

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

(21) **PI0902229-5 A2**



(22) Data de Depósito: 29/06/2009
(43) Data da Publicação: 09/03/2011
(RPI 2096)

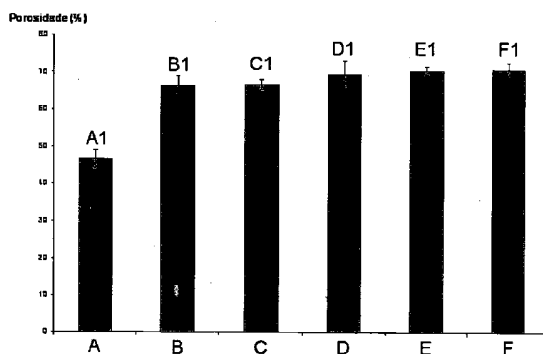
(51) *Int.Cl.:*
A61L 27/14

(54) Título: **SUPORTES TRIDIMENSIONAIS E PROCESSO DE PRODUÇÃO DE SUPORTES TRIDIMENSIONAIS**

(73) Titular(es): Universidade Federal do Rio Grande do Sul

(72) Inventor(es): Antonio Shigueaki Takimi, Carlos Perez Bergmann, Luis Alberto dos Santos, Rafael Mello Trommer

(57) Resumo: SUPORTES TRIDIMENSIONAIS E PROCESSO DE PRODUÇÃO DE SUPORTES TRIDIMENSIONAIS. A presente invenção descreve suportes tridimensionais e processo de produção de suportes tridimensionais, especialmente para o crescimento de tecidos (scaffolds), sendo possível facilmente moldar o material em diversas formas. Além disto, o custo de fabricação é baixo, devido à utilização de matéria prima de baixo custo. A conformação é relativamente rápida e fácil, permitindo a produção em larga escala. Outra potencialidade reside no fato de que são poucas as variáveis que necessitam de controle no processo. A presente invenção é parte dos campos da engenharia, biologia e biomedicina.





Relatório Descritivo de Patente de Invenção

SUPORTES TRIDIMENSIONAIS E PROCESSO DE PRODUÇÃO DE SUPORTES TRIDIMENSIONAIS

5 Campo da Invenção

A presente invenção descreve um suporte tridimensional e processo de produção de suportes tridimensionais (arcabouços ou *scaffolds*), especialmente para o crescimento de tecidos, sendo possível facilmente moldar o material em diversas formas. Além disto, o custo de fabricação é baixo, devido à utilização de matéria prima de baixo custo. A conformação é relativamente rápida e fácil, permitindo a produção em larga escala. Outra potencialidade reside no fato de que são poucas as variáveis que necessitam de controle no processo. A presente invenção é parte dos campos da engenharia de tecidos, ciência dos materiais, biologia e biomedicina.

15

Antecedentes da Invenção

Fabricação de arcabouços tridimensionais

Diversas técnicas foram desenvolvidas para fabricar arcabouços de materiais cerâmicos, especialmente de hidroxiapatita (HA) e fosfato tricálcico- β (TCP- β). Estas incluem tipicamente a incorporação de partículas orgânicas voláteis no pó de HA, *gel casting* de espumas e réplica de espuma polimérica.

Um método conhecido consiste em preparar arcabouços através da mistura de hidroxiapatita ou outro fosfato de cálcio em pó com esferas de cera de polietileno e posteriormente prensar a mistura. Ocorre então a eliminação do material orgânico que irá gerar a porosidade durante o tratamento térmico.

Já a técnica utilizada para a obtenção de blocos porosos de hidroxiapatita através do método de *gel casting* de espuma consiste na incorporação de uma fase gasosa dispersa dentro de uma suspensão cerâmica contendo o pó cerâmico, água, defloculantes, ligantes e agentes de gelificação. Entretanto, este processo exige um rígido controle de seus parâmetros. Por exemplo, a polimerização deve ser rápida o suficiente para prevenir o colapso

desta, que ocorre pela drenagem do líquido pela força capilar e pela gravitacional. Além disto, a rede polimérica formada deve ser suficientemente forte para suportar a estrutura porosa. Soma-se a isto a necessidade de que a espuma geleificada deve resistir à desmoldagem, ao manuseamento, à
5 secagem e usinagem. Como desvantagem, este método ainda usualmente resulta em uma estrutura com poros fracamente interconectados e uma distribuição não-uniforme de poros.

Finalmente, o método de réplica de espuma, se baseia no uso de espumas usualmente de Poliuretano (PU) com determinado tamanho de poro
10 como uma matriz. Esta é então imersa em uma barbotina (pasta que contém o material cerâmico á base de fosfato de cálcio). Após a secagem a matriz porosa de PU é pirolizada e o material então sinterizado a 1300°C.

No âmbito patentário, foram localizados alguns documentos relevantes que serão descritos a seguir.

15 O documento US 6,846,493 revela um método para a produção de um biomaterial fosfato de cálcio em pó, que compreende, uma mistura de sílica coloidal com uma suspensão coloidal de fosfato de cálcio; secagem por um pulverizador em pó; sinterização desse pó. Este documento revela também uma composição estabilizada compreendendo um biomaterial composto
20 sintético, que permite uma ampla variedade de aplicações de diagnósticos e terapêuticos. O biomaterial composto, de acordo com um aspecto da invenção, pode ser utilizado para fornecer uma variedade de pós finos ou grossos, granulados, tridimensional formando peças, filmes finos, etc. Além disso, o biomaterial composto pode ser formado por uma estrutura
25 macroporosa, a fim de proporcionar uma geometria tridimensional artificial semelhante ao encontrado no osso *in vivo*. O biomaterial composto, feito de qualquer forma, estimula a atividade das células ósseas cultivadas nela e também permite o desenvolvimento de ossos artificiais *ex vivo*. A presente invenção difere deste documento pelo fato dos suportes e do processo de
30 obtenção dos suportes compreender fosfato de cálcio, sílica coloidal,

adicionalmente ácido e micro esferas de parafina, compostos não citados no referido documento.

O documento US 4,983,182 revela um implante de cerâmica sinterizada compreendendo um corpo de zircônia e uma camada de revestimento de um corpo poroso sinterizado de uma mistura de α -fosfato tricálcico e zircônia, ou hidroxapatita e zircônia, formado na superfície do corpo de zircônia sinterizada, e um processo para a sua produção. A presente invenção difere deste documento pelo fato de não compreender zircônia, mas sim, sílica coloidal, fosfato de cálcio, ácido e micro esferas de parafina.

O documento US 4,990,163 revela um método de fazer e usar a cerâmica que desenvolve o osso. Apresenta um pó microscópico de fosfato de cálcio eletroforéticas deposição de materiais e criar materiais cerâmicos com dissolução, taxas significativamente maior do que o material anterior. A presente invenção difere deste documento pelo fato de compreender fosfato de cálcio, adicionalmente ácido, sílica coloidal e micro esferas de parafina, compostos não citados no referido documento.

Do que se depreende da literatura pesquisada, não foram encontrados documentos antecipando ou sugerindo os ensinamentos da presente invenção, de forma que a solução aqui proposta possui novidade e atividade inventiva frente ao estado da técnica.

Sumário da Invenção

Em um aspecto, a presente invenção proporciona suportes tridimensionais que podem ser especialmente utilizados para o crescimento de tecidos.

É, portanto, um objeto da presente invenção um suporte tridimensional compreendendo:

- a) sílica coloidal;
- b) pelo menos uma cerâmica à base de fosfato de cálcio;
- c) pelo menos um ácido;

d) microesferas de derivados de petróleo com baixo ponto de fusão.

É um dos objetos adicionais da presente invenção, processo de produção de suportes tridimensionais compreendendo:

- 5 a) utilização da solução aquosa estável de sílica coloidal;
b) ajuste do pH;
c) adição de microesferas de derivados de petróleo com baixo ponto de fusão;
d) adição de cerâmica;
10 e) homogeneização e moldagem da massa;
f) tratamento térmico de e).

Em uma configuração preferencial, a correção do pH para um valor próximo a 7 compreende a adição de um ácido à solução aquosa estável, sob agitação.

15 Em uma configuração preferencial, as microesferas de parafina compreendem para cada 1g de sílica coloidal, usa-se uma faixa de 0,5g a 1,5g de micro esferas de parafina.

Preferencialmente a fase cerâmica é um pó de fosfato de cálcio, onde podem ser utilizados fosfato de tricálcico, hidroxiapatita ou a combinação dos
20 mesmos.

Em uma configuração preferencial, o tratamento térmico compreende o aquecimento na temperatura de queima de 1100°C.

Em uma configuração preferencial o tratamento térmico compreende o aquecimento na temperatura de queima durante um tempo máximo de 2 horas.

25 Estes e outros objetos da invenção serão imediatamente valorizados pelos versados na arte e pelas empresas com interesses no segmento, e serão descritos em detalhes suficientes para sua reprodução na descrição a seguir.

Breve Descrição das Figuras

30 A Figura 1 mostra um método para produção de arcabouços onde (1) compreende sílica coloidal; (2) fosfato de cálcio; (3) Agente formador de poros;

(4) homogeneização da mistura; (5) vazamento no molde; (6) gelificação; (7) secagem; (8) queima; (T) ajuste do pH; (U) remoção da peça do molde (24 horas – temperatura ambiente).

A Figura 2 mostra os resultados obtidos de porosidade, onde (A) compreende sem esferas; (A1) 46,54; (B) 5P1G; (B1) 66,29; (C) 4P2G; (C1) 66,57; (D) 3P3G; (D1) 69,47; (E) 2P4G; (E1) 70,45; (F) 1P5G; (F1) 70,58.

A Figura 3 mostra os resultados obtidos da resistência mecânica (Mpa) onde (G) compreende sem esferas; (G1) 6,75; (H) 1P5G; (H1) 1,32; (I) 2P4G; (I1) 1,10; (J) 3P3G; (J1) 1,42; (K) 4P2G; (K1) 1,73; (L) 5P1G; (L1) 1,68.

A Figura 4 mostra os resultados obtidos da densidade onde (M) compreende em esferas; (M1) 1,69; (N) 5P1G; (N1) 1,06; (O) 4P2G; (O1) 1,06; (P) 3P3G; (P1) 0,96; (Q) 2P4G; (Q1); 0,93; (R) 1P5G; (R1) 0,93.

Descrição Detalhada da Invenção

Suporte tridimensional

É um objeto da presente invenção um suporte tridimensional, especialmente para o crescimento de tecidos, compreendendo:

- a) sílica coloidal;
- b) pelo menos uma cerâmica à base de fosfato de cálcio;
- c) pelo menos um ácido;
- d) microesferas de derivados de petróleo com baixo ponto de fusão.

Suspensão aquosa estável de sílica

A suspensão aquosa estável da presente invenção compreende certa quantidade de partículas esféricas, nanométricas e amorfas de sílica (SiO_2), denominada sílica coloidal. Em outras palavras, é um sistema disperso onde a fase dispersa é a sílica amorfa em um estado coloidal de subdivisão. Em uma configuração preferencial, a suspensão aquosa estável compreende partículas menores que $1\mu\text{m}$.

Cerâmica

As cerâmicas da presente invenção compreendem derivadas de sais de fosfato de cálcio dentre elas estão hidroxiapatita, fosfato tricálcico, bem como a mistura dos mesmos. Preferencialmente a cerâmica usada na presente invenção é a hidroxiapatita e o fosfato tricálcico.

5 Ácidos

Os ácidos da presente invenção compreendem espécies química pH menor que 7. São preferencialmente escolhidos, mas não se limitam ao grupo que compreende ácido clorídrico, ácido fluorídrico, ácido fosfórico, ácidos sulfúrico, ácido nítrico, ácido cianídrico, ácido acético, entre outros, bem como a mistura dos mesmos. Preferencialmente o ácido escolhido na presente invenção é o ácido acético diluído a 30%.

Microesferas de derivados de petróleo

As esferas de derivados de petróleo da presente invenção compreendem micro esferas de derivados de petróleo com baixo ponto de fusão onde, após o aquecimento das mesmas, ocorre o derretimento das esferas, sendo assim as responsáveis pelos macro poros presentes no *scaffold* após a queima. As microesferas de derivados de petróleo da presente invenção compreendem parafina, outras ceras (microcristalina, vaselínica) ou outros derivados de petróleo desde que apresentem baixo ponto de fusão, permitindo sua remoção durante o tratamento térmico.

Processo de produção de suporte para o crescimento de tecidos

É um dos objetos adicionais da presente invenção, processo de produção de suporte para o crescimento de tecidos compreendendo:

- a) utilização da solução aquosa estável de sílica coloidal;
- 25 b) correção do pH da sílica coloidal;
- c) adição de micro-esferas de parafina;
- d) adição de cerâmica de fosfato de cálcio;
- e) homogeneização e molde da massa;
- f) tratamento térmico de e).

30 Em uma configuração preferencial, correção do pH compreende a adição de um ácido à solução aquosa estável, sob agitação.

Em uma configuração preferencial, as micro esferas de parafina compreendem para cada 1g de sílica coloidal, usa-se uma faixa de 0,5g a 1,5g de micro esferas de parafina.

5 Preferencialmente a fase cerâmica é um pó de fosfato de cálcio, podendo ser utilizados fosfato tricálcico, hidroxiapatita ou a combinação dos mesmos.

Em uma configuração preferencial, o tratamento térmico compreende o aquecimento na temperatura de queima de 1100°C.

10 Em uma configuração preferencial o tratamento térmico compreende o aquecimento durante um tempo máximo de 2 horas na temperatura de queima.

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

15 **Exemplo 1. Realização Preferencial**

O presente invento compreende arcabouço ou *scaffolds*, processo de produção simples e de baixo custo de arcabouços ou *scaffolds*.

20 Arcabouço ou *scaffold* pode ser considerado como a base física que constitui o enxerto (substituto ósseo para o preenchimento ou a reconstrução óssea). Para ter eficácia esse material deve ter características semelhantes à matriz óssea mineral na sua composição química e estrutura física. Deve ainda ser mais estável, como a matriz mineral, para permitir que o processo seja contínuo, até que ocorra a formação do osso maduro. O *scaffold* ou arcabouço é usado na regeneração de tecidos, tendo a aparência de uma esponja porosa.

25 Ele ocupa o espaço do defeito ósseo impedindo a migração de células epiteliais e conjuntivas. Desta maneira, as células osteoblásticas têm acesso ao tecido em regeneração e passam a povoar o arcabouço. Concomitantemente à produção de novo osso, o *scaffold* é degradado. Assim, pode-se observar a regeneração do tecido ósseo.

30 Para a obtenção dos suportes tridimensionais porosos, a primeira etapa do processo consiste em medir a massa de sílica coloidal que será utilizada.

Esta massa depende da quantidade e dimensão do arcabouço que se deseja produzir. A sílica coloidal é uma suspensão aquosa estável que contém certa quantidade de partículas esféricas, nanométricas e amorfas de sílica (SiO_2). Em outras palavras, é um sistema disperso onde a fase dispersa é a sílica amorfa em um estado coloidal de subdivisão. Este estado compreende 5 partículas com tamanho suficientemente pequeno ($< 1\mu\text{m}$) para não ser afetado por forças gravitacionais, mas suficientemente grandes ($> 1\text{ nm}$) para apresentar diferenças de propriedades em relação às soluções usuais.

Após a medida da massa, é feita a correção do pH inicial (~ 11) da sílica coloidal, para um valor igual ou próximo a 7. O valor de pH utilizado irá 10 influenciar na viscosidade da mistura, quando adicionado o pó de fosfato de cálcio, bem como no tempo até ocorrer o endurecimento da mistura. O ajuste do pH é feito através da adição de um ácido à sílica coloidal, sob agitação. Preferencialmente é utilizado o ácido acético diluído a 30% em água para 15 corrigir o pH, mas não sendo restrito somente a este. Pode-se utilizar também ácido nítrico, ácido clorídrico, sulfúrico, etc. A quantidade de ácido adicionado para corrigir o pH depende da massa de sílica coloidal bem como do tipo de ácido utilizado, não sendo um valor fixo.

Após corrigir o pH, são adicionadas as micro esferas de parafina na 20 sílica coloidal. A quantidade total em massa de micro esferas adicionada é proporcional à massa de sílica coloidal anteriormente medida. Assim, para cada 1g de sílica coloidal, tem-se uma faixa de 0,5g a 1,5g de micro esferas de parafina que podem ser adicionadas. Observa-se que as micro esferas de parafina serão as principais responsáveis pelos macro poros presentes no 25 *scaffold* após a queima. A quantidade de micro esferas de parafina considera que uma pequena quantidade de micro esferas de parafina não permite obter um arcabouço com porosidade suficiente e muito menos poros interconectados, que permitam seu uso na engenharia de tecidos. Já a adição de micro esferas em excesso não possibilita o manuseio do *scaffold* após a 30 queima, ou seja, a peça não possui resistência mecânica suficiente.

Após definir a massa total de micro esferas de parafina a ser utilizada, define-se a relação entre as massas de micro esferas para cada diâmetro, uma vez que estas foram previamente classificadas em duas faixas, de acordo com o seu diâmetro. Uma faixa consiste de micro esferas com diâmetro entre 125 a 710 μm . Já a outra faixa corresponde às micro esferas com diâmetro inferior a 125 μm . Usualmente utiliza-se uma razão de 1:1 em massa entre as duas faixas de diâmetro das micro esferas, mas não restrito a esta razão.

O próximo passo consiste em adicionar a massa do pó de fosfato de cálcio desejado. Este pó pode ser fosfato tricálcico (TCP), hidroxiapatita (HA) ou uma mistura destes. Estas são as cerâmicas mais comumente utilizadas como substitutos ósseos. Quando é utilizada uma mistura destes dois compostos, a proporção em massa está numa faixa entre 45% HA e 55% TCP ou então 75% HA e 25% TCP. Em relação à massa total de pó, existe uma determinada faixa associada à quantidade que pode ser adicionada à sílica coloidal. Uma pequena quantidade de pó, por exemplo, 0,8g para 1g de sílica coloidal, resultam em uma mistura líquida, de baixa viscosidade e com um tempo longo até o endurecimento da mistura, resultando em um arcabouço de baixa densidade e baixa resistência mecânica. Além disto, por ser uma mistura de baixa viscosidade, as micro esferas de parafina ficam concentradas na parte superior do arcabouço, uma vez que são menos densas que a mistura. Isto gera um arcabouço com uma má distribuição de poros. Já a adição de uma grande quantidade em massa de pó, por exemplo, 1,5g de pó para 1g de sílica coloidal, resultam em uma mistura de elevada viscosidade, em que não é possível obter uma mistura homogênea. Isto dificulta a conformação do arcabouço no molde. Assim, uma faixa ideal de massa de fosfato de cálcio é de 1 a 1,3g para cada 1g de sílica coloidal. Um valor satisfatório para trabalhar pode ser 1,25g de pó de fosfato de cálcio. Esta proporção permite a conformação da mistura no molde.

Após ser feita a adição do pó à mistura sílica coloidal mais micro esferas de parafina, é feita a homogeneização do material, obtendo-se assim uma pasta. Esta pasta está pronta para ser conformada em um molde, por exemplo.

A mistura sílica coloidal mais micro esferas de parafina mais pó, agora denominada de pasta, e que foi conformada, é então mantida no molde por 24h para ocorrer o seu endurecimento. Posteriormente esta é removida do molde, sendo secas durante 24 horas em atmosfera aberta. Após isto as peças
5 apresentam uma resistência mecânica à verde que permite o seu manuseio.

O ultimo passo para obtenção dos *scaffolds* ou arcabouços é realizar o tratamento térmico ou queima das peças, visando remover as micro esferas de parafina bem como prover a peça final de uma resistência mecânica superior. As micro esferas de parafina são removidas em uma temperatura acima de
10 400°C. Esta temperatura já seria suficiente para produzir os arcabouços. Entretanto, visando aumentar a resistência mecânica das peças, a melhor temperatura para queima é de 1100°C com um patamar de duas horas. Temperaturas superiores a esta podem causar a degradação do fosfato de cálcio, o que não é de interesse no processo.

O primeiro teste do desenvolvimento de um *scaffold* através do presente invento foi definir as proporções em massa entre a sílica coloidal e o pó do fosfato de cálcio, sendo que neste primeiro teste foi utilizado fosfato tricálcico (TCP- β). O tamanho de partícula médio do pó de TCP- β utilizado foi de 4 μm , mas não restrito a este valor. A mudança no tamanho médio de partícula do pó
20 de fosfato de cálcio influencia na relação entre a massa deste pó e a sílica coloidal. Assim, diminuindo o tamanho de partícula do pó de fosfato de cálcio, é possível aumentar a quantidade deste pó na sílica coloidal.

Considerou-se como indicador para o teste ser eficaz ou não a viscosidade da mistura bem como o tempo até que ocorresse o endurecimento
25 da mistura. Também foi utilizado hidróxido de magnésio como agente gelificante, responsável pelo processo de endurecimento da mistura. A quantidade inicial de hidróxido de magnésio utilizada foi 0,5% em relação à massa de sílica coloidal.

A primeira relação testada foi de 1:1, ou seja, a mesma quantidade em
30 massa de sílica coloidal e do pó. Quanto à viscosidade, observou-se que a mistura poderia facilmente ser vazada em um molde, sendo considerado então

um resultado satisfatório. Entretanto, o tempo necessário até a mistura adquirir resistência mecânica que permitisse seu manuseio foi considerado elevado, mesmo sendo utilizado o hidróxido de magnésio.

Considerando o resultado do primeiro teste, foi realizado um segundo teste onde a relação entre a massa de sílica coloidal e o pó de fosfato de tricálcico foi alterado para 1: 1,25, ou seja, foi elevada a quantidade em massa do pó. Manteve-se o hidróxido de magnésio na mesma quantidade, visto que ele é adicionado em uma quantidade associada à massa de sílica coloidal. Neste teste foi observado que a mistura apresentava uma viscosidade superior ao primeiro teste, bem como um tempo de endurecimento menor. Assim, o teste foi considerado satisfatório, uma vez que ainda foi possível vaziar esta mistura em um molde.

O teste seguinte compreendeu a relação entre sílica coloidal e o pó de fosfato tricálcico de 1:1,5, através da adição de uma quantidade maior em massa deste pó. Este teste apresentou um resultado insatisfatório, visto que não foi possível vaziar a mistura em um molde, pois esta apresentou uma viscosidade elevada.

Assim, definiu-se que a melhor relação em massa entre a sílica coloidal e o pó de fosfato tricálcico é 1:1,25. Este valor também pode ser considerado satisfatório para outro pó de fosfato de cálcio, como hidroxiapatita, por exemplo, ou então a mistura dos mesmos.

O próximo teste compreendeu a avaliação da adição ou não de hidróxido de magnésio para acelerar o processo de gelificação e endurecimento da mistura. Utilizou-se a relação anteriormente descrita como ótima de 1:1,25 de sílica coloidal e fosfato tricálcico. Nesse teste observou-se que não é necessário utilizar o hidróxido de magnésio, visto que ocorre a gelificação e endurecimento da mistura em um tempo considerado satisfatório.

Para a avaliação do tipo e quantidade de agente formador de poros, foi mantida a relação entre sílica coloidal e fosfato tricálcico de 1:1,25 e não foi utilizado hidróxido de magnésio.

Testaram-se inicialmente as micro esferas de parafina como agente formador de poros, sendo que estas foram classificadas inicialmente em duas faixas de diâmetro. Uma faixa consiste de micro esferas com diâmetro entre 125 a 710 μm . Já a outra faixa corresponde às micro esferas com diâmetro inferior à 125 μm . Foi testada a quantidade total em massa de micro esferas de parafina, bem como a proporção entre as duas faixas de diâmetro das micro esferas para cada massa total de micro esferas. Através da combinação da quantidade total em massa das micro esferas de parafina, bem como da proporção entre as duas faixas de diâmetro destas, observou-se que é possível obter diferentes porosidades, densidades e resistência mecânica dos *scaffolds*. Além disto, através das micrografias obtidas por microscopia eletrônica de varredura observou-se que os poros presentes nos arcabouços são esféricos, correspondendo às micro esferas de parafina que estavam presentes antes do tratamento térmico.

Em relação ao tratamento térmico, testaram-se duas temperaturas de queima: 1000 e 1100 $^{\circ}\text{C}$. Observou-se que os corpos de prova submetidos ao tratamento térmico na temperatura de 1000 $^{\circ}\text{C}$ não possuíam uma resistência mecânica suficiente para manuseio. O aumento na temperatura de sinterização possibilitou o manuseio das peças, apresentando resultados satisfatórios de resistência mecânica para todas as proporções de micro esferas de parafina.

Foi realizado um teste para avaliar a influência da temperatura da sílica coloidal em relação à gelificação e endurecimento da mistura. Observou-se que o aumento da temperatura implica em um tempo menor até a gelificação e endurecimento da mistura.

Outro parâmetro testado foi a definição de um ácido para correção do pH da sílica coloidal bem como os valores considerados ideais de pH. Foram testados os ácidos acético (concentrado e diluído), nítrico, sulfúrico e clorídrico. O ácido que apresentou o melhor resultado foi o ácido acético diluído a 30%, pois permitiu a mistura do pó e das micro esferas de parafina com a sílica coloidal e manteve uma viscosidade e homogeneidade que permitiu a sua

conformação. Entretanto, os demais ácidos citados podem ser utilizados para a correção do pH da sílica coloidal.

Além disto, testaram-se outros valores de pH usando o ácido acético diluído a 30% definido no teste anterior. Quando o pH da sílica coloidal é corrigido para 4, a mistura fica pouco viscosa quando adicionado o pó de fosfato de cálcio. Já para um pH 10, que corresponde ao pH da própria sílica coloidal, quando o pó de fosfato de cálcio é adicionado a mistura fica muito viscosa, dificultando a sua conformação em um molde.

O presente invento tem como inovação o uso de sílica coloidal para a produção de suportes tridimensionais porosos. Esta sílica coloidal é misturada com o pó de fosfato de cálcio (a qual se deseja compor o arcabouço) bem como um agente formador de poros, neste caso, micro esferas de parafina. Outra inovação é a utilização destas micro esferas de parafina como agente formador de poros.

Uma vantagem do presente invento é o baixo custo do processo, devido ao baixo custo da matéria prima utilizada. Outra vantagem é que são poucos os parâmetros do processo que precisam ser rigidamente controlados, quando comparado ao processo de *gel-casting*, por exemplo. Destaca-se ainda a resistência mecânica do material após sua conformação, permitindo o seu fácil manuseio. Outra vantagem é a possibilidade de controlar a porosidade e tamanho dos poros a partir da proporção e quantidade de micro esferas de parafina utilizadas. Além disto, é possível utilizar moldes para conformar as peças na geometria que se deseja.

Considerando somente a produção de *scaffolds*, normalmente são utilizados polímeros absorvíveis como o Poli (Ácido Glicólico) - [PGA], o Poli (Ácido Lático) - [PLA], o Poli (Ácido Lático co-Ácido Glicólico) - [PLGA] que é um copolímero dos dois primeiros, o Poli Pirrol - [PPy] e a Poli Caprolactona [PCL]. Adicionalmente, também existe a possibilidade de se fazer compósitos de alguns destes materiais poliméricos com algum fosfato de cálcio como hidroxiapatita ou outro material cerâmico que pode ser, por exemplo, um biovidro.

Também é possível produzir *scaffolds* através da tecnologia de prototipagem rápida, que processa pó de hidroxiapatita e tem uma vantagem intrínseca para aplicação em *scaffolds* que é a porosidade. Tem, por outro lado, a desvantagem de apresentar menor resistência mecânica.

5 Diversas técnicas foram desenvolvidas para fabricar arcabouços de materiais cerâmicos, especialmente de hidroxiapatita. Estas incluem tipicamente a incorporação de partículas orgânicas voláteis no pó de HA, *gel casting* de espumas e réplica de espuma polimérica.

O primeiro método consiste em preparar arcabouços através da mistura
10 de hidroxiapatita ou outro fosfato de cálcio em pó com esferas de cera de polietileno e posteriormente prensar a mistura. Ocorre então a eliminação do material orgânico que irá gerar a porosidade durante o tratamento térmico.

Já a técnica utilizada para a obtenção de blocos porosos de hidroxiapatita através do método de *gel casting* de espuma consiste na
15 incorporação de uma fase gasosa dispersa dentro de uma suspensão cerâmica contendo o pó cerâmico, água, defloculantes, ligantes e agentes de gelificação. Entretanto, este processo exige um rígido controle de seus parâmetros. Por exemplo, a polimerização deve ser rápida o suficiente para prevenir o colapso desta, que ocorre pela drenagem do líquido pela força capilar e pela
20 gravitacional. Além disto, a rede polimérica formada deve ser suficientemente forte para suportar a estrutura porosa. Soma-se a isto a necessidade de que a espuma geleificada deve resistir à desmoldagem, ao manuseamento, à secagem e usinagem. Como desvantagem, este método ainda usualmente resulta em uma estrutura com poros fracamente interconectados e uma
25 distribuição não-uniforme de poros.

Finalmente, o método de réplica de espuma, se baseia no uso de espumas usualmente de Poliuretano (PU) com determinado tamanho de poro como uma matriz. Esta é então imersa em uma barbotina (pasta que contém o material cerâmico à base de fosfato de cálcio). Após a secagem a matriz
30 porosa de PU é pirolizada e o material então sinterizado a 1300°C.

A presente invenção tem potencialidade industrial na área de engenharia de tecidos, para a fabricação de suportes para o crescimento de tecidos (*scaffolds*), uma vez que é possível facilmente conformar o material em diversas formas. Além disto, o custo de fabricação é baixo, devido à utilização de matéria prima de baixo custo. Soma-se a isto o fato de que a conformação é relativamente rápida e fácil, permitindo a produção em larga escala. Outra potencialidade reside no fato de que são poucas as variáveis que necessitam de controle no processo.

Soma-se isso ainda ao fato do silício ser reconhecido como material nucleador de hidroxiapatita *in vivo*, permitindo a osteocondução de tecidos ósseos, como demonstrado no uso dos biovidros.

Em relação aos processos de produção de arcabouços, o atual estado da técnica descreve basicamente a utilização de materiais poliméricos. Já neste pedido de patente, o material utilizado é basicamente um pó cerâmico e sílica coloidal. Além disto, a presente invenção também relata a utilização de micro esferas de parafina como agente formador de poros, após a sinterização do material. Atualmente, utiliza-se o borbulhamento de gases como agente formador de poros.

Utilizando um pó de fosfato de cálcio, normalmente é utilizada também a técnica de réplica de espuma polimérica. Esta réplica é imersa em uma solução que contém o pó e então seca. Após isto a peça é queimada para remoção da réplica de polímero. Já a presente invenção utiliza micro esferas de parafina e sílica coloidal ao invés da réplica polimérica.

A presente invenção tem enorme potencial em sua comercialização, principalmente na área de engenharia de tecidos, visto que é um processo simples e de baixo custo. Além disto, pode-se facilmente controlar a porosidade bem como tamanhos dos poros no material através do controle do diâmetro das micro esferas de parafina.

Os versados na arte valorizarão os conhecimentos aqui apresentados e poderão reproduzir a invenção nas modalidades apresentadas e em outras variantes, abrangidos no escopo das reivindicações anexas.

Reivindicações

SUPORTES TRIDIMENSIONAIS E PROCESSO DE PRODUÇÃO DE SUPORTES TRIDIMENSIONAIS

- 5 1. Suporte tridimensional caracterizado por compreender:
- a) sílica coloidal;
 - b) pelo menos uma cerâmica à base de fosfato de cálcio;
 - c) pelo menos um ácido;
 - d) microesferas de derivados de petróleo com baixo ponto de
- 10 fusão.
2. Suporte tridimensional, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pela cerâmica compreender derivadas de sais de fosfato de cálcio, como a hidroxiapatita, fosfato tricálcico, bem como a mistura dos mesmos.
- 15 3. Suporte tridimensional, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo ácido clorídrico, ácido fluorídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido cianídrico, ácido acético, bem como a mistura dos mesmos.
4. Suporte tridimensional, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo ácido ser ácido acético diluído a 30%.
- 20 5. Suporte tridimensional, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelas microesferas de derivados de petróleo com baixo ponto de fusão compreenderem microesferas onde, após o aquecimento, ocorre o derretimento das mesmas.
- 25 6. Suporte tridimensional, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelas microesferas de derivados de petróleo compreenderem parafina, ceras microcristalina, vaselínica e derivados de petróleo com baixo ponto de fusão, permitindo sua remoção durante o tratamento térmico.
7. Suporte tridimensional, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelas microesferas serem microesferas de parafina.
- 30

8. Suporte tridimensional, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por compreender uma razão de 0,5:1 até 1,5:1 de microesferas em relação à sílica coloidal.

5 9. Suporte tridimensional, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por serem utilizados para o crescimento de tecidos.

10 10. Processo de produção de suportes tridimensionais caracterizado por compreender:

a) utilização da solução aquosa estável de sílica coloidal;

b) ajuste do pH;

10 c) adição de microesferas de derivados de petróleo com baixo ponto de fusão;

d) adição de cerâmica;

e) homogeneização e moldagem da massa;

f) tratamento térmico de e).

15 11. Processo de produção, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pela suspensão aquosa estável compreender partículas de tamanho médio entre $1\mu\text{m}$ e 1nm .

20 12. Processo de produção, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pela cerâmica compreender derivadas de sais de fosfato de cálcio, como a hidroxiapatita, fosfato tricálcico, bem como a mistura dos mesmos.

25 13. Processo de produção, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo ácido clorídrico, ácido fluorídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido cianídrico, ácido acético, bem como a mistura dos mesmos.

14. Processo de produção, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo ácido ser ácido acético diluído a 30%.

30 15. Processo de produção, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelas microesferas de derivados de petróleo com baixo ponto de fusão compreenderem microesferas onde, após o aquecimento, ocorre o derretimento das mesmas.

16. Processo de produção, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelas microesferas de derivados de petróleo compreenderem parafina, ceras microcristalina, vaselínica e derivados de petróleo com baixo ponto de fusão, permitindo sua remoção durante o tratamento térmico.

5 17. Processo de produção, de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelas microesferas serem microesferas de parafina.

18. Processo de produção, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado por compreender uma razão de 0,5:1 até 1,5:1 de microesferas em relação à sílica coloidal.

10 19. Processo de produção, de acordo com a reivindicação 10, caarakterizado pela correção do pH para um valor próximo a 7 compreender a adição de um ácido à solução aquosa estável, sob agitação.

15 20. Processo de produção, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo tratamento térmico compreender o aquecimento na temperatura de queima de cerca de 1100°C.

21. Processo de produção, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo tratamento térmico compreender o aquecimento na temperatura de queima durante cerca de 2 horas.

FIGURAS

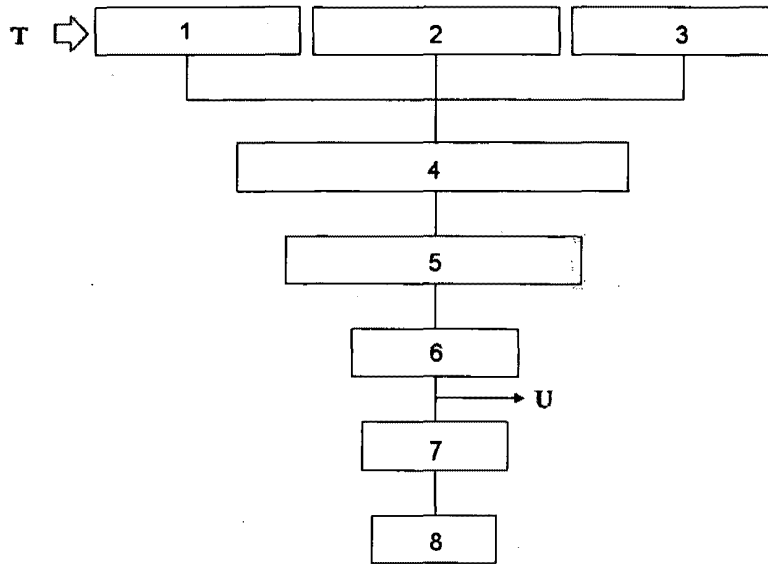


Figura 1

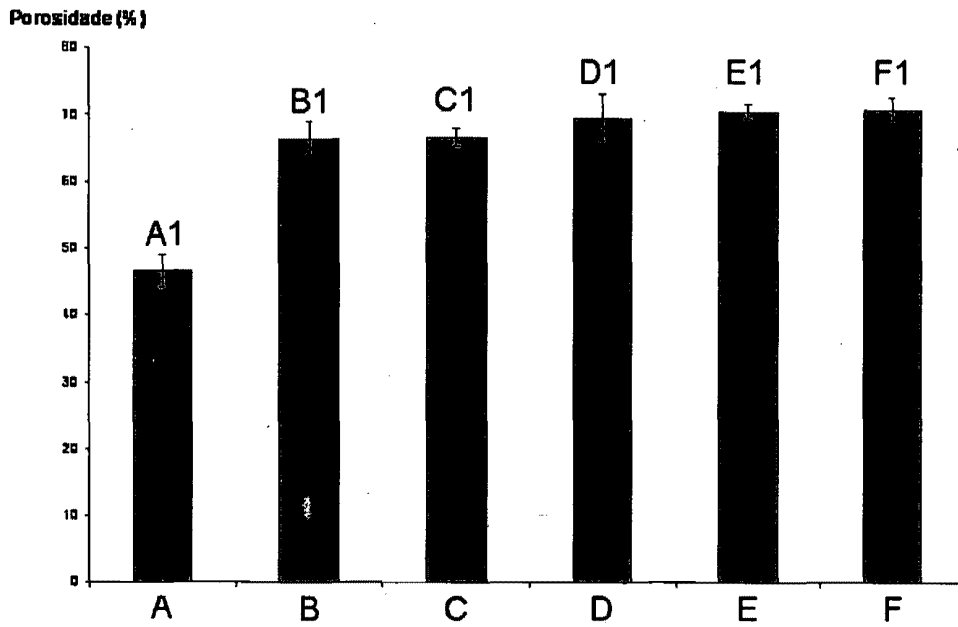


Figura 2

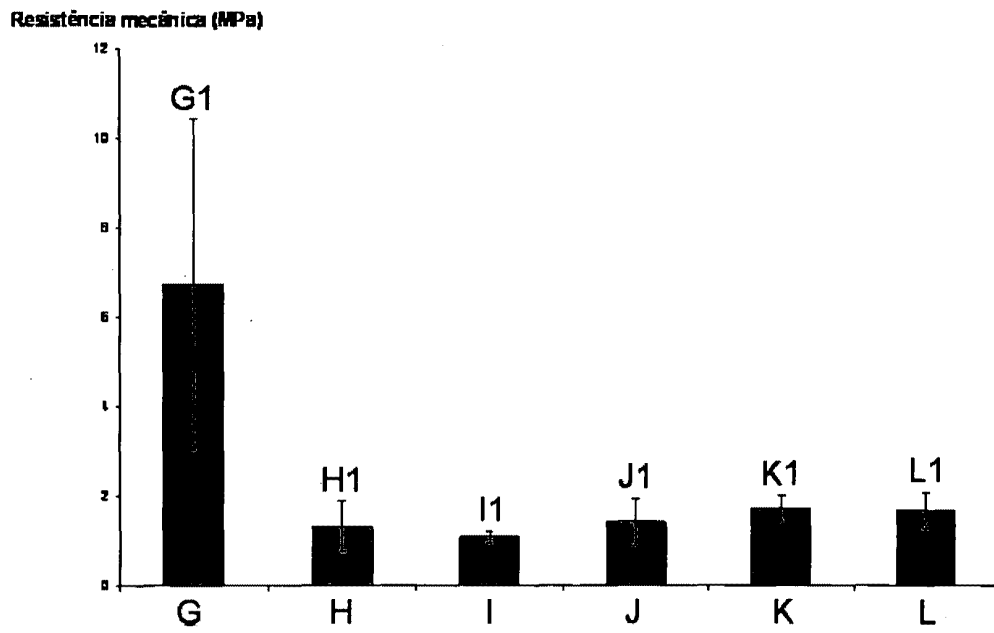


Figura 3

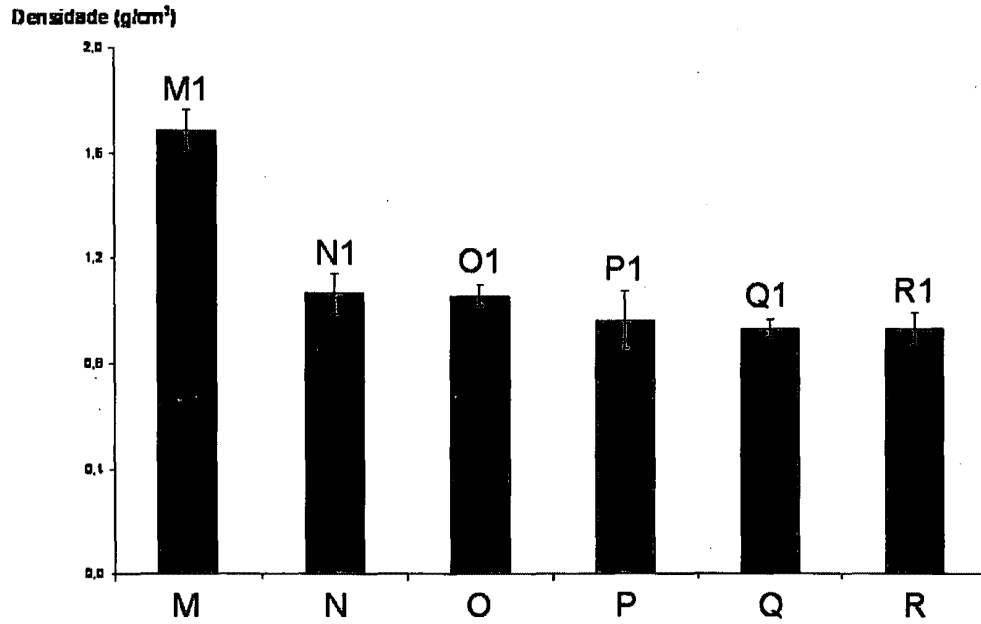


Figura 4

Resumo**SUPORTES TRIDIMENSIONAIS E PROCESSO DE PRODUÇÃO DE SUPORTES
TRIDIMENSIONAIS**

5 A presente invenção descreve suportes tridimensionais e processo de
produção de suportes tridimensionais, especialmente para o crescimento de
tecidos (*scaffolds*), sendo possível facilmente moldar o material em diversas
formas. Além disto, o custo de fabricação é baixo, devido à utilização de
matéria prima de baixo custo. A conformação é relativamente rápida e fácil,
10 permitindo a produção em larga escala. Outra potencialidade reside no fato de
que são poucas as variáveis que necessitam de controle no processo. A
presente invenção é parte dos campos da engenharia, biologia e biomedicina.