(12) PEDIDO INTERNACIONAL PUBLICADO SOB O TRATADO DE COOPERAÇÃO EM MATÉRIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organização Mundial da Propriedade Intelectual
Secretaria Internacional

(43) Data de Publicação Internacional
28 de Outubro de 2010 (28.10.2010)

PCT

(10) Número de Publicação Internacional
WO 2010/121341 A2

(51) Classificação Internacional de Patentes : Sem classificação

(21) Número do Pedido Internacional : PCT/BR2010/000144

(22) Data do Depósito Internacional : 15 de Abril de 2010 (15.04.2010)

(25) Língua de Depósito Internacional : Português

(26) Língua de Publicação : Português

(30) Dados Relativos à Prioridade : 000178/PE 22 de Abril de 2009 (22.04.2009) BR

(71) Requerente *(para todos os Estados designados, exceto US)* : **UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO - UFPE** [BR/BR]; Av. Professor Moraes Rego, 1235, Cidade Universidade, 50670-901 Recife - PE (BR).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Requerentes *(para US únicamente)* : **CAVALCANTI, Catarine Bezerra** [BR/BR]; Rua do Futuro, 408 - Apto. 102, Graças, 52020-010 Recife - PE (BR). **MAGALHÃES, Nereide Stela Santos** [BR/BR]; Rua José Aderval Chaves, 264 - Apto. 02, Boa Viagem, 51111-030 Recife - PE (BR). **AGUIAR, José Lamartine de Andrade** [BR/BR]; Av. Beira Mar, 4220 - Apto. 1201, Piedade, 54420-020 Jaboatão dos Guararapes - PE (BR).

(81) Estados Designados *(sem indicação contrária, para todos os tipos de proteção nacional existentes)* : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados *(sem indicação contrária, para todos os tipos de proteção regional existentes)* : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiático (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europeu (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

— *sem relatório de pesquisa internacional; será republicado após receção do mesmo (Regra 48.2(g))*

(54) **Title** : BIOACTIVE COMPOSITE FOR BONE REPAIR

(54) **Título** : COMPÓSITO BIOATIVO PARA REPAROS ÓSSEOS

(57) **Abstract** : The present invention has applications in the fields of medicine, pharmaceutics and biological tissue engineering. The invention relates to the development of a bioactive composite for bone repair with a polymer matrix composed of a polysaccharide, and strengthened with calcium derivatives, such as calcium hydroxide, hydroxylapatite, or calcium phosphate, in order to produce bioactive composites specific to bone tissue. The strengthening material is used at different concentrations relative to the matrix in order to produce mouldable composites machined into fracture-resistant screws, pins and plates with various elastic deformation values suitable for specific uses in bone fixation, bone repair, bone induction and bone conduction for the treatment of lesions of bone tissue accompanied by loss of substance, including critical defects.

(57) **Resumo** : A presente invenção aplica-se às áreas das ciências da saúde, farmacotecnia e engenharia de tecidos biológicos. O invento refere-se ao desenvolvimento de um compósito bioativo para reparos ósseos, cuja matriz polimérica é composta de polissacarídeo. Como reforço utiliza-se derivados de cálcio como hidróxido de cálcio, hidróxido apatita, fosfato de cálcio com a finalidade de obtenção de compósitos bioativos com especificidade para o tecido ósseo. O reforço foi utilizado em concentrações diferentes em relação a matriz para obtenção de compósitos modeláveis e usinados nos modelos de parafusos, pinos e placas com resistência à ruptura e com diferentes índices de deformação elástica adequados as aplicações especificas de osteofixação, osteoreparação, osteoindução e osteocondução para o tratamento de lesões do tecido ósseo com perda de substância incluindo defeitos críticos.

WO 2010/121341 A2

COMPÓSITO BIOATIVO PARA REPAROS ÓSSEOS

Campo

A presente invenção aplica-se às áreas das ciências da saúde, farmacotecnia e engenharia de tecidos biológicos.

Em especial, com relação à área das ciências da saúde, a invenção está relacionada à fixação de tecidos ósseos, preenchimento de defeitos críticos dos tecidos ósseos, osteocondução e osteoindução. Quanto à área de farmacotecnia a invenção aplica-se à liberação controlada de medicamentos e nanodispositivos. Em relação à área de engenharia de tecidos biológicos pode-se ressaltar a utilização como substitutivos ósseos com função de condução e indução de tecido.

O compósito foi desenvolvido também com o objetivo de ser utilizado como pinos fixadores de lesões do tecido ósseo ou usinados no modelo de parafusos com a mesma função e aplicação. Outra aplicação é em forma de laminados para correção de defeitos críticos de ossos planos e também como placas fixadoras.

Anterioridades

O estado da arte relativo ao pedido possui amplas especificações, direcionadas particularmente a aplicações industriais. Os compósitos estão entre os materiais mais utilizados para fins de reparos ósseos com função bioativa a fim de acelerar o processo de osteocondução e osteoindução no tratamento de defeitos críticos do tecido ósseo. Eles podem ser derivados de matrizes e reforços orgânicos ou inorgânicos.

Para compósitos derivados de matriz e reforço de origem inorgânica, não se encontra estudos sistemáticos de citotoxicidade e biococompatibilidade. A sua aplicação usual é industrial sendo utilizados como materiais para embalagem e componentes para máquinas e motores. Entre os compósitos inorgânicos existem produtos bioativos e biocompativeis, especificamente as biocerâmicas e derivados de vidro e de titânio utilizados

particularmente em odontologia, traumatologia e ortopedia. Apesar da bioatividade e biocompatibilidade são derivados inorgânicos que não permite remodelação dos tecidos orgânicos.

Os compósitos de matriz orgânica utilizados para aplicações biológicas, na sua maioria são derivados protéicos como o colágeno de diferentes origens animais. Esses produtos são biologicamente ativos e podem levar a respostas imunológicas de rejeição.
Inúmeros compósitos são apresentados como funcionalmente ativos para a prática de substituição de tecidos particularmente, nas áreas de odontologia, traumatologia e ortopedia. No entanto, não se encontra materiais disponíveis que associem características físicas e químicas (resistência, flexibilidade e deformação elástica adequadas aos diferentes tecidos) indispensáveis para atender as exigências de um substitutivo de tecido. Além disso, tais compósitos não apresentam nem biocompatibilidade, nem baixa citotoxicidade, nem biointegração, nem remodelagem da área do implante.
Além dos compósitos encontram-se também as ligas metálicas que apresentam resistência e biointegração e são utilizadas como fixadores e implantes. As ligas metálicas permanecem nos tecidos, são estáveis mas, não permitem a remodelação dos mesmos.
Resumindo, os materiais para aplicação biológica devem ser de preferência atóxicos, biocompatível, com características físicas e químicas adequadas (boa resistência, flexibilidade, deformação elástica e pureza) aos diferentes tecidos e biointegrável induzindo a remodelação da área do implante. Não se encontra, até onde se pode pesquisar, materiais que reúnam todas as especificações de um substitutivo de tecido ideal.

Inovações anteriores para os mesmos fins, que utilizam polissacarídeos microbianos como a celulose bacteriana, realizam processos químicos por meio de modificações químicas da cadeia de celulose adicionando grupos funcionais (WO/2009/039238).

O compósito bioativo para reparos ósseos, apresentado aqui, difere do atualmente conhecido por se caracterizar como um produto constituído integralmente de componentes orgânicos, matriz e inorgânicos, reforço, que em conjunto é bioativo, atóxico,

biocompatível, modelável, resistente, flexível e seu processo de obtenção não usar reações químicas nem banhos em soluções. Reúne em um só produto propriedades de biocompatibilidade, biointegração e fixação do tecido ósseo.

Problemas e Limitações

Inúmeros compósitos são apresentados como funcionalmente ativos para a prática de substituição de tecidos particularmente nas áreas de odontologia, traumatologia e ortopedia.

No entanto, não se encontra materiais disponíveis que associem características físicas e químicas indispensáveis para atender as exigências de um substitutivo de tecido: resistência, flexibilidade e deformação elástica adequadas aos diferentes tecidos, além de apresentarem biocompatibilidade, baixa citotoxicidade, ou mesmo, atóxico e apresente biointegração, remodelando a área do implante. Além dos compósitos encontram-se também as ligas metálicas que apresentam resistência e biointegração e são utilizadas como fixadores e implantes. As ligas metálicas permanecem nos tecidos, são estáveis e não permitem a remodelação dos mesmos. Espera-se que os materiais para aplicação biológica sejam atóxicos, biocompatível e atendam as características físicas e químicas como resistência, flexibilidade, deformação elástica e pureza, adequadas aos diferentes tecidos, sofram biointegração induzindo a remodelação da área do implante. Não se encontra materiais que reúnam todas as especificações de um substitutivo de tecido ideal.

Os compósitos de matriz orgânica utilizados para aplicações biológicas, na sua maioria são derivados protéicos como o colágeno de diferentes origens animais. Esses produtos são biologicamente ativos podendo levar a respostas imunológicas de rejeição.

Solução

O invento é um compósito cuja matriz é um polissacarídeo e o reforço é um composto de origem inorgânica (hidróxido de cálcio, hidroxiapatita e fosfato de cálcio). O reforço foi utilizado com a finalidade de associar uma indução bioativa no compósito, específica para o tecido ósseo. O reforço foi utilizado em concentrações diferentes em relação a matriz, para obtenção de compósitos com resistência a ruptura e diferentes índices de deformação elástica adequados as aplicações especificas de osteofixação, preenchimento de defeitos críticos, osteoindução, osteocondução e osteoreparação. O reforço pode ser o hidróxido de cálcio, o hidroxiapatita ou o fosfato de cálcio, ou uma combinação dois a dois destes em diferentes proporções, ou ainda, pode-se usar, os três reforços combinados em diferentes proporções.

O biopolímero deve ser emulsificado para formar a matriz básica com concentrações diferentes para a adição de um dos reforços. A dispersão dos componentes deve ser feita por agitação. O excesso de água deve ser retirado o que resultará numa pasta que poderá ser modelada e desidratada. A massa resultante é um compósito modelável, resistente a ruptura e elasticamente deformável.

Como exemplo de aplicação da invenção fez-se as seguintes experiências: A matriz referente a estas experiências foi de origem biológica, composta integralmente de açúcares e ácido glicurônico, componentes orgânicos encontrados como ativos metabólicos nos seres vivos, inclusive no homem. A matriz orgânica é um polissacarídeo constituído de açúcares de fontes naturais que não desperta resposta imunológica de rejeição como os derivados protéicos. O expolissacarideo bacteriano foi obtido com base no processo de produção descrito nos documentos PI9603700-8; PI0301912-8 e PI0504376-0. O biopolímero foi emulsificado a partir de uma suspensões em peso volume de 1g do biopolímero para 50 a 150mL de água, formando a matriz básica com concentrações diferentes para a adição específica de um ou da associação do reforço nas concentrações entre 0,01 a 3% em relação a matriz. No

caso, foram feitas experiências com hidróxido de cálcio e fosfato de cálcio. A dispersão dos componentes foi feita por agitação contínua por 30 minutos. O excesso de água foi retirado por meio de filtração. A pasta resultante foi modelada por extrusão a frio e compressão entre placas. Depois a massa foi desidratadas em ambiente livre de partículas em suspensão. A massa resultante é um compósito atóxico, bioativo, biocompativel, modelável, resistente a ruptura e elasticamente deformável.

Em estudo "in vitro", o produto a que se refere a presente invenção apresentou em sua superfície a deposição de fosfato de cálcio, que se constitui num precursor da hidroxiapatita, material orgânico presente em 90% do tecido ósseo. Desta forma, o uso de um produto natural, biodegradável, obtido de matéria prima proveniente de fonte renovável como compósitos poliméricos apatita-orgânicos é um atrativo de vários métodos de fabricação de biomateriais como remodelador ósseo.

Sumário

O invento refere-se ao desenvolvimento de um compósito bioativo, cuja matriz polimérica é composta de polissacarídeo. Como reforço utiliza-se derivados de cálcio como hidróxido de cálcio, hidróxido apatita, fosfato de cálcio com a finalidade de obtenção de compósitos bioativos com especificidade para o tecido ósseo. O reforço foi utilizado em concentrações diferentes em relação a matriz para obtenção de compósitos modeláveis, com resistência à ruptura e com diferentes índices de deformação elástica adequados as aplicações especificas de osteofixação, osteoreparação, osteoindução e osteocondução para o tratamento de lesões do tecido ósseo com perda de substância incluindo defeitos críticos.

Descrição Detalhada

O invento é um compósito cuja matriz é um polissacarídeo e o reforço é um composto de origem inorgânica (hidróxido de cálcio, hidroxiapatita e fosfato de cálcio). O reforço foi utilizado com a finalidade de associar uma indução bioativa no compósito, específica

para o tecido ósseo. O reforço foi utilizado em concentrações diferentes em relação a matriz, para obtenção de compósitos com resistência a ruptura e diferentes índices de deformação elástica adequados as aplicações especificas de osteofixação, preenchimento de defeitos críticos, osteoindução, osteocondução e osteoreparação.

O biopolímero deve ser emulsificado para formar a matriz básica com concentrações diferentes para a adição de um dos reforços. A dispersão dos componentes deve ser feita por agitação. O excesso de água deve ser retirado o que resultará numa pasta que poderá ser modelada e desidratada. A massa resultante é um compósito modelável, resistente a ruptura e elasticamente deformável.

Como exemplo de aplicação da invenção fez-se as seguintes experiências: A matriz referente a estas experiências é de origem biológica, composta integralmente de açúcares e ácido glicurônico, componentes orgânicos encontrados como ativos metabólicos nos seres vivos, inclusive no homem. A matriz orgânica é um polissacarídeo constituído de açúcares de fontes naturais que não desperta resposta imunológica de rejeição como os derivados protéicos. O expolissacarideo bacteriano foi obtido com base no processo de produção descrito nos documentos PI9603700-8; PI0301912-8 e PI0504376-0. O biopolímero foi emulsificado a partir de uma suspensões em peso volume de 1g do biopolímero para 50 a 150mL de água, formando a matriz básica com concentrações diferentes e a adição de um ou dos reforços ou de sua associação na concentração de 0,01 a 3,0% da matriz. No caso, foram feitas experiências com hidróxido de cálcio e fosfato de cálcio. A dispersão dos componentes foi feita por agitação contínua por 30 minutos. O excesso de água foi retirado por meio de filtração. A pasta resultante foi modelada por extrusão a frio e compressão entre placas. Depois a massa foi desidratadas em ambiente seguro com baixo nível de partículas em suspensão. A massa resultante é um compósito atóxico, bioativo, biocompativel, modelável, resistente a ruptura e elasticamente deformável.

Em estudo "in vitro", o produto a que se refere a presente invenção apresentou em sua superfície a deposição de fosfato de cálcio, que se constitui num precursor da hidroxiapatita, material orgânico presente em 90% do tecido ósseo. Desta forma, o uso de um produto natural, biodegradável, obtido de matéria prima proveniente de fonte renovável como compósitos poliméricos apatita-orgânicos é um atrativo de vários métodos de fabricação de biomateriais como remodelador ósseo.

REIVINDICAÇÕES

1. COMPÓSITO BIOATIVO PARA REPAROS ÓSSEOS constituído por uma matriz orgânica e reforços inorgânicos caracterizado pela matriz ser polimérica ser adicionada de reforço e o reforço ser um derivado de cálcio.

2. COMPÓSITO BIOATIVO PARA REPAROS ÓSSEOS conforme reivindicação 1 caracterizado pela dita matriz ser um polissacarídeo.

3. COMPÓSITO BIOATIVO PARA REPAROS ÓSSEOS conforme reivindicação 2 caracterizado pelo dito polissacarídeo ser um expolissacarídeo.

4. COMPÓSITO BIOATIVO PARA REPAROS ÓSSEOS conforme reivindicação 1, 2 ou 3 caracterizado pelo dito reforço ser hidróxido de cálcio ou fosfato de cálcio ou hidroxiapatita.

5. COMPÓSITO BIOATIVO PARA REPAROS ÓSSEOS conforme reivindicação 1, 2 ou 3 caracterizado pelo dito reforço ser qualquer mistura entre hidróxido de cálcio, fosfato de cálcio e hidroxiapatita, combinados dois a dois ou os três em conjunto.

6. COMPÓSITO BIOATIVO PARA REPAROS ÓSSEOS conforme reivindicação 1, 2, 3, 4 ou 5 caracterizado pelo dito reforço associar uma indução bioativa, específica para o tecido ósseo, na dita matriz.

7. PROCESSO DE OBTENÇÃO DE COMPÓSITO BIOATIVO PARA REPAROS ÓSSEOS para obter o compósito conforme reivindicações 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 caracterizado pela matriz orgânica ser emulsificada com concentrações diferentes dos reforços inorgânicos, pela dispersão dos componentes ser feita por agitação, pelo excesso de água ser retirado e finalmente pela pasta ser modelada e desidratada para uso.

8. PROCESSO DE OBTENÇÃO DE COMPÓSITO BIOATIVO PARA REPAROS ÓSSEOS conforme reivindicação 7 caracterizado pela dita matriz orgânica ser obtida com base no processo de produção descrito nos documentos PI9603700-8; PI0301912-8 e PI0504376-0.

9. PROCESSO DE OBTENÇÃO DE COMPÓSITO BIOATIVO PARA REPAROS ÓSSEOS conforme reivindicação 7 ou 8 caracterizado pela dita

matriz ser emulsificada a partir de uma suspensões em peso volume de 1g de biopolímero para 50 a 150mL de água.

10. PROCESSO DE OBTENÇÃO DE COMPÓSITO BIOATIVO PARA REPAROS ÓSSEOS conforme reivindicação 7, 8 ou 9 caracterizado pelo compósito ser formado pela adição do reforço à matriz em concentrações diferentes variando de 0,01 a 3%.

11. PROCESSO DE OBTENÇÃO DE COMPÓSITO BIOATIVO PARA REPAROS ÓSSEOS conforme reivindicação 7, 8, 9 ou 10 caracterizado pelo reforço ser o hidróxido de cálcio ou o fosfato de cálcio ou hidroxiapatita usados de forma isolada ou combinada.

12. PROCESSO DE OBTENÇÃO DE COMPÓSITO BIOATIVO PARA REPAROS ÓSSEOS conforme reivindicação 7, 8, 9, 10 ou 11 caracterizado pela dispersão dos componentes ser feita por agitação contínua por 30 minutos.

13. PROCESSO DE OBTENÇÃO DE COMPÓSITO BIOATIVO PARA REPAROS ÓSSEOS conforme reivindicação 7, 8, 9, 10, 11 ou 12 caracterizado pela massa resultante ser desidratadas em ambiente livre de partículas em suspensão.

14. USO DO COMPÓSITO BIOATIVO PARA REPAROS ÓSSEOS conforme reivindicação 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou obtido do processo conforme reivindicação 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 como fixador de tecidos ósseos, preenchimento de defeitos críticos dos tecidos ósseos, osteocondução ou osteoindução.

15. USO DO COMPÓSITO BIOATIVO PARA REPAROS ÓSSEOS conforme reivindicação 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou obtido do processo conforme reivindicação 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 como base para liberação controlada de medicamentos e nanodispositivos.

16. USO DO COMPÓSITO BIOATIVO PARA REPAROS ÓSSEOS conforme reivindicação 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou obtido do processo conforme reivindicação 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 substitutivos ósseos com função de condução e indução de tecido.

17. USO DO COMPÓSITO BIOATIVO PARA REPAROS ÓSSEOS conforme reivindicação 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou obtido do processo conforme reivindicação 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 como pinos fixadores de lesões do tecido ósseo ou usinados no modelo de parafusos com a mesma função e aplicação.

18. USO DO COMPÓSITO BIOATIVO PARA REPAROS ÓSSEOS, conforme reivindicação 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou obtido do processo conforme reivindicação 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13, em forma de laminados para correção de defeitos críticos de ossos planos ou como placas fixadoras.