



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA ECONOMIA
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CARTA PATENTE Nº PI 0601447-0

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito: PI 0601447-0

(22) Data do Depósito: 10/04/2006

(43) Data da Publicação Nacional: 04/12/2007

(51) Classificação Internacional: A61F 2/28; C04B 35/447.

(54) Título: PROCESSO DE OBTENÇÃO DE COMPÓSITO DE HIDROXIAPATITA CONTENDO OXIFOSFATO DE NÍOBIO NA FORMA DE PÓS OU BLOCOS COM DISTRIBUIÇÃO HOMOGÊNEA E ESTÁVEL PARA APLICAÇÃO COMO MATERIAL DE PREENCHIMENTO ÓSSEO

(73) Titular: UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA. CGC/CPF: 80257355000108. Endereço: AV GAL CARLOS CAVALCANTI, 4748, PONTA GROSSA, PR, BRASIL(BR), 84030900

(72) Inventor: JOSÉ CAETANO ZURITA DA SILVA; ARIADNE CRISTIANE CABRAL DA CRUZ; ANDRÉ VITOR CHAVES DE ANDRADE; LEXANDRA NOVAKI; SANDRA REGINA MASETO ANTUNES; LUCAS ANEDINO DE SOUZA; AUGUSTO CELSO ANTUNES; ANDRESSA FANTIN; CHRISTIANE PHILIPPINI FERREIRA BORGES; MARIZA BOSCACCI MARQUES; LARA TSCHOPOKO PEDROSO PEREIRA.

Prazo de Validade: 20 (vinte) anos contados a partir de 10/04/2006, observadas as condições legais

Expedida em: 22/06/2021

Assinado digitalmente por:

Liane Elizabeth Caldeira Lage

Diretora de Patentes, Programas de Computador e Topografias de Circuitos Integrados

Processo de obtenção de compósito de hidroxiapatita contendo oxifosfato de nióbio na forma de pós ou blocos com distribuição homogênea e estável para aplicação como material de preenchimento ósseo

[001] A presente invenção diz respeito a um processo de preparação de um composto na forma de pó ou blocos de hidroxiapatita $[\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}]$ combinados com oxifosfato de nióbio. Assim, a combinação com partículas de oxifosfato de nióbio (NbOPO_4) leva à formação de um material com características adequadas para uso como biomaterial na área de preenchimento ósseo.

ESTADO DA TÉCNICA:

[002] A hidroxiapatita, HAP, tem sido amplamente empregada nas áreas médica e odontológica por apresentarem excelente biocompatibilidade proporcionada pela sua similaridade química, biológica e cristalográfica com a fase mineral do osso humano. Uma característica notável da hidroxiapatita é sua bioatividade, ou seja, apresenta atividade biológica específica, neste caso osteointegração e osteocondução. A HAP pode ser sintetizada de diversas maneiras, como por exemplo, através de precipitação química, hidrólise e sol-gel. Uma vez sintetizada a HAP passa por diversos processos, secagem convencional, emulsão ^[5] ou "gelcasting" ^[6] para obter a forma desejada final, podendo ser em forma de pó ou em um formato desejado.

[003] Entretanto algumas biocerâmicas de grande interesse, como a hidroxiapatita, apresentam baixa resistência à fratura. Assim, carbono, nióbio, carbetto de silício, nitreto de silício e zircônia, na forma de partícula ou fibra, têm sido usados como reforço em cerâmicas à base de HAP.

[004] Nos últimos anos foram realizados muitos estudos com cerâmicas à base de hidroxiapatita reforçadas com zircônia, envolvendo formas de preparação, conformação, temperaturas de calcinação, atmosfera de sinterização, temperaturas de sinterização e outros fatores ^[11-17].

[005] As cerâmicas de fosfato de cálcio têm destaque entre as biocerâmicas por apresentarem ausência de toxicidade local ou sistêmica, não causarem

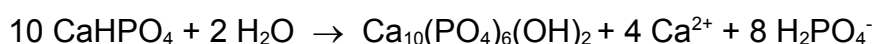
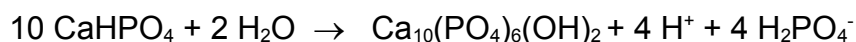
inflamações e aparente habilidade em se ligar ao tecido hospedeiro. Estas características podem ser explicadas pela natureza química destes materiais que por serem formados basicamente de íons cálcio e fosfato, participam ativamente do equilíbrio iônico entre o fluido biológico e a cerâmica ^[1].

[006] Nos últimos anos, entre as biocerâmicas à base de fosfato de cálcio, a hidroxiapatita $[\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}]$ tem sido amplamente empregada nas áreas médica e odontológica por apresentarem excelente biocompatibilidade proporcionada pela sua similaridade química, biológica e cristalográfica com a fase mineral do osso humano. Uma característica notável da HAP é sua bioatividade ^[3], ou seja, apresenta atividade biológica específica, neste caso osteointegração e osteocondução, isto é, capacidade para fazer com que o crescimento ósseo ocorra sobre a superfície e através dos poros do material ^[1].

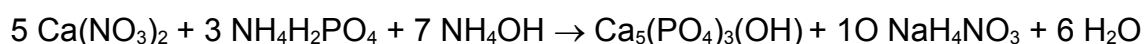
[007] Resumidamente podemos dizer que o corpo humano é constituído basicamente por água, colágeno e hidroxiapatita. Esta última representa a fase mineral dos ossos e dos dentes, que é responsável por fornecer estrutura para o corpo e funciona como um depósito regulador de íons.

[008] Em 1926, de Jong observou a semelhança de padrões de difração de raios X entre a fase mineral dos ossos e da hidroxiapatita. Sua estrutura cristalina e razão Ca/P assemelham-se às da HAP, apresentando, ainda, a presença dos íons Na^+ , Mg^{2+} , CO_3^{2-} , citratos e, em menores quantidades, K^+ , Cl^- e F^- ^[1] explicando a sua grande interação em tecidos vivos.

[009] Diversos métodos de preparação foram propostos para a hidroxiapatita em solução aquosa ^[4]. Um método é a hidrólise de monetita ^[8] em um sistema fechado. A reação envolvida é:

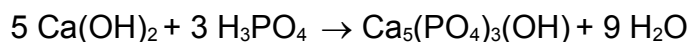


[010] Outro método de preparação da HAP ^[9] utiliza a reação:



Neste método as condições de preparação são facilmente controladas e obtém-se um produto de boa qualidade.

[011] Um terceiro método para obtenção de hidroxiapatita, parte dos seguintes reagentes:



Já neste método, como o Ca(OH)_2 é menos solúvel na água e o estado dos íons ortofosfato depende do pH, a reação de precipitação envolve a dissolução de Ca(OH)_2 , difusão de espécies iônicas como Ca^{2+} e íons hidróxido, e eletrólise de íons ortofosfato. Isto torna complexas as condições de reação para o pó de características desejadas. Entretanto, este método é conveniente para o uso industrial de HAP uma vez que o subproduto é água. Após a reação completa, retirando-se o excesso de água obtém-se um gel de HAP e água.

[012] Recentemente, a utilização do processo sol-gel para a síntese de HAP tornou-se objeto importante de pesquisa. Este processo é um método químico via úmida, o qual dispensa a utilização de alto vácuo e temperaturas elevadas, sendo considerada uma das técnicas mais flexível e promissora. É um método eletivo para a preparação de um pó altamente puro devido à possibilidade de um controle cuidadoso dos parâmetros do processo, favorecido por uma mistura em nível molecular dos íons cálcio e fósforo que é capaz de melhorar a homogeneidade química e física, resultando geralmente em uma microestrutura de granulação fina que contém uma mistura de cristais de tamanho submicro a nanométrico sendo muito importante para melhorar a reação de contato e a estabilidade da interface osso artificial/natural [3].

[013] As propriedades mecânicas da HAP não são apropriadas para aplicações de resistência à carga, como na ortopedia; é utilizada como cobertura em materiais como titânio e ligas de titânio, onde suas propriedades bioativas contribuem enquanto o componente metálico suporta o peso.

[014] Os substitutos de ossos e implantes reabsorvíveis podem ser produzidos quando a hidroxiapatita e outras variantes de fosfato de cálcio são utilizados na fase cerâmica. Espumas destas cerâmicas apresentam a habilidade de manter e estimular o crescimento de células humanas. A presença de poros com diâmetros variando entre 100 e 200 μm permite o crescimento de osteoblastos sobre

a superfície da amostra e no interior dos poros, levando à formação de osteóides que nesse local se mineralizam.

[015] Condições de processamento que resultem na presença de microporosidades de aproximadamente 1 μm nas paredes dos poros são importantes para a fixação efetiva das células e crescimento interno. Tanto a microporosidade quanto a macroporosidade afetam a morfologia celular e o grau de infiltração celular.

[016] O controle de porosidade da hidroxiapatita também permite grande potencial no desenvolvimento de implantes para a liberação lenta de agentes terapêuticos ^[7]. Portanto, verifica-se que o estado da arte apresenta várias substâncias inorgânicas que se combinadas com outros compostos formam novos materiais, com características físicas e químicas para uso como biomaterial, como é o caso da combinação de HAP com NbPO_4 .

OBJETIVO DA INVENÇÃO

[017] A presente invenção tem aplicação na área de preenchimento ósseo como um material na forma de pós ou blocos. Este compósito apresenta características físicas e químicas definidas e estáveis para uso como material em meio biológico.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

[018] A invenção está baseada na preparação de um compósito a base de hidroxiapatita(HAP) + oxifosfato de nióbio(NbOPO_4), para preparar pós e blocos. Para tanto, obtém-se pós de NbOPO_4 , via síntese química em laboratório. Estes pós obtidos são então misturados com HAP nas porcentagens de 1,0%, 5,0% e 10,0% em massa (m/m), sinterizados à temperatura de 1300 °C por período de 4 horas, após são triturados em moinho de bolas até atingir tamanho inferior a 10 μm . Em seguida, são obtidas as amostras e posteriormente, as combinações HAP+ NbOPO_4 são caracterizadas quanto a: Fluorescência de Raios X, Difração de Raios X (DRX) e microscopia eletrônica de varredura (MEV). Na realização das etapas descritas, acima será possível obter-se compostos com as seguintes condições físico-

químicas: partículas com estabilidade na sua microestrutura, a preparação dos referidos pós e blocos e seu uso como biomaterial.

METODOLOGIA

[019] Para se realizar o desenvolvimento de obtenção dos materiais são efetuadas diversas etapas para as distintas matérias-primas:

a-) Obtenção de pós de NbOPO_4 com alta pureza, partindo-se de reagentes puros e anidros em meio de refluxo, após o procedimento o pó é seco e desagregado;

b-) A preparação de HAP foi realizada por precipitação química com solução de ácido fosfórico (1,2 mol/L) e uma solução de hidróxido de cálcio (2,0 mol/L). O gel de HAP obtido foi seco e, a seguir, foi misturado com 1,0%, 5,0% e 10,0% em massa (m/m) de NbOPO_4 em meio de álcool em moinho de bolas de zircônia. Em seguida, as amostras foram desagregadas em almofariz e, posteriormente, levadas à sinterização em forno elétrico a 1300 °C por 4 horas. Após o resfriamento, observou-se a formação de pós homogêneos. A caracterização ocorreu por difração de raios X e microscopia eletrônica de varredura para verificação da composição, morfologia e microestrutura do material obtido.

DESCRIÇÃO DETALHADA DE UMA REALIZAÇÃO ESPECÍFICA

[020] .Exemplo-1: i-) a-) Obtenção de compósito de hidroxiapatita contendo oxifosfato de nióbio para uso como biomaterial: O processamento e obtenção de pós foram realizados misturando-se HAP + NbOPO_4 , processados na forma de pós e em seguida caracterizados por análise química, difratometria de raios X (DRX) e microscopia eletrônica de varredura (MEV). Os pós de HAP + NbOPO_4 apresentam morfologia estrutural uniforme. A análise de DRX indica presença de fases cristalinas, na amostra HAP + 1,0% em massa (m/m) de NbOPO_4 observou-se as fases de Nb_2O_5 , HAP, alfa e beta tricálcio fosfato (TCP); para a amostra HAP + 5,0% em massa (m/m) de NbOPO_4 observou-se as fases HAP, alfa e beta TCP; e para a amostra HAP + 10% em massa (m/m) de NbOPO_4 , a fase HAP praticamente desapareceu com predominância das fases alfa e beta TCP. Ensaios *in vitro* em

meio de hemácias indicam que o pó no meio de incubação não causa hemólise das células, indicando a bioatividade do pó sintetizado.

REIVINDICAÇÃO

1. **Processo de obtenção de compósito de hidroxiapatita contendo oxifosfato de nióbio na forma de pós ou blocos com distribuição homogênea e estável para aplicação como material de preenchimento ósseo** caracterizado por um processo cuja etapa inicial consiste na obtenção da hidroxiapatita por precipitação química a partir da utilização de solução de 1,2 mol/L de ácido fosfórico e solução de hidróxido de cálcio 2,0 mol/L, após a obtenção do gel de HAP na etapa da precipitação procede-se sua secagem e posterior mistura com 1,0%, 5,0% e 10,0% em massa (m/m) de NbOPO_4 em meio alcoólico em moinho de bolas de zircônia, e posteriormente as amostras são sinterizadas à temperatura de 1300 °C por período de 4 horas, o que resulta na obtenção de pós ou blocos.