



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 102018006848-2 A2



(22) Data do Depósito: 04/04/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 22/10/2019

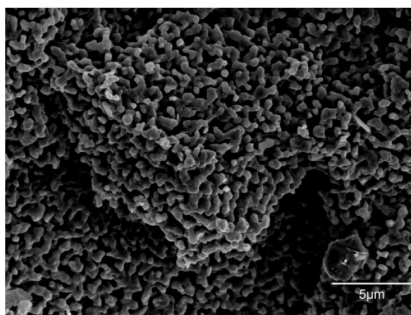
(54) **Título:** PROCESSO DE PRODUÇÃO, COMPOSIÇÃO E USO DO VIDRO BIOATIVO ADICIONADO DE NIÓBIO

(51) **Int. Cl.:** A61L 27/10; A61K 6/02.

(71) **Depositante(es):** UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL.

(72) **Inventor(es):** GABRIELA DE SOUZA BALBINOT; FABRÍCIO MEZZOMO COLLARES; VICENTE CASTELO BRANCO LEITUNE; ANTONIO SHIGUEAKI TAKIMI; SUSANA MARIA WERNER SAMUEL.

(57) **Resumo:** A presente invenção descreve um vidro bioativo contendo nióbio. Mais especificamente, a presente invenção compreende um vidro bioativo produzido pelo método de sol-gel, com a incorporação de pentóxido de nióbio para aumentar a sua atividade de indução de formação de tecidos mineralizados e diminuir a sua solubilidade. Esse material tem como objetivo ocupar o espaço que deve ser preenchido por tecido mineralizado, liberando íons e estimulando a deposição óssea e/ou de outros tecidos mineralizados. A presente invenção se situa nos campos medicina e odontologia.



Relatório Descritivo de Patente de Invenção**PROCESSO DE PRODUÇÃO, COMPOSIÇÃO E USO DO VIDRO BIOATIVO
ADICIONADO DE NIÓBIO****Campo da Invenção**

[0001] A presente invenção descreve um vidro bioativo adicionado de nióbio. A presente invenção se situa nos campos da medicina e odontologia.

Antecedentes da Invenção

[0002] Os vidros bioativos são um grupo de vitro-cerâmicas cuja bioatividade já foi comprovada por diversos estudos desde a década de 70 quando foi desenvolvido por Hench e colaboradores. Estes vidros têm em sua composição elementos encontrados naturalmente no corpo humano (Si, Ca, O, Na, P) e sua implantação promove osteocondução, osteoindução e osteointegração locais por sua capacidade de liberar íons que estimulam a deposição de tecido ósseo em nível celular e promovem a formação de uma camada de apatita hidrocarbonatada que favorece a interação com as células adjacentes além de promover ligação entre o osso e o material.

[0003] A capacidade de regular a expressão de genes, promovendo não só a proliferação celular como também o aumento da produção de matriz extracelular, e a capacidade de se ligar tanto a tecidos duros quanto a tecidos moles faz com que os vidros bioativos sejam boas alternativas para promoção de regeneração óssea quando comparados a outros biomateriais. Essa capacidade de estimular a regeneração óssea permite que estes materiais sejam utilizados para preenchimento ósseo na área Médica e Odontológica.

[0004] Em odontologia o uso de biomateriais sintéticos com esse fim se dá pela frequente falta de alternativas de material autógeno para a reabilitação de áreas que sofreram perda óssea por traumas, neoplasias e perdas dentais.

[0005] Os vidros bioativos encontrados no mercado são produzidos pelo método de fundição e não possuem a adição de elementos com propriedades

interessantes para a área médica e odontológica. Um elemento interessante para esse fim seria o nióbio.

[0006] O nióbio é um mineral abundante no Brasil que detém 98% das reservas e 85% da produção mundial desse mineral por meio da Companhia Brasileira de Metalurgia e Mineração. O Brasil é responsável por 75% do nióbio utilizado no mundo e a maior parte desse elemento é exportada na forma de mineral. Esse elemento químico já é utilizado em materiais diversos, como na produção de ligas metálicas para aumentar a resistência mecânica, e como na produção de materiais supercondutores por sua estabilidade.

[0007] A incorporação do nióbio em vidros bioativos é uma alternativa para a melhora da bioatividade do material já que a sua bioatividade já foi estudada para materiais na área biomédica, além ser uma alternativa de aplicabilidade desse componente em tecnologia brasileira.

[0008] Devido a esses fatos, se faz interessante a incorporação desse elemento em vidro bioativo.

[0009] Na busca pelo estado da técnica em literaturas científica e patentária, foram encontrados os seguintes documentos que tratam sobre o tema:

[0010] A patente de número de publicação **WO200076486**, publicada no dia 21 de dezembro de 2000, intitulada como "*Silver-containing, sol-gel derived bioglass compositions*" aplicada por Imperial College Innovations *et al.*, descreve a incorporação de Prata em vidros produzidos pelo método sol-gel com a intenção de conferir propriedades antimicrobianas ao material.

[0011] A patente de número de publicação **WO2012137158**, publicada no dia 11 de outubro de 2012, intitulada como "*Bioactive glass compositions, their applications and respective preparation methods*", aplicada por Reg4life Regeneration Technology *et al.*, descreve vidros com composição Na_2O - Ag_2O - SrO - CaO - MgO - ZnO - P_2O_5 - SiO_2 - Bi_2O_3 - B_2O_3 - CaF_2 produzidos por diferentes métodos para aceleração da deposição de tecido ósseo.

[0012] A patente de número de publicação **WO9603117**, publicada no dia 8 de fevereiro de 1996, intitulada como "*Incorporation of biologically active*

molecules into bioactive glasses”, aplicada por The Trustees Of The University Of Pennsylvania, descreve a incorporação de carregadores de moléculas biologicamente ativas em vidros bioativos.

[0013] A patente de número de publicação **CN102557398**, publicada no dia 11 de julho de 2012, intitulada como “*Boron-containing nano-mesoporous and macroporous bioactive glass, and preparation method and application thereof*”, aplicada por Wuhan University, descreve a substituição de parte da Si por BO na composição do vidro com a intenção de melhorar a arquitetura do material e a interação celular.

[0014] Estas patentes citadas a cima diferenciam-se da presente invenção pela incorporação de elementos diferentes em diferentes matrizes de vidro bioativo com diferentes objetivos de acordo com a característica de cada tipo de partícula incorporada e suas propriedades.

[0015] Outra patente de número de publicação **WO9846170**, publicada no dia 22 de outubro de 1998, intitulada como “*Bioactive sol-gel compositions and methods*”, aplicada por Usbiomaterials Corporation, descreve apenas o método de formulação, sem citar a incorporação de novos elementos ao vidro bioativo. Na patente WO9846170 está descrita a síntese de vidros bioativos pelo método sol-gel. Não é especificado qual tipo de vidro é sintetizado ou quais são os componentes dessa síntese. Não há menção à utilização do Nióbio ou a formação de estrutura semelhante à apresentada no presente invento. Além disso a composição descrita gera um vidro com 40-90% SiO₂- 4-45% CaO, 0-20% Na₂O- 2-10% P₂O₅- 0-25% CaF₂ e 0-10% B₂O₃. A mesma patente ainda descreve vidros com pelo menos 77% de SiO₂ enquanto os vidros produzidos no presente invento possuem porcentagem diferente de SiO₂. Tanto os componentes do vidro quanto a % de SiO₂ presente na síntese diferem do presente invento e podem alterar as propriedades do material. Vidros com maior % de SiO₂ mostram menor velocidade em deposição mineral e menor degradação em comparação à vidros com menor % de SiO₂. Além disso, para a produção pelo método sol-gel, diferentes reagentes podem ser utilizados,

especialmente na etapa da hidrólise. Para esse passo da síntese, a patente WO9846170 utiliza ácido clorídrico enquanto para a síntese do presente invento é utilizado um ácido que possui uma constante de ionização maior do que a do ácido clorídrico resultando em um maior pH o que influencia na síntese e pode gerar partículas diferentes das utilizadas no presente estudo.

[0001] Outra patente de número de publicação **WO2004/026781 A1**, publicada no dia 1 de abril de 2004, intitulada “*Bioactive Niobium Phosphate glasses for osseointegrated applications*” aplicada por Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPQ, descreve a síntese de vidros de fosfato contendo nióbio. Vidros de fosfato são materiais cuja estrutura é formada principalmente por fosfatos, sendo outros elementos modificadores desta estrutura. A estrutura dos vidros de fosfato difere da presente invenção que é um vidro de silicato, cuja matriz é composta principalmente por silicatos. Apesar de o fosfato estar incluído na composição do presente invento, este se apresenta em quantidade menor do que a quantidade de silicato. Os vidros de fosfato da patente WO2004/026781 A1 não contém SiO_2 na sua composição. O fosfato como formador da matriz do vidro resulta em materiais com maior estabilidade química em suas ligações o que representa uma menor solubilidade, quando comparado aos vidros de silicato. Além disso, o material produzido na presente invenção é produzido pelo método sol-gel enquanto o da patente citada é produzido pelo método de fundição, cujos reagentes e métodos de queima diferem completamente da síntese proposta para o presente invento. A utilização desta rota de síntese também influencia nas propriedades do material final, que diferem das do vidro bioativo produzido neste estudo e esse processo reduz os custos de produção. A patente WO2004/026781 A1 cita o Nióbio como estrutura de formação da matriz vítrea enquanto no presente invento o Nióbio não se encontra ligado à estrutura do vidro. Essa característica faz com que haja maior solubilidade do nióbio no presente vidro.

[0002] As patentes citadas descrevem invenções com o método de produção

diferente da presente invenção ou com a incorporação de outros componentes, que não o nióbio, à vidros bioativos. Na patente em que há incorporação de nióbio a um vidro bioativo, este é adicionado a um vidro de fosfato cuja composição difere da apresentada no presente estudo por ter maior proporção de fosfato dentre seus componentes.

[0003] Em ambas as patentes, **WO2004/026781 A1** e **WO9846170**, os reagentes utilizados e composições dos vidros diferem do que é descrito no presente estudo. Os reagentes utilizados na patente WO2004/026781 A1 não podem ser aplicados a uma síntese por sol-gel. Além disso, as diferenças nas rotas de síntese produz vidros com diferentes estruturas, especialmente no que diz respeito ao nióbio que não está presente na matriz do vidro no presente estudo, ao contrário do demonstrado na patente WO2004/026781 A1. As sínteses de vidros bioativos por sol-gel podem apresentar diferentes composições e reagentes precursores gerando diferentes % de cada componente. A utilização de pelo menos 77% em SiO₂ gera materiais com propriedades distintas da apresentada no presente estudo principalmente em relação à bioatividade do material que pode ser reduzida pelo maior conteúdo de SiO₂.

[0016] Assim, 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.

[0017] Dessa forma, a presente invenção apresenta uma solução para o problema da falta de alternativas de material autógeno para a reabilitação de áreas que sofreram perda óssea descrevendo-se na presente invenção um vidro bioativo contendo pentóxido nióbio.

Sumário da Invenção

[0001] Sendo assim, a presente invenção tem por objetivo resolver os problemas constantes no estado da técnica a partir de um vidro bioativo

contendo pentóxido de nióbio.

[0002] É revelado assim um processo de produção de um pó de vidro bioativo com adição de pentóxido de nióbio pelo método sol-gel.

[0018] O método sol-gel permite a síntese de vidros em temperatura mais baixa do que as do método de fundição, o que facilita o processo reduzindo os custos para a sua produção. Além disso, a homogeneidade das partículas é mais facilmente garantida uma vez que o processo de fundição requer maior controle dos parâmetros de temperatura para cada componente da síntese.

[0019] Além disso, para a produção pelo método sol-gel, diferentes reagentes podem ser utilizados, especialmente na etapa da hidrólise. Para esse passo da síntese, é utilizado o ácido nítrico que possui uma grande constante de ionização resultando em um maior pH o que influencia na síntese e pode gerar partículas diferentes das utilizadas no presente estudo.

[0020] Em um primeiro aspecto, a presente invenção define um processo de produção de vidro bioativo adicionado de pentóxido de nióbio compreendendo as seguintes etapas:

- a) Etapa da mistura dos reagentes;
- b) Etapa de armazenamento;
- c) Etapa de envelhecimento;
- d) Etapa de secagem;
- e) Etapa de estabilização;

em que a etapa a) compreende a solubilização de 0,4g de pentacloreto de nióbio (NbCl_5) em 8,3ml de álcool etílico PA 99,99%, seguida da adição de 250 ml de Ácido Nítrico 1M por 20 min, a de 0,015mol TEOS por 1 hora, a solubilização de 0,017mol TEP por 45 min, a solubilização de 0,085mol de nitrato de cálcio ($\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$) por 45 min, a solubilização de 0,16 mol de nitrato de sódio (NaNO_3) por 45 min; a etapa a) compreende a solubilização dos compostos a temperatura ambiente; a etapa b) compreende a temperatura na faixa de 16-25°C em uma faixa de tempo entre 4 e 5 dias; a etapa c) compreende a temperatura na faixa de 65-75 °C em uma faixa de tempo entre

23-25 horas, a etapa d) compreende a temperatura na faixa de 115-125 °C em uma faixa de tempo entre 23-25 horas, a etapa e) compreende a temperatura na faixa de 650-750°C em uma faixa de tempo entre 23-25 horas.

[0021] Em um segundo aspecto, a presente invenção define uma composição de vidro bioativo adicionado de pentóxido de nióbio compreendendo dióxido de silício (SiO_2), óxido de sódio (NaO), óxido de cálcio (CaO), pentóxido de difósforo (P_2O_5) e óxido de nióbio (V) (Nb_2O_5).

[0022] A presente invenção apresenta uma menor proporção de fosfato na composição. Vidros de fosfato, por sua vez, apresentam maior conteúdo de fosfato e sua ação difere da dos vidros de silicato, utilizados na presente invenção. A presença do fosfato como elemento formador da matriz produz vidros com maior estabilidade das ligações químicas quando comparados aos vidros de silicato. Isso reduz a solubilidade do material. Vidros com maior % de SiO_2 mostram menor velocidade em deposição mineral e menor degradação em comparação à vidros com menor % de SiO_2 .

[0004] O Nióbio não se encontra ligado à estrutura do vidro, sendo encontrado disperso pela matriz. Essa característica faz com que haja maior solubilidade do nióbio no presente vidro. O nióbio pode atuar como formador da matriz aumentando sua estabilidade química o que prejudica a solubilidade deste componente e do vidro. Assim, a presença de nióbio disperso na matriz é vantajosa para a liberação de íons e bioatividade do material.

[0023] Em um terceiro aspecto, a presente invenção define o uso da composição de vidro bioativo adicionado de pentóxido de nióbio como carga em compósitos. Em uma concretização, o uso é para a preparação de membranas ou estruturas tridimensionais ambas para preenchimento ósseo, preferencialmente na área médica e odontológica.

[0024] Ainda, o conceito inventivo comum a todos os contextos de proteção reivindicados se refere a um processo de produção de um pó de vidro bioativo contendo pentóxido de nióbio sintetizado pelo método sol-gel para resolver o problema da falta de alternativas de material autógeno para a reabilitação de

áreas que sofreram perda óssea. Sendo que a composição aqui descrita pode ser utilizada adicionalmente, na produção de membranas e estruturas tridimensionais.

[0025] 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

[0026] Com o intuito de melhor definir e esclarecer o conteúdo do presente pedido de patente são apresentadas as seguintes figuras:

[0027] A figura 1 mostra uma imagem de Microscopia Eletrônica de Varredura do pó de Vidro Bioativo produzido pelo método sol-gel com adição de pentóxido de nióbio.

[0028] A figura 2 mostra a difração de Raios-x do pó de Vidro Bioativo produzido pelo método sol-gel com adição de pentóxido de nióbio demonstrando predomínio da fase amorfa no material produzido.

[0029] A figura 3 mostra uma avaliação das ligações químicas do vidro produzido por Microscopia Raman. O pico 865 cm^{-1} está relacionado à presença de oxigênios não ligantes. A região entre 100 e 300 cm^{-1} demonstra a presença de ligações Nb-O.

[0030] A figura 4 mostra uma análise do pH em duas soluções após a imersão dos vidros bioativos com adição de pentóxido de nióbio.

[0031] A Figura 5: teste de Proliferação Celular – porcentagem de células viáveis após cultura de células por 72h em diferentes concentrações (2,5mg e 5mg) de BAG e BAG-Nb, em que BAG significa vidro bioativo (Bioactive Glasses) e BAG-Nb se refere ao vidro bioativo adicionado de nióbio.

[0032] Figura 6: ensaio de Mineralização celular – porcentagem da área coberta por nódulos mineralizados após cultura com 2,5mg de BAG e BAG-Nb após 7, 14, 21 dias de cultura de células por tempo. As letras acima das barras na imagem representam a análise estatística realizada para avaliar as

diferenças entre as composições do vidro nos diferentes tempos avaliados na % de nódulos mineralizadas. Letras maiúsculas diferentes indicam diferença estatística entre os diferentes tempos de cultura. Letras minúsculas diferentes indicam diferença estatística entre as composições.

[0033] Figura 7: ensaio de Mineralização celular - da área coberta por nódulos mineralizados após cultura com 2,5mg de BAG e BAG-Nb após 7, 14, 21 dias de cultura de células. As letras acima das barras na imagem representam a análise estatística realizada para avaliar as diferenças entre as composições do vidro nos diferentes tempos avaliados na % de nódulos mineralizadas. Letras maiúsculas diferentes indicam diferença estatística entre os diferentes tempos de cultura. Letras minúsculas diferentes indicam diferença estatística entre as composições.

Descrição Detalhada da Invenção

[0034] A fim de se obter melhor clareza e compreensão dos termos e definições aqui usados para descrever a presente invenção, segue uma breve descrição dessas definições e particularidades para assim poder evitar possíveis dúvidas de interpretação.

[0035] Vidro bioativo: grupo de vitro-cerâmicas em que a sua composição compreende os elementos Si, Ca, O, N e, P e sua implantação promove osteocondução, osteoindução e osteointegração locais por sua capacidade de liberar íons e promover a formação de uma camada de apatita hidrocarbonatada.

[0036] Método de fundição: processo em que um material é fundido a partir de componentes sólidos. O aumento da temperatura torna estes componentes fundíveis formando um componente único.

[0037] Método sol-gel: refere-se a qualquer rota de síntese de materiais onde num determinado momento ocorre uma transição do sistema sol para um sistema gel.

[0038] Sol: coloide (sistemas nos quais um ou mais componentes apresentam

pelo menos uma das suas dimensões dentro do intervalo de 1nm a 1µm) em que a fase dispersa é sólida, e o dispersante é líquido.

[0039] É um objeto da presente invenção o processo de produção de um vidro bioativo em pó adicionado de pentóxido de nióbio sintetizado pelo método sol-gel.

[0040] Em um primeiro aspecto, a presente invenção define um processo de produção de vidro bioativo adicionado de pentóxido de nióbio compreendendo as seguintes etapas:

- a) Etapa da mistura dos reagentes;
- b) Etapa de armazenamento;
- c) Etapa de envelhecimento;
- d) Etapa de secagem;
- e) Etapa de estabilização;

em que a etapa a) compreende a solubilização de 0,4g de pentacloreto de nióbio (NbCl_5) em 8,3ml de álcool etílico PA 99,99%, seguida da adição de 250 ml de Ácido Nítrico 1M por 20 min, a de 0,015mol TEOS por 1 hora, a solubilização de 0,017mol TEP por 45 min, a solubilização de 0,085mol de nitrato de cálcio ($\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$) por 45 min, a solubilização de 0,16 mol de nitrato de sódio (NaNO_3) por 45 min; a etapa a) compreende a solubilização dos compostos a temperatura ambiente; a etapa b) compreende a temperatura na faixa de 16-25°C em uma faixa de tempo entre 4 e 5 dias; a etapa c) compreende a temperatura na faixa de 65-75 °C em uma faixa de tempo entre 23-25 horas, a etapa d) compreende a temperatura na faixa de 115-125 °C em uma faixa de tempo entre 23-25 horas, a etapa e) compreende a temperatura na faixa de 650-750°C em uma faixa de tempo entre 23-25 horas.

[0041] Em uma concretização, o processo compreende na etapa b) o armazenamento da solução por 5 dias a 25°C; na etapa c) a temperatura de 70°C para o processo de envelhecimento do gel durante 24h; na etapa d) 24h a 120°C para secagem e; na etapa e) 24 horas em forno a 700°C para a estabilização.

[0042] Em um segundo aspecto, a presente invenção define uma composição de vidro bioativo adicionado de pentóxido de nióbio compreendendo dióxido de silício (SiO_2), óxido de sódio (NaO), óxido de cálcio (CaO), pentóxido de difósforo (P_2O_5) e óxido de nióbio (V) (Nb_2O_5).

[0043] Em uma concretização, a composição contém proporções nas faixas de 0,1-2% em mol% de pentóxido de nióbio (V) (Nb_2O_5), 20-50% de SiO_2 , 20-50% de CaO , 20-35% de NaO , e 1-3% de P_2O_5 em mol%.

[0044] Em uma concretização, a composição é obtida pelo processo descrito acima.

[0045] Em um terceiro aspecto, a presente invenção define o uso da composição de vidro bioativo adicionado de pentóxido de nióbio como carga em compósitos.

[0046] Em uma concretização, o uso é para a preparação de membranas ou estruturas tridimensionais ambas para preenchimento ósseo.

[0047] Para a síntese podem ser utilizados Tertaetiortosilicato (TEOS - $\text{Si}(\text{OC}_2\text{H}_5)_4$), Trietilfosfato (TEP- $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{PO}_4$) como precursores da matriz composta por SiO_2 e óxido de fósforo (P_2O_5). Como modificadores minerais da matriz podem ser utilizados o Nitrato de Cálcio (CaNO_3), Nitrato de Sódio (NaNO_3). Para a incorporação de Nióbio pode ser utilizados o Cloreto de Nióbio(NbCl_5) em solução etílica.

[0048] A mistura dos reagentes para a obtenção do Sol é realizada em temperatura ambiente. O armazenamento do gel pode ser realizado em temperatura na faixa de 16-25°C. O envelhecimento pode ser realizado em forno com temperatura entre 65-75°C. A secagem pode ocorrer entre 115-125°C e por fim, a estabilização pode ser realizada entre 650-750°C.

[0049] O método sol-gel utiliza menores temperaturas para a queima (~700°C), se comparado com método de fundição, o que facilita a sua produção e reduz seu custo de produção. Além disso, inerente ao método sol-gel estão à formação de poros na superfície do vidro o que é favorável para a liberação de íons, pelo aumento da área de superfície, e para a interação com células, pela

arquitetura superficial, como está evidenciado pela figura 1.

[0050] Com a produção pelo método sol-gel a incorporação de novos componentes ao vidro é facilitada quando comparada ao método de fundição. Assim, componentes como o pentóxido de nióbio podem ser incorporados ao vidro a fim de melhorar suas propriedades.

[0051] Na área dos biomateriais o nióbio, na forma de pentóxido, já foi incorporado a Materiais Odontológicos como carga em materiais resinosos para a melhora de suas propriedades mecânicas. Quando testada sua capacidade bioativa o pentóxido de nióbio demonstrou estar associado à redução da citotoxicidade, à indução de calcificação quando em contato com células humanas, e ao aumento da atividade da fosfatase alcalina.

[0052] A liberação de íons é o primeiro, e talvez mais importante, passo para a regeneração óssea favorecida pelos vidros bioativos. No presente invento essa característica é favorecida pela porosidade superficial já citada, mas também pela estrutura amorfa e pela presença de oxigênios não ligantes na sua matriz.

[0053] A estrutura predominantemente amorfa apresentada para esse material (Figura 2) está relacionada a uma matriz com maior capacidade de se dissociar e assim permitir que íons, especialmente Ca e Na sejam liberados no meio em que o material é implantado para dar início ao processo que culminará na deposição de tecido ósseo localmente.

[0054] Além de ser favorecida pelo caráter amorfo, no vidro produzido a liberação de íons parece ser facilitada pela presença de oxigênios não ligantes na sua matriz. Essas ligações são criadas no momento da geleificação, quando o Ca e o Na presentes na composição deslocam ligações de Si formadoras da matriz, interrompendo as cadeias aumentando o espaço entre elas. Uma matriz mais aberta permite um maior fluxo de íons pela estrutura no momento da implantação. Essas ligações são confirmadas pela avaliação das ligações químicas apresentada na figura 3.

[0055] Além disso, a avaliação das ligações químicas do vidro produzido demonstra que o Nb incorporado ao vidro não formou ligações com a matriz do

vidro, não resultando em alterações da matriz e, portanto, não alterando suas propriedades. O Nb encontra-se disperso na matriz como se observa na região entre 100 e 300 cm^{-1} , área relacionada à presença de ligações Nb-O e suas vibrações.

[0056] O método sol-gel favorece a liberação de íons dos vidros bioativos, o que inicia o processo de formação da camada de apatita hidrocarbonatada na superfície do material. Os íons Ca^+ , Na^+ , PO_3^- , Si^- e nesse caso, Nb são liberados no meio promovendo uma troca iônica que faz com que íons H^+ sejam incorporados à matriz do vidro e aumentando a concentração de OH^- no meio, resultando em aumento do pH local.

[0057] Para avaliar essa propriedade no presente invento foi realizada a avaliação do pH em diferentes soluções (solução tampão, TRIS e água deionizada, DI) após a imersão do vidro. Foi observado que houve aumento do pH imediatamente após a imersão do vidro bioativo produzido

[0058] O aumento inicial é seguido pela estabilização do pH, o que pode ser relacionado à segunda etapa da formação da camada de apatita. A incorporação de íons H^+ à matriz cria uma camada de silanóis (Si-OH) na superfície do implante e assim evita a liberação de novos íons, estabilizando o pH.

[0059] Essa camada de silanóis serve como um sítio de nucleação para que íons de Ca^+ e PO_3^- sejam atraídos formando a camada de apatita análoga à fase mineral do osso, essencial para a bioatividade do material e para a ligação do mesmo com o tecido ósseo adjacente (figura 4).

[0060] Considerando os testes realizados, o presente invento mostra características favoráveis para a utilização do material como biomaterial para preenchimento ósseo uma vez que possui capacidade de liberar íons de sua matriz favorecendo a ação bioativa do material.

[0061] Em comparação com os vidros presentes no mercado atual o presente invento apresenta como um de seus diferenciais a produção pelo método sol-gel, com fabricação facilitada e custo reduzido, que resulta em vidros com

adequada solubilidade e liberação de íons comprovada.

[0062] O processo de produção facilitado proporcionado pelo método sol-gel permite com maior facilidade a incorporação de novos componentes como o pentóxido de nióbio. Além disso, a redução nas temperaturas de queima reduz os custos da produção.

[0063] O presente invento possui grande potencialidade de comercialização por ser uma alternativa de menor custo à tecnologia já produzida, apresentando resultados promissores para a regeneração de tecido ósseo.

[0064] A ampla utilização deste componente faz com que haja grande demanda da mineração no Brasil, que exporta a grande maioria do nióbio extraído. A incorporação de pentóxido de nióbio é uma alternativa para a melhora da bioatividade do material.

[0065] O presente invento busca aplicar esse componente em tecnologia brasileira através da incorporação de pentóxido de nióbio em vidro bioativo cuja bioatividade foi estudada para materiais na área Biomédica.

[0066] Foram realizados testes *in vitro* para avaliação do comportamento de células pré-osteoblásticas da linhagem MC3T3-E1 quando em contato com os produtos da degradação dos vidros bioativos contendo Nióbio. Foram realizados testes de Proliferação Celular, Mineralização celular. Para estes testes foi preparado um eluato onde os materiais foram imersos em meio de cultura. Para o Pó foram utilizados 2,5mg e 5mg para 1ml de meio. Para o teste de Proliferação Celular foi utilizado o método da Sulforonamida B como corante para proteínas viáveis nas células. Estas células foram tratadas com o eluato durante 72h e quantificadas em espectrofotômetro e esta quantidade foi normalizada para o número de células em meio sem tratamento. Desta forma obtivemos a porcentagem de células viáveis conforme o gráfico na Figura 5.

[0067] O aumento da concentração do pó resultou em aumento da proliferação celular, sem apresentar diferença estatística em relação ao controle sem nióbio.

[0068] Para o ensaio de Mineralização celular as células foram coradas com o

corante Vermelho de Alizarina após 7 e 14 dias de tratamento com os vidros bioativos. O corante utilizado tem afinidade com o cálcio e detecta deposição de tecido mineralizado pelas células cultivadas. Esta deposição é um indicativo de diferenciação das células pré-osteoblasticas em osteoblastos. A fração de área ocupada por grânulos mineralizados em cada placa foi quantificada em software de imagem e os resultados são demonstrados nas imagens 6 e 7.

[0069] Duas concentrações de pó foram utilizadas para testar a mineralização formada a partir de células osteoblasticas em contato com os pós sintetizados no presente invento. Para a concentração de 2,5mg, esta quantidade de pó foi imersa em 1ml de meio para tratamento das células. Para outra análise, foram utilizados 5mg de pó em 1ml de meio para tratamento. A figura 6 refere-se à cultura de células tratada com 2,5mg de pó e a figura 7 refere-se à cultura de células tratada com 5mg de pó.

[0070] Foi observado aumento na mineralização promovida pelas células em 7 dias após a cultura indicando a mais rápida diferenciação celular quando em contato com os vidros bioativos contendo Nióbio.

[0071] Além das análises *in vitro*, foram realizadas análises *in vivo* que demonstram a capacidade de reparo ósseo promovido por vidros bioativos contendo nióbio em modelo de fêmur de rato.

Exemplo 1. Realização Preferencial

[0072] 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.

Exemplo I – Síntese do vidro bioativo adicionado de pentóxido de nióbio

[0073] Para a síntese do vidro bioativo contendo pentóxido de nióbio foram utilizados Tetraetilortosilicato (TEOS, $\text{Si}(\text{OCH}_2\text{H}_5)_4$) e Trietilfosfato (TEP, $\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{PO}_4$) como precursores da matriz, nitrato de Cálcio ($\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$), Nitrato de Sódio (NaNO_3) e Pentacloreto de Nióbio (NbCl_5) foram utilizados como

modificadores minerais.

[0074] A solubilização de 0,4g NbCl_5 foi feita em 8,3ml de álcool etílico PA 99,99%, seguida da adição de 250 ml de Ácido Nítrico 1M. A mistura foi mantida sob agitação constante durante 20 min.

[0075] 0,015mol (33,5ml) de TEOS 98% foram adicionados e esta solução foi mantida sob agitação constante durante 60 minutos a temperatura ambiente.

[0076] Assim, 0,017mol (2,9ml) de TEP >99,8% foram adicionados e, após essa etapa, foi realizada a incorporação dos modificadores minerais nas quantidades de 0,085mol (20,13g) de $(\text{Ca}(\text{NO}_3)_2)$ e 0,16 mol (13,52g) de NaNO_3 . Esses reagentes que completam a reação foram adicionados em sequência em um intervalo de 45 minutos entre si a temperatura ambiente.

[0077] Os componentes utilizados compreendem as proporções de síntese de 0,1-2% de Nb_2O_5 em mol%. Os demais componentes apresentam-se em quantidade de 20-50% de SiO_2 , 20-50% de CaO , 20-35% de NaO , e 1-3% de P_2O_5 em mol%. A solução final foi armazenada durante cinco dias a 25°C para a formação do gel e então colocada em forno de 70°C para o processo de envelhecimento do gel para sua condensação durante 24h. Após esse período o gel permaneceu por mais 24h em forno a 120°C para secagem e, por fim, para estabilização e remoção de nitratos o gel foi mantido por 24 horas em forno a 700°C.

[0078] O NbCl_5 é mantido por 5min em cuba ultrassônica e por 20min sob agitação constante após a mistura com o HNO_3 . O TEOS é mantido sobre agitação por 1 hora e os reagentes subsequentes (TEP, CaNO_3 e NaNO_3) são mantidos sob agitação por 45 min cada.

Usos e Aplicações

[0079] As vantagens da presente invenção permitem diversas aplicações desse composto.

[0080] O pó de vidro bioativo produzido pelo método sol-gel com incorporação de pentóxido de nióbio pode ser utilizado em diversos tratamentos na área Médica e Odontológica como material para preenchimento ósseo na

reabilitação de áreas que, por exemplo, sofreram perda óssea por traumas, neoplasias e perdas dentais.

[0081] O pó produzido também pode ser utilizado como carga em compósitos e na produção de membranas e estruturas tridimensionais que, além das propriedades bioativas inerentes ao vidro, apresentam adequada arquitetura para estimular células relacionadas à ossificação e melhorar a regeneração óssea local.

[0082] Os versados na arte valorizarão os conhecimentos aqui apresentados e poderão reproduzir a invenção nas modalidades apresentadas e em outras variantes, abrangidas no escopo das reivindicações anexas.

Reivindicações

1. Processo de produção de vidro bioativo adicionado de pentóxido de nióbio, **caracterizado** por compreender as seguintes etapas:

- a) Etapa da mistura dos reagentes;
- b) Etapa de armazenamento;
- c) Etapa de envelhecimento;
- d) Etapa de secagem;
- e) Etapa de estabilização;

em que a etapa a) compreende a solubilização de 0,4g de pentacloreto de nióbio (NbCl_5) em 8,3ml de álcool etílico PA 99,99%, seguida da adição de 250 ml de Ácido Nítrico 1M por 20 min, a de 0,015mol TEOS por 1 hora, a solubilização de 0,017mol TEP por 45 min, a solubilização de 0,085mol de nitrato de cálcio ($\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$) por 45 min, a solubilização de 0,16 mol de nitrato de sódio (NaNO_3) por 45 min; a etapa a) compreende a solubilização dos compostos a temperatura ambiente; a etapa b) compreende a temperatura na faixa de 16-25°C em uma faixa de tempo entre 4 e 5 dias; a etapa c) compreende a temperatura na faixa de 65-75 °C em uma faixa de tempo entre 23-25 horas, a etapa d) compreende a temperatura na faixa de 115-125 °C em uma faixa de tempo entre 23-25 horas, a etapa e) compreende a temperatura na faixa de 650-750°C em uma faixa de tempo entre 23-25 horas.

2. Processo de produção de vidro bioativo adicionado de pentóxido de nióbio, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por compreender na etapa b) o armazenamento da solução por 5 dias a 25°C; na etapa c) a temperatura de 70°C para o processo de envelhecimento do gel durante 24h; na etapa d) 24h a 120°C para secagem e; na etapa e) 24 horas em forno a 700°C para a estabilização.

3. Composição de vidro bioativo adicionado de pentóxido de nióbio **caracterizado** por compreender dióxido de silício (SiO_2), óxido de sódio (NaO), óxido de cálcio (CaO), pentóxido de difósforo (P_2O_5) e óxido de nióbio (V)

(Nb₂O₅).

4. Composição de vidro bioativo adicionado de pentóxido de nióbio de acordo com a reivindicação 3 **caracterizado** por conter proporções nas faixas de 0,1-2% em mol% de pentóxido de nióbio (V) (Nb₂O₅), 20-50% de SiO₂, 20-50% de CaO, 20-35% de NaO, e 1-3% de P₂O₅ em mol%.

5. Composição de vidro bioativo adicionado de pentóxido de nióbio de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 4 **caracterizado** por ser obtida pelo processo conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 2.

6. Uso da composição de vidro bioativo adicionado de pentóxido de nióbio, conforme definida na reivindicação 3, **caracterizado** por ser como carga em compósitos.

7. Uso da composição de vidro bioativo adicionado de pentóxido de nióbio, conforme definida na reivindicação 3, **caracterizado** por ser para a preparação de membranas ou estruturas tridimensionais ambas para preenchimento ósseo.

FIGURAS

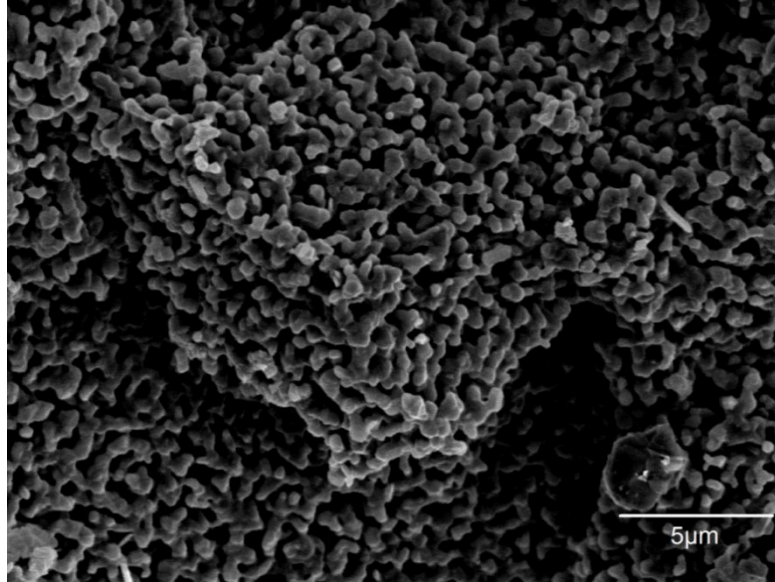


Figura 1

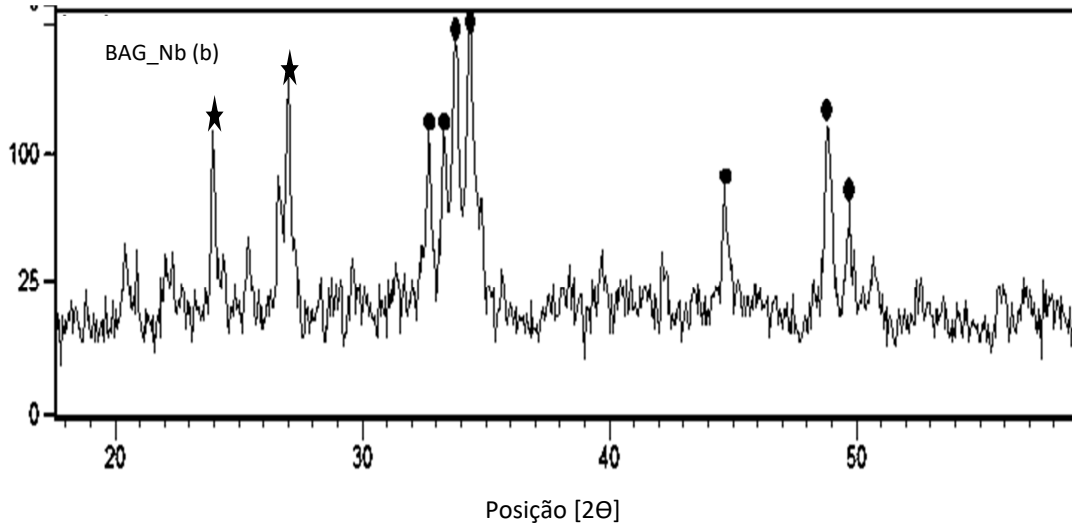


Figura 2

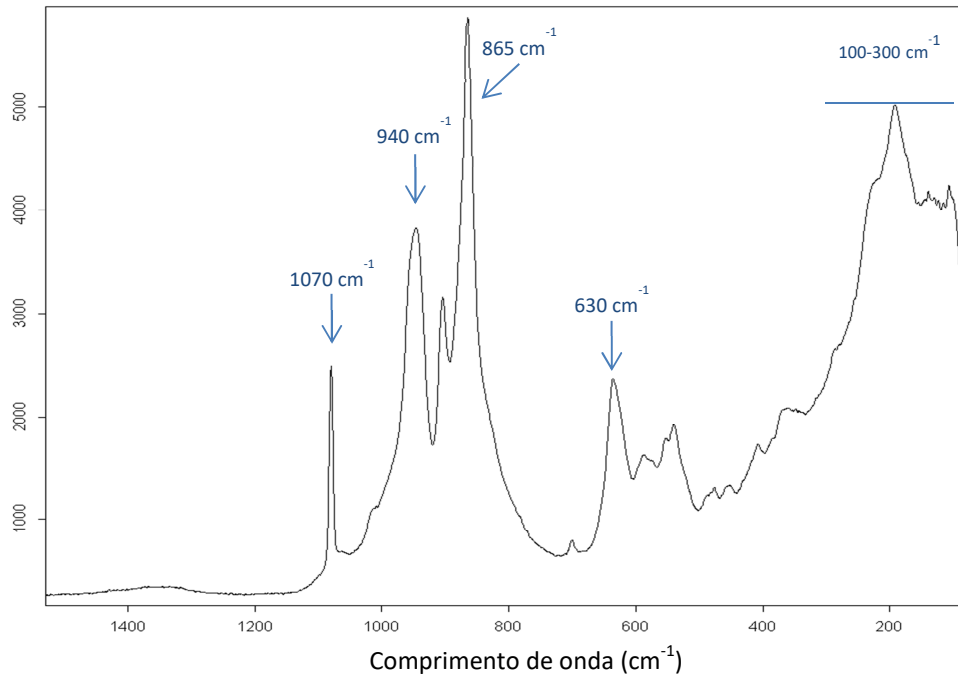


Figura 3

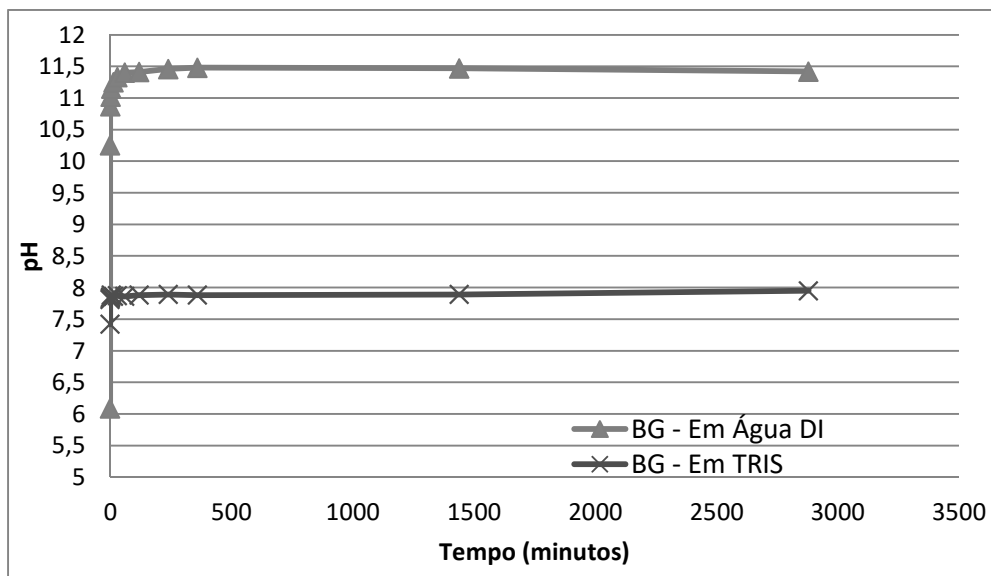


Figura 4

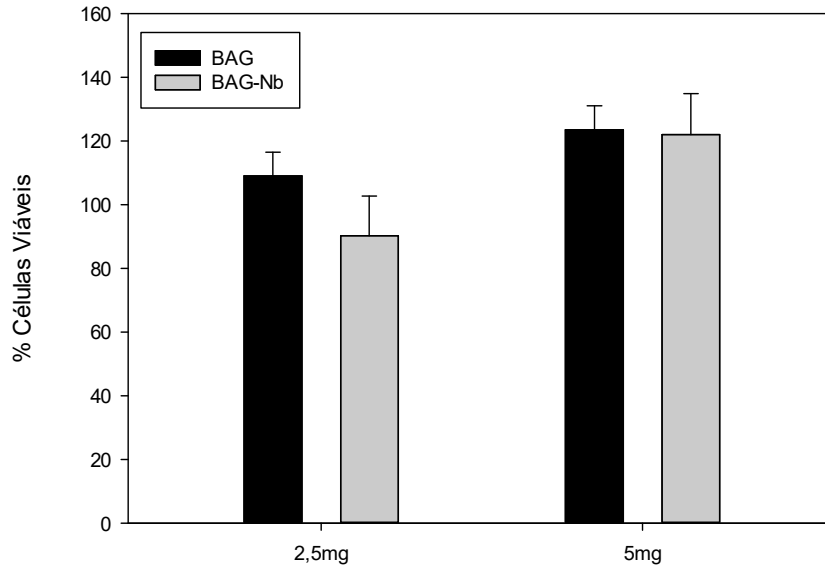


Figura 5

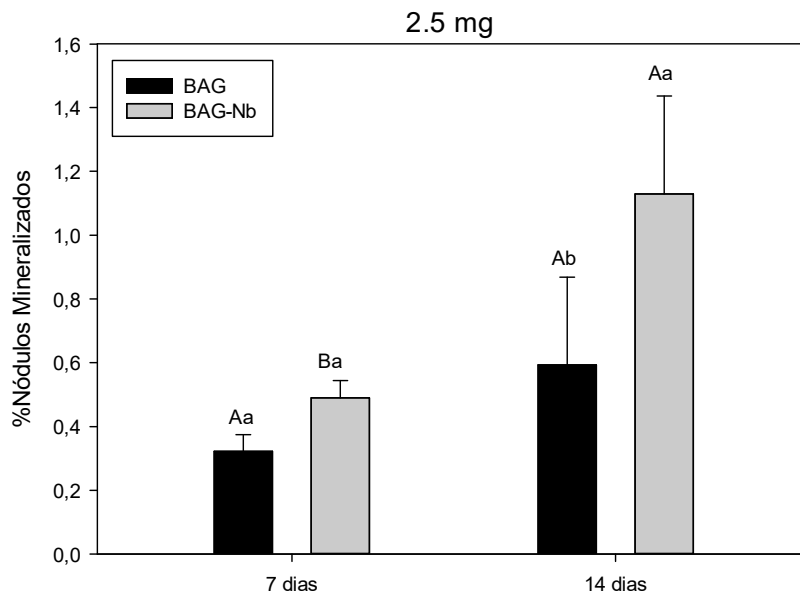


Figura 6

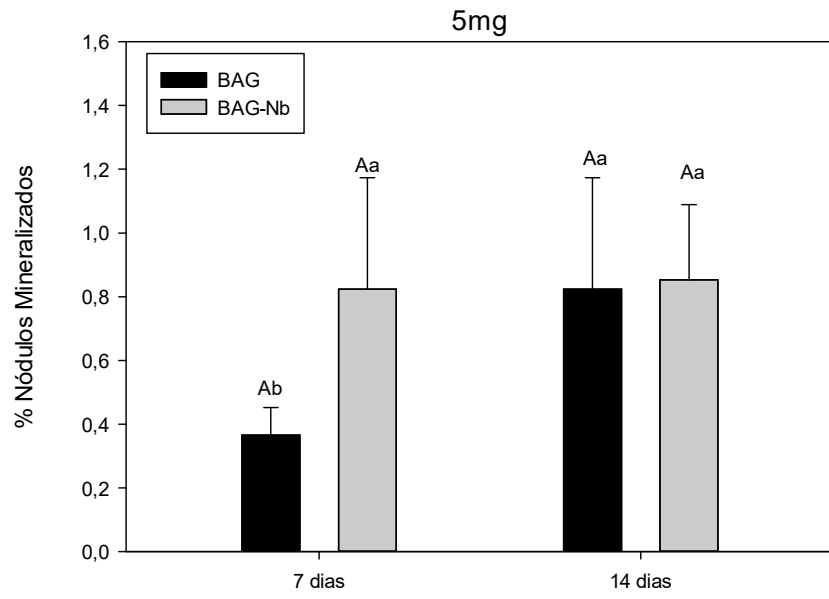


Figura 7

Resumo**PROCESSO DE PRODUÇÃO, COMPOSIÇÃO E USO DO VIDRO BIOATIVO
ADICIONADO DE NIÓBIO**

A presente invenção descreve um vidro bioativo contendo nióbio. Mais especificamente, a presente invenção compreende um vidro bioativo produzido pelo método de sol-gel, com a incorporação de pentóxido de nióbio para aumentar a sua atividade de indução de formação de tecidos mineralizados e diminuir a sua solubilidade. Esse material tem como objetivo ocupar o espaço que deve ser preenchido por tecido mineralizado, liberando íons e estimulando a deposição óssea e/ou de outros tecidos mineralizados. A presente invenção se situa nos campos medicina e odontologia.