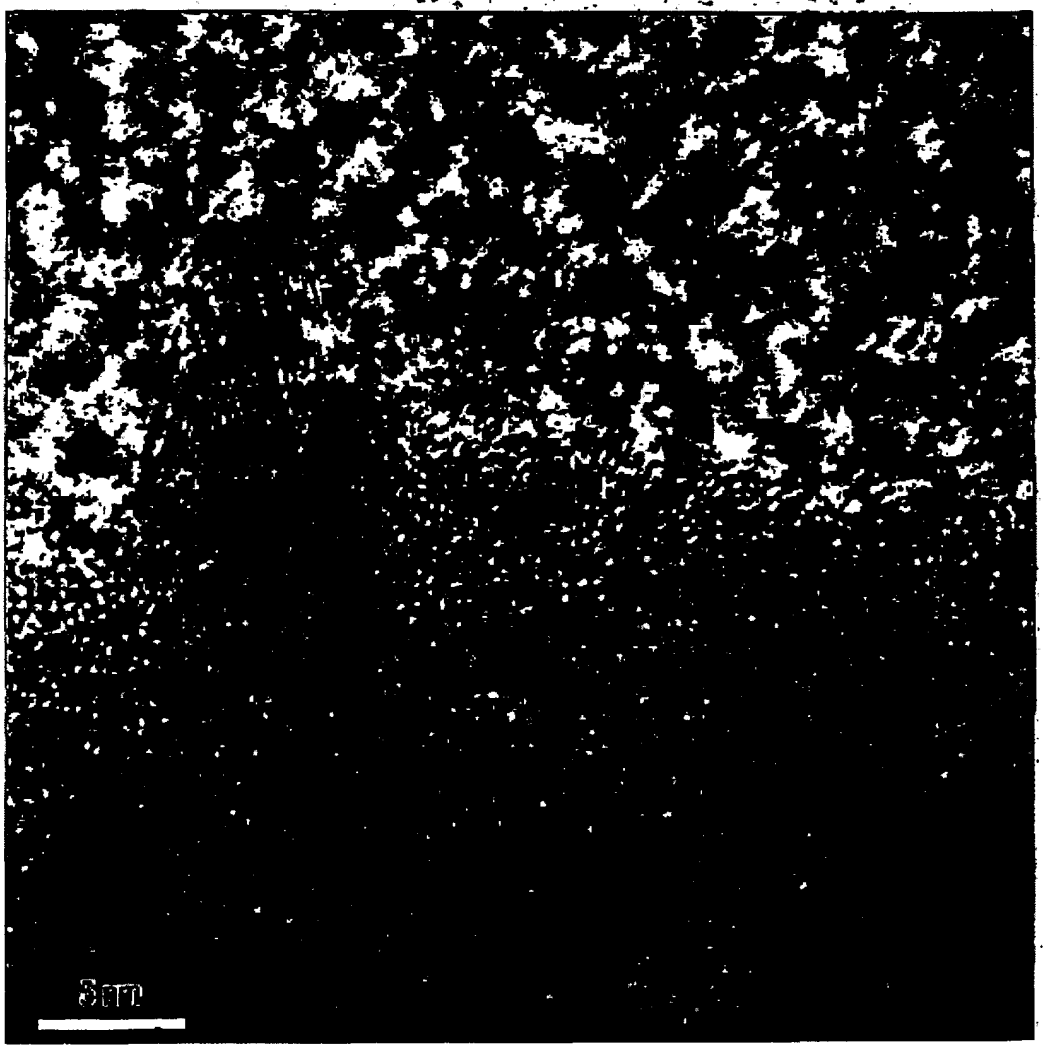


Fig.10.

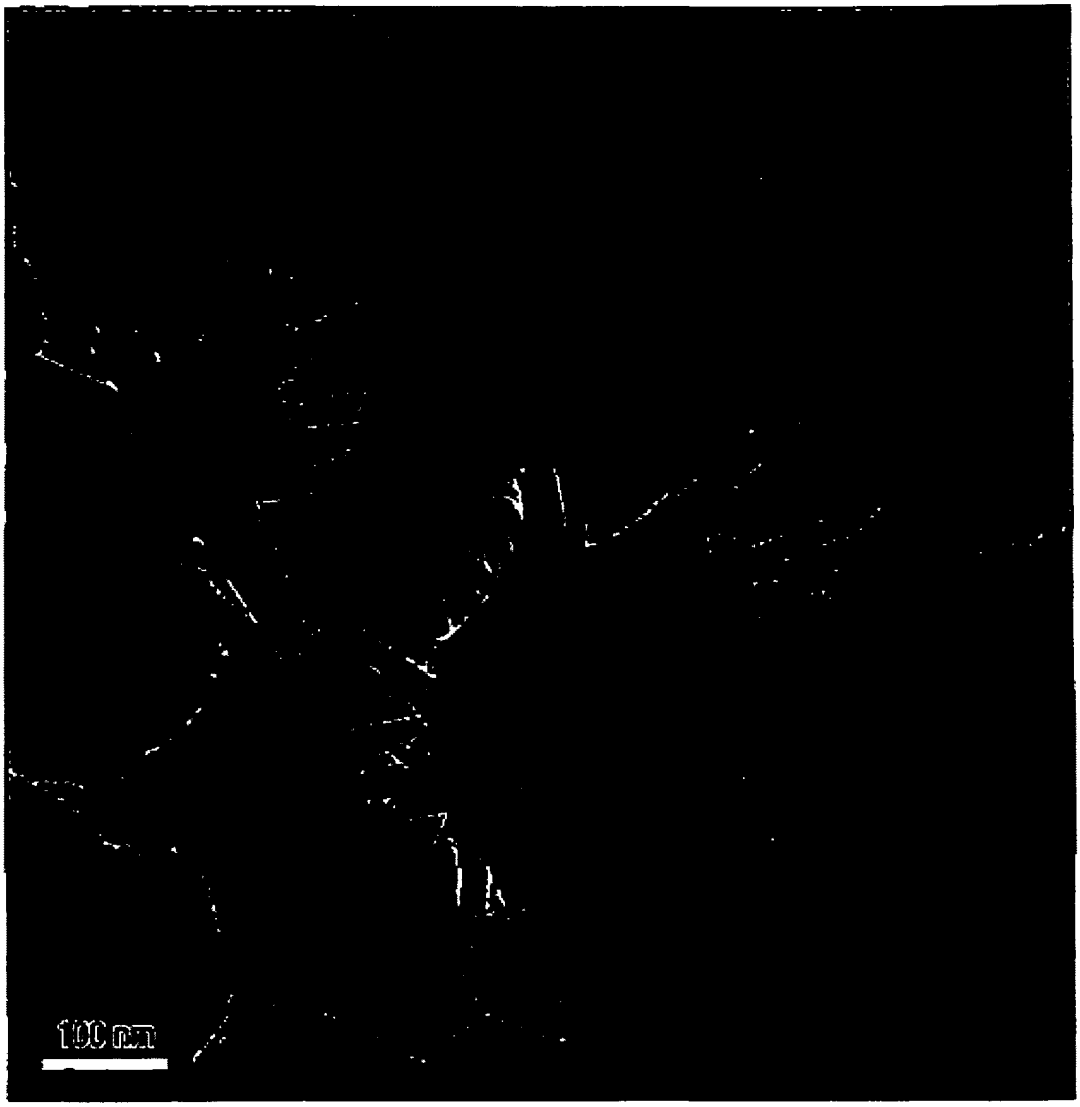


Fig.11.

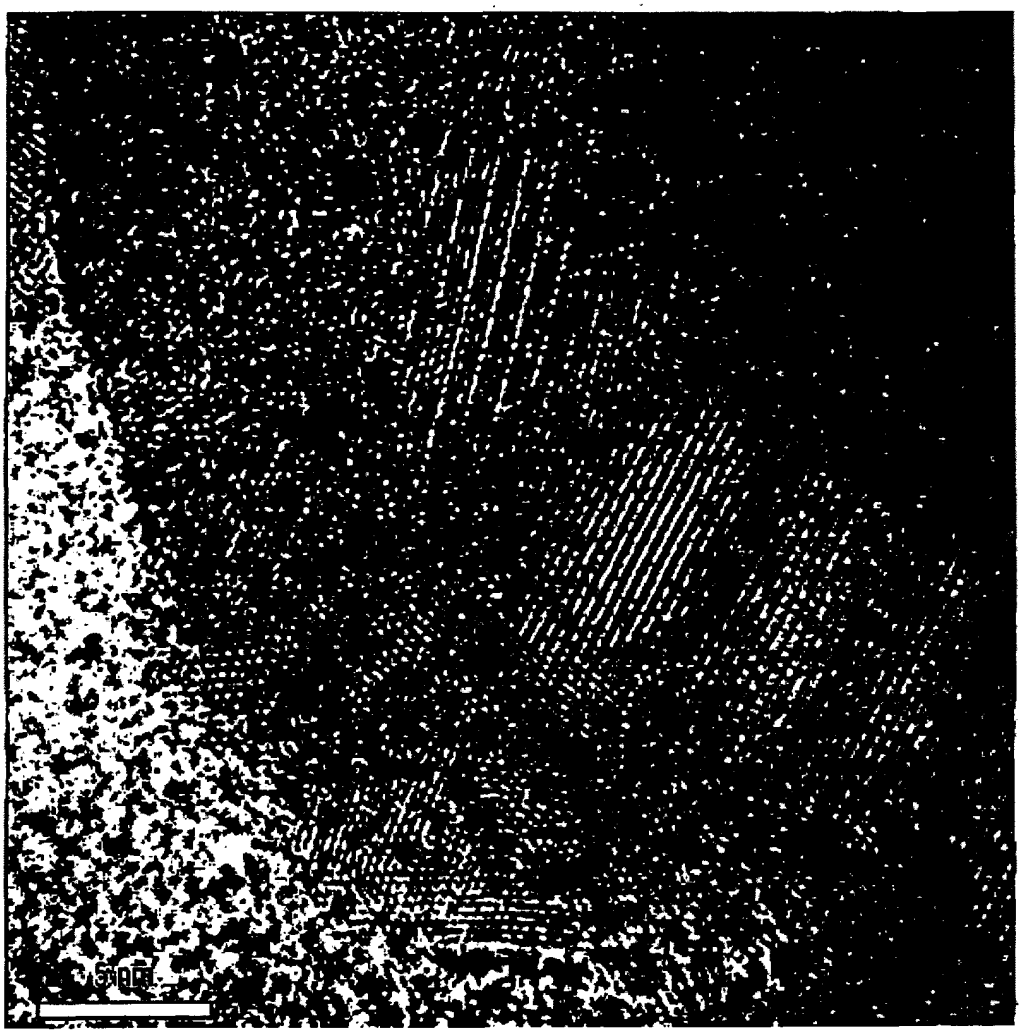


Fig.12.

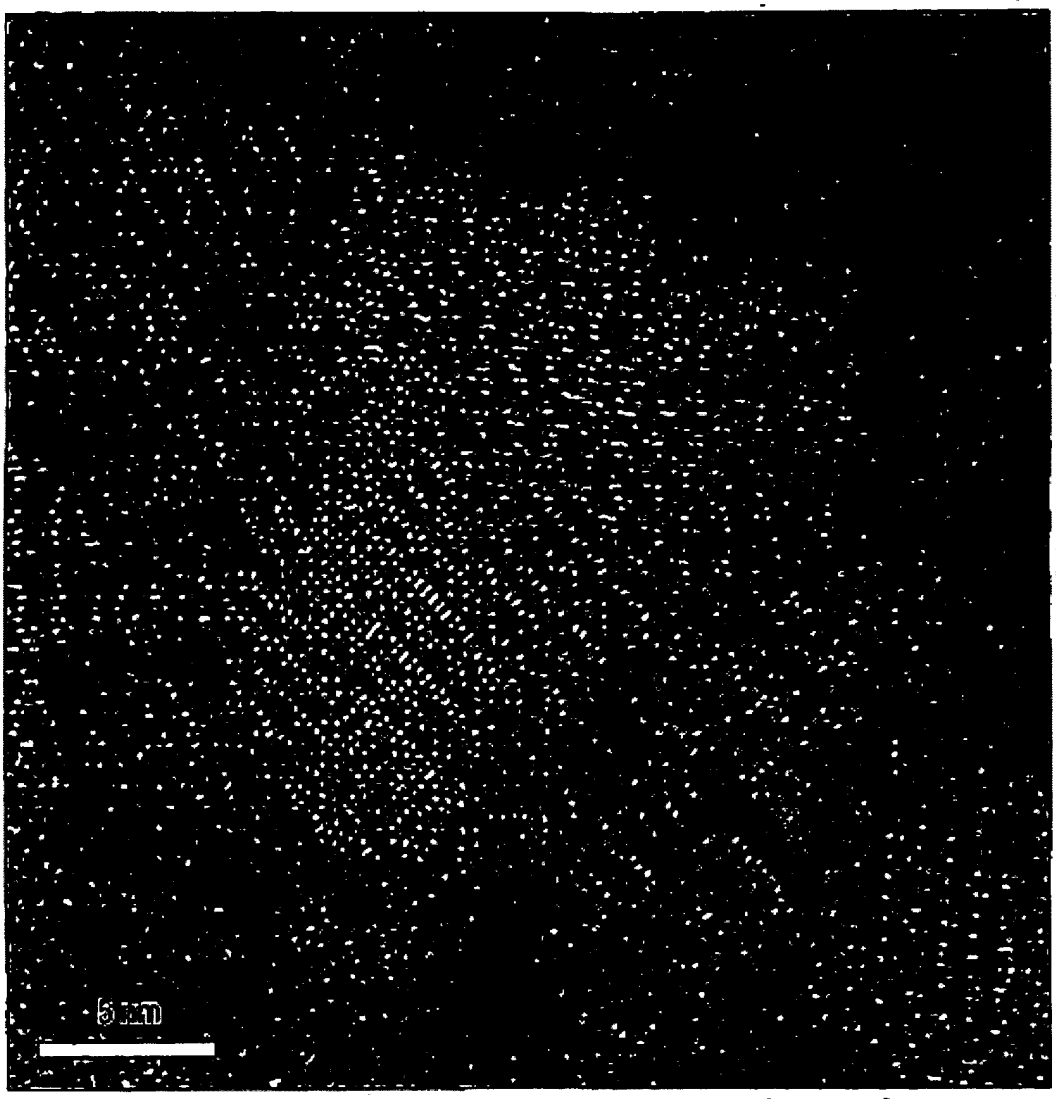
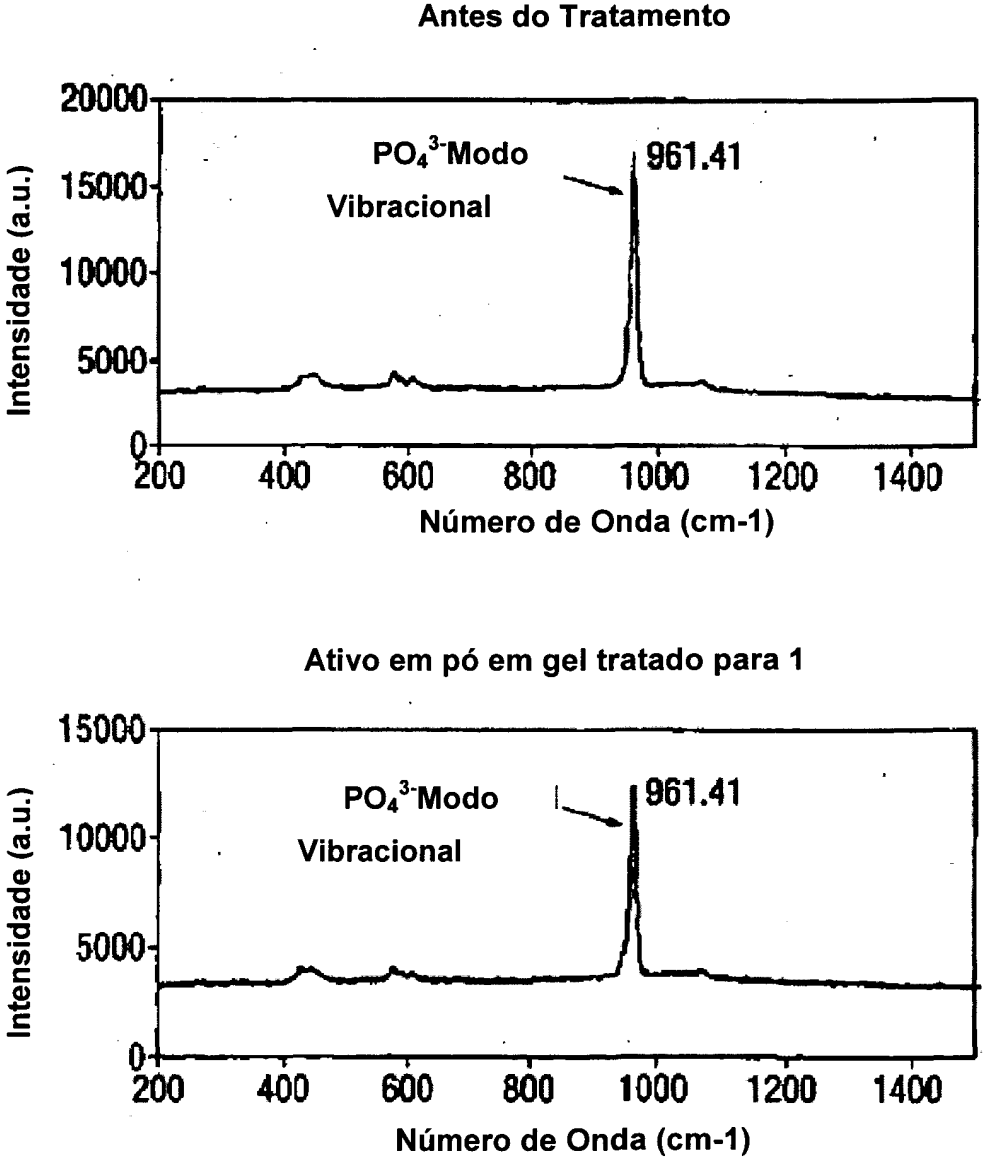


Fig.13.



Fig.14.


Antes do Tratamento
20000
15000
10000
5000
0
Intensidade (a.u.)
PO_4^{3-}Modo
Vibracional
961.41
200
400
600
800
1000
1200
1400
Número de Onda (cm-1)
Ativo em pó em gel tratado para 1
15000
10000
5000
0
Intensidade (a.u.)
PO_4^{3-}Modo
Vibracional
961.41
200
400
600
800
1000
1200
1400
Número de Onda (cm-1)