



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

(11) PI 0605628-8 B1

(22) Data do Depósito: 19/12/2006

(45) Data de Concessão: 06/02/2018



(54) Título: MATRIZ CERÂMICA POROSA BIOATIVA

(51) Int.Cl.: A61K 6/033; A61K 6/02

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

(72) Inventor(es): CARLOS ALBERTO FORTULAN; BENEDITO DE MORAES PURQUEIRO; CLÁUDIA CRISTIANE CAMILO

MATRIZ CERÂMICA POROSA BIOATIVA

A presente patente diz respeito a um produto e processo para obtenção de uma matriz cerâmica porosa bioativa, de baixo custo, resistente mecanicamente e aplicável em enxertos e implantes ósseos, nas áreas: buco-maxilo-facial, ortopedia e odontologia, compreendida pela seguinte fórmula quantitativa e qualitativa: Alumina (Al_2O_3): 70,0 a 80,0 %, Hidroxiapatita ($[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$): 10,0 a 20,0 % e Biovidro ($SiO_2, Na_2O, CaO, CaO/P_2O_5$): 10,0 a 20,0 %.

A matriz do invento ora reivindicado é composta em alumina, inerte em meio fisiológico, com relativa resistência mecânica e baixo custo – US\$ 0,00484/(grama). A sua bioativação advém da deposição superficial de hidroxiapatita (material cerâmico, bioativo, com baixa resistência mecânica relativa e relativo alto custo – R\$ 18,4/grama) e com biovidro (material cerâmico, bioativo, baixa resistência mecânica e alto custo – R\$ 148,00/grama). O biovidro, além de ser bioativo após tratamento térmico, auxilia na fixação da hidroxiapatita na superfície cerâmica. Com essa matriz porosa pode-se minimizar o problema do alto custo de enxertos e implantes ósseos, pois, para manufaturar a matriz de alumina utiliza-se uma maior quantidade desse material. Com o método adotado pela presente patente reduzem-se os materiais bioativos (Hidroxiapatita e Biovidro) infiltrados nos poros da matriz porosa de alumina à no máximo 15 % do volume da matriz. Nos materiais adquiridos comercialmente para manufaturar a matriz porosa bioativa a relação entre o custo da alumina e do biovidro é hoje, de

aproximadamente 1/10000 e a relação entre o custo da alumina e da hidroxiapatita é de aproximadamente 1/1000, ambos por unidade de volume.

A matriz cerâmica porosa quando infiltrada não apresenta toxicidade e a interação célula – matriz apresenta divisão celular na superfície do material que evidencia uma interação entre a matriz infiltrada e o tecido biológico. Os resultados *in vitro* podem ser observados nas figuras 4.24 a 4.35 do trabalho. Outro fator se relaciona com os resultados dos ensaios mecânicos de compressão realizados, onde as matrizes porosas de alumina infiltradas apresentaram resistência a compressão da ordem de 42,27 MPa, superior a das matrizes de hidroxiapatita que apresentaram cerca de 0,28 MPa de resistência a compressão.

As matrizes porosas de alumina são infiltradas com uma camada de hidroxiapatita e biovidro que recobre a área superficial da matriz porosa e são manufaturadas por um processo de produção como se segue:

- São manufaturadas duas barbotinas (suspensão coloidal de cerâmica), uma de alumina e outra de biovidro com hidroxiapatita. A barbotina de alumina é utilizada para extrair o pó para conformação da matriz porosa de alumina.

- Para avaliar o desempenho de matrizes porosas de alumina bioativas, corpos porosos são manufaturados em alumina e infiltrados com biovidro e hidroxiapatita. Os corpos porosos são avaliados quanto à resistência mecânica à compressão, citotoxicidade e morfologia da interação célula-material.

- Para reunir as propriedades mecânicas da alumina e promover a sua bioatividade são selecionados os seguintes materiais: um material bioinerte (alumina) como componente da matriz dos corpos-de-prova, um material orgânico (sacarose) como formador de poros e materiais bioativos (hidroxiapatita e biovidro) para serem incorporados aos poros da matriz de alumina. São fabricadas matrizes porosas de alumina e infiltradas com biovidro e hidroxiapatita. A manufatura é realizada através do método barbotina-cerâmica com incorporação de agente orgânico (sacarose) como formador de poros. A conformação das peças deu-se através de prensagem uniaxial e prensagem isostática, seguida de lixiviação da sacarose e sinterização. Para ensaio de compressão, são manufaturados corpos-de-prova de alumina, infiltrados com hidroxiapatita-biovidro; amostras de alumina infiltrada por hidroxiapatita-biovidro para análise *in vitro* de citotoxicidade e de interação célula-material; amostras de alumina infiltrada por hidroxiapatita-biovidro, para análise em Microscópio de Varredura Eletrônica e análise química por EDX ou EDS (*Energy Dispersive x-ray detector*). O diagrama de fluxo da metodologia empregada é ilustrado na figura 3.
- Foram feitas duas barbotinas com as composições mostradas nas tabelas que se seguem:

Composição da Barbotina de Alumina	
Quantidade Vol (%)	Componente
01 – 15	Alumina (0,5 µm)
20 – 35	Sacarose (50 – 500 µm)
01 – 10	Poli-vinilbutirol (PVB)
65 – 80	Álcool Isopropílico

Composição da Barbotina de Hidroxiapatita/Biovidro

Quantidade Vol (%)	Componente
10-20	Hidroxiapatita
10-20	Biovidro
01 – 10	Poli-vinilbutirol (PVB)
80 – 90	Álcool Isopropílico

• **Preparação dos pós cerâmicos.**

5 Mistura e homogeneização das barbotinas em moinho de bolas; Secagem e desaglomeração das barbotinas com soprador de ar, seguida de peneiramento; O armazenamento é feito em jarro fechado e em temperatura ambiente.

• **Conformação.**

10 Conformação de matrizes com o diâmetro a verde de 6,2 a 9,8mm por 1,2 a 2,9mm de comprimento, em prensa uniaxial (10 MPa), seguidas de prensagem isostática a 82 a 105MPa com patamar na máxima pressão durante um minuto.

• **Lixiviação.**

15 Após a conformação das peças é realizada a lixiviação da sacarose em água destilada.

• **Sinterização.**

20 As matrizes porosas de alumina são então sinterizadas a 1550°C com patamar de 30 minutos a 1 hora e 45 minutos nesta temperatura. As medidas da peça reduzem aproximadamente 15 a 22%.

• **Infiltração da Barbotina de Biovidro/hidroxiapatita.**

25 As matrizes porosas de alumina foram infiltradas com a barbotina Biovidro/Hidroxiapatita. A secagem em estufa à temperatura de 80 a 100°C durante 1 a 2 horas e. As matrizes

porosas foram queimados a 715 a 1000°C com patamar de 1 a 2 horas neste intervalo, para adesão do infiltrado nos poros da matriz.

5 • **Matriz de Alumina bioativa infiltrada com biovidro/hidroxiapatita.**

A matriz de Alumina infiltrada apresenta poros com diâmetro médio na faixa de 192,3 a 220,0 µm. Os poros abertos ficam na faixa de 40% a 55% e a porosidade total média, ou seja, a porosidade aberta e a porosidade fechada, fica na faixa de 10 65,5% a 70,0%. A porosidade fechada fica entre 20,0 a 25,0 %. As dimensões das matrizes podem variar de acordo com o formato do molde. Com 70 – 85 % de Alumina, 10 -20 % de Hidroxiapatita, 10 – 20 % de Biovidro. A Figura 4 ilustra as matrizes porosas infiltradas com Biovidro/Hidroxiapatita, a qual 15 apresenta formato apenas demonstrativo.

À concepção do presente invento deu-se pela busca por um material para implante com materiais não metálicos. Neste contexto, o compósito cerâmico apresentou-se com melhores propriedades mecânicas associadas a osseointegração, 20 osteointegração e baixo custo.

O invento ora reivindicado é passível de algumas variações quanto a forma e o tamanho de poros, a porosidade (porcentagem de poros) e sua distribuição dependendo da região a ser implantada. Pode-se modificar o tipo de prensagem da 25 matriz, resultando em maior ou menor compactação da matriz porosa. A matriz porosa pode ter formas variadas, dependendo da forma do defeito ou falha óssea a que se deseja corrigir. Pode-

se variar, também, a porcentagem de infiltrados bioativos (Hidroxiapatita e Biovidro) para o interior dos poros dependendo da interconexão adotada para eles.

ESTADO DA TÉCNICA

5 No mercado existem implantes metálicos, poliméricos, cerâmicos e compósitos, além dos naturais como os homólogos (materiais removidos do próprio doador). Os materiais cerâmicos utilizados para a manufatura de matrizes porosas desta patente, Alumina, Hidroxiapatita e Biovidro, geralmente são aplicados
10 isoladamente e, utilizados em conjunto formam um compósito que pode apresentar as seguintes desvantagens/vantagens: Alumina -inércia química, resistência mecânica adequada, mas não promove adequadamente a integração do tecido para dentro da matriz; Hidroxiapatita - apresenta baixa resistência mecânica e
15 alto custo, mas é um excelente osteoindutor; Biovidro - apresenta baixa resistência mecânica e alto custo, mas desempenha o papel de fixador da hidroxiapatita na alumina, sendo um excelente osteoindutor. No presente invento, as matrizes porosas de alumina são infiltradas com uma camada de hidroxiapatita e
20 biovidro que recobre a área superficial da matriz porosa.

DESCRIÇÃO DETALHADA DAS FIGURAS

Para melhor entendimento do invento ora reivindicado, apresentamos anexas as figuras ilustrativas, a seguir: As figuras 1 e 2 ilustram os resultados obtidos, *in vitro*, da interação entre a
25 matriz infiltrada e o tecido biológico, onde pode-se observar a imagem com aumento de 1000X, da superfície da matriz porosa de alumina infiltrado (fig. 1), apresentando as células

arredondadas (1) e a imagem com aumento final de 1000X de superfície da matriz porosa de alumina infiltrado (fig. 2), onde se observam as células arredondadas (1), células espalhadas (2) e o aglomerado de células alongadas (3).

5 A figura 3, por sua vez, apresenta o diagrama de fluxo da metodologia, matriz porosa.

Por derradeiro, a figura 4, ilustra as matrizes porosas infiltradas com Biovidro/Hidroxiapatita.

10 Como já mencionado, a exposição do presente invento é apenas ilustrativa e mudanças podem ser feitas nos detalhes, especialmente no que tange ao tamanho, forma, dimensão, produção, disposição industrial e visual, mas sempre dentro do princípio idealizador, até a extensão indicada pelo conhecimento da reivindicação apresentada com o presente
15 pedido de patente.

Pelas vantagens e pelo caráter completamente inovador e singular, o presente invento reúne as condições necessárias para alcançar o privilégio pleiteado.

REIVINDICAÇÕES

1 - MATRIZ CERÂMICA POROSA BIOATIVA, caracterizado pela fórmula, quantitativa e qualitativa: Alumina (Al_2O_3): 70,0 a 85,0 %, Hidroxiapatita ($[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$): 10,0 a 20,0 % e Biovidro (SiO_2 , Na_2O , CaO , CaO/P_2O_5): 10,0 a 20,0 %; sendo aplicável em enxertos e implantes ósseos, nas áreas: buco-maxilo-facial, ortopedia e odontologia.

2 - MATRIZ CERÂMICA POROSA BIOATIVA, de acordo com a reivindicação 1, é caracterizada por ser composta de uma cerâmica de alumina, inerte em meio fisiológico, com relativa resistência mecânica e baixo custo, tendo sua bioativação pela deposição superficial de hidroxiapatita e com biovidro, sendo que este bioativo após tratamento térmico, auxilia na fixação da hidroxiapatita na superfície cerâmica, recobrando a superfície da matriz porosa.

3 - MATRIZ CERÂMICA POROSA BIOATIVA, de acordo com a reivindicação 1 e 2, é caracterizada por reduzir os materiais bioativos (Hidroxiapatita e Biovidro) infiltrados nos poros da matriz porosa de alumina à no máximo 15 % do volume da matriz.

4 - MATRIZ CERÂMICA POROSA BIOATIVA, de acordo com a reivindicação 1, 2 e 3, caracterizada pela matriz cerâmica porosa, quando infiltrada, não apresentar toxicidade e a interação célula – matriz proporcionar divisão celular na superfície do material que evidencia uma interação entre a matriz infiltrada e o tecido biológico.

5 - MATRIZ CERÂMICA POROSA BIOATIVA, de acordo

com a reivindicação 1, 2, 3 e 4, é caracterizada pelas matrizes porosas de alumina infiltradas apresentarem resistência a compressão da ordem de 42,27 MPa.

6 - ~~MATRIZ CERÂMICA POROSA BIOATIVA~~, de acordo com a reivindicação 1, 2, 3, 4 e 5, é caracterizada pela matriz de alumina infiltrada apresentar poros com diâmetro médio na faixa de 192,3 a 220,0 μm ; poros abertos na faixa de 40% a 55% e a porosidade total média, ou seja, a porosidade aberta e a porosidade fechada, na faixa de 65,5% a 70,0%; a porosidade fechada fica entre 20,0 a 25,0 %; sendo que as dimensões das matrizes podem variar de acordo com o formato do molde.

7 - **PROCESSO PARA OBTENÇÃO DA MATRIZ CERÂMICA POROSA BIOATIVA**, caracterizada por duas barbotinas (suspensão coloidal de cerâmica), uma de alumina e outra de biovidro com hidroxiapatita, sendo que a barbotina de alumina é utilizada para extrair o pó para conformação da matriz porosa de alumina, cuja composição é:

Quantidade Vol (%)	Componente
01 – 15	Alumina (0,5 μm)
20 – 35	Sacarose (50 – 500 μm)
01 – 10	Poli-vinilbutirol (PVB)
65 – 80	Álcool Isopropílico

e, a barbotina de hidroxiapatita e biovidro é utilizada para infiltrar nos poros da matriz de alumina, cuja composição é:

Quantidade Vol (%)	Componente
10 – 20	Hidroxiapatita
10 – 20	Biovidro
01 – 10	Poli-vinilbutirol (PVB)
80 - 90	Álcool Isopropílico

8 - PROCESSO PARA OBTENÇÃO DA MATRIZ CERÂMICA POROSA BIOATIVA, de acordo com a reivindicação 7, é caracterizada por avaliar o desempenho de matrizes porosas de alumina bioativas, através de corpos porosos em alumina e infiltrados com biovidro e hidroxiapatita, sendo os mesmos avaliados quanto à resistência mecânica à compressão, citotoxicidade e morfologia da interação célula-material.

9 - PROCESSO PARA OBTENÇÃO DA MATRIZ CERÂMICA POROSA BIOATIVA, de acordo com as reivindicações 7 e 8, é caracterizada por reunir as propriedades mecânicas da alumina e associá-las com as propriedades de bioatividade de um vidro bioativo e da hidroxiapatita, sendo selecionados um material bioinerte (alumina) como componente da matriz dos corpos-de-prova, um material orgânico (sacarose) como formador de poros e materiais bioativos (hidroxiapatita e biovidro) para serem incorporados aos poros da matriz de alumina.

10 - PROCESSO PARA OBTENÇÃO DA MATRIZ CERÂMICA POROSA BIOATIVA, de acordo com as reivindicações 7, 8 e 9, é caracterizada pela conformação das peças através de prensagem uniaxial e prensagem isostática, seguida de lixiviação da sacarose e sinterização.

11 - PROCESSO PARA OBTENÇÃO DA MATRIZ CERÂMICA POROSA BIOATIVA, de acordo com as reivindicações 7, 8, 9 e 10, é caracterizada pela mistura e homogeneização das barbotinas em moinho de bolas; secagem e desaglomeração das barbotinas com soprador de ar, seguida de peneiramento; o

armazenamento é feito em jarro fechado e em temperatura ambiente.

12 - PROCESSO PARA OBTENÇÃO DA MATRIZ CERÂMICA POROSA BIOATIVA, de acordo com as reivindicações 7, 8, 9, 10

5 e 11, é caracterizada pela conformação de matrizes com o diâmetro a verde de 6,2 a 9,8mm por 1,2 a 2,9mm de comprimento, em prensa uniaxial (10 MPa), seguidas de prensagem isostática de 82 a 105MPa com patamar na máxima pressão durante um minuto.

10 **13 - PROCESSO PARA OBTENÇÃO DA MATRIZ CERÂMICA POROSA BIOATIVA**, de acordo com as reivindicações 7, 8, 9, 10, 11 e 12 é caracterizada por após a conformação das peças ser realizada a lixiviação da sacarose em água destilada.

15 **14 - PROCESSO PARA OBTENÇÃO DA MATRIZ CERÂMICA POROSA BIOATIVA**, de acordo com as reivindicações 7, 8, 9, 10, 11, 12 e 13 é caracterizada pelas matrizes porosas de alumina serem sinterizadas a 1550°C com patamar de 30 minutos a 1 hora e 45 minutos nesta temperatura, reduzindo as medidas da peça em aproximadamente 15 a 22%.

20 **15 - PROCESSO PARA OBTENÇÃO DA MATRIZ CERÂMICA POROSA BIOATIVA**, de acordo com as reivindicações 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 e 14, é caracterizada pelas matrizes porosas de alumina serem infiltradas com a barbotina Biovidro/Hidroxiapatita, sendo que a secagem se dá em estufa à temperatura de 80 a 25 100°C durante 1 a 2 horas e as matrizes porosas foram queimados a 715 a 1000°C com patamar de 1 a 2 horas neste intervalo, para adesão do infiltrado nos poros da matriz.

Figura 1

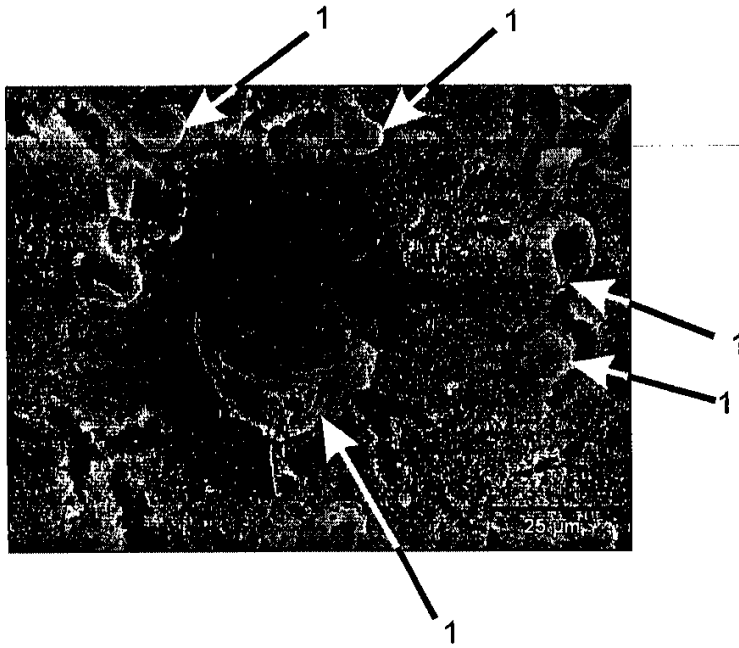


Figura 2

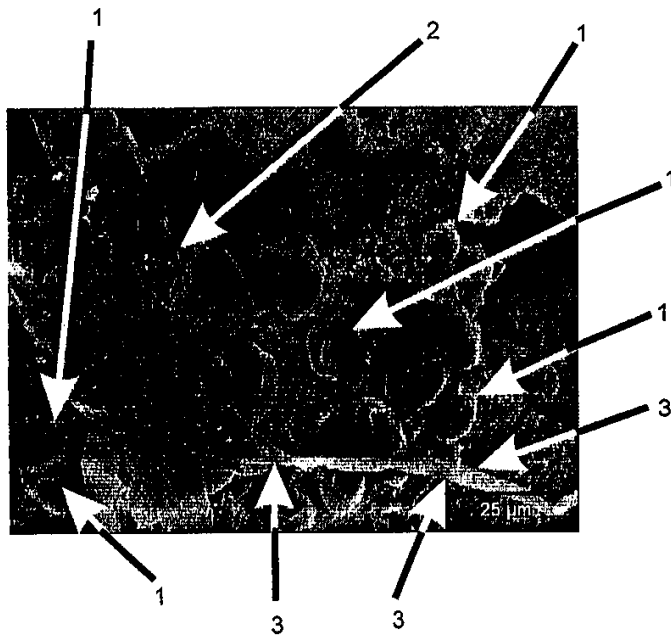


Figura 3

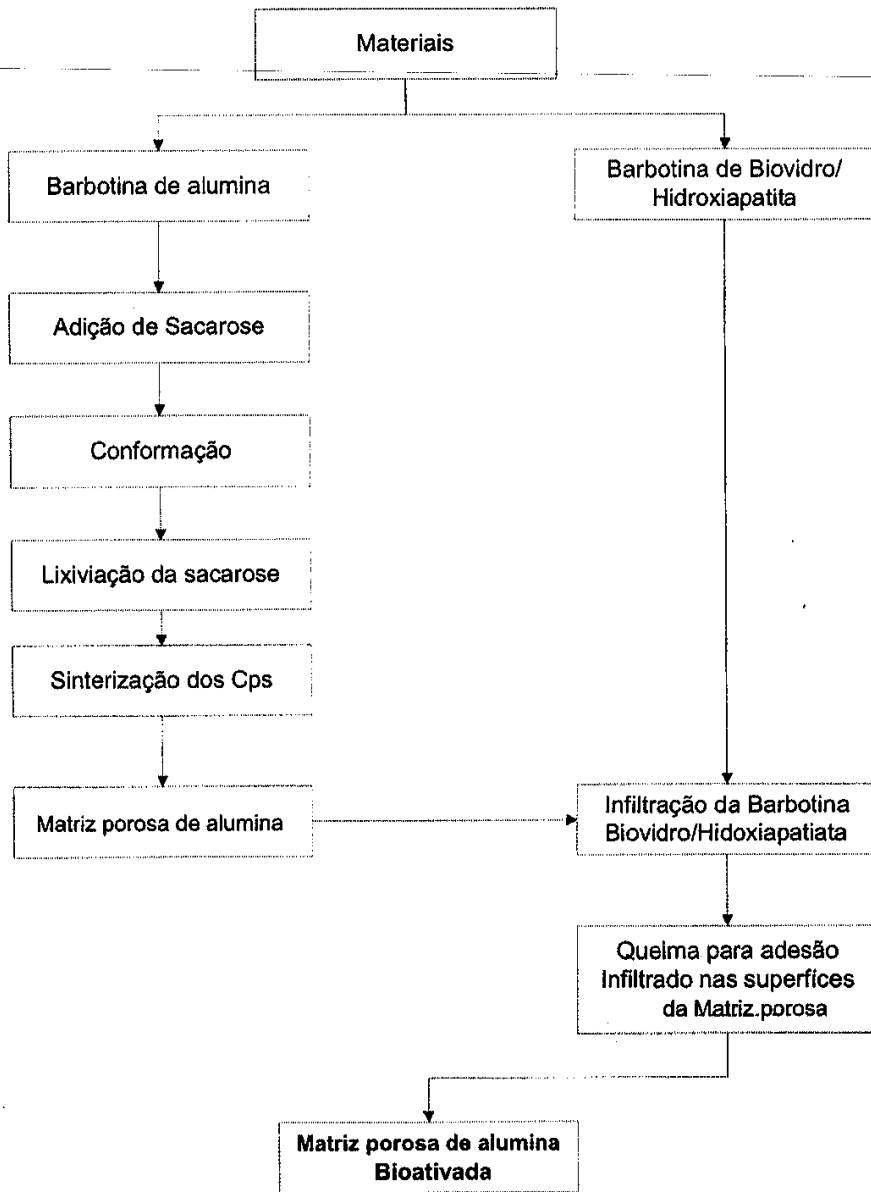


Figura 4

70

