



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

(21) BR 102013020961-9 A2

(22) Data do Depósito: 12/08/2013

(43) Data da Publicação: 08/03/2016
(RPI 2357)



(54) Título: COMPOSIÇÃO VÍTREA, FIBRAS E TECIDOS VÍTREOS BIOATIVOS E ARTIGOS

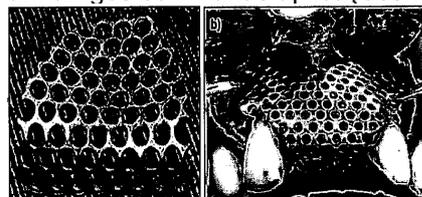
(51) Int. Cl.: C03C 3/078 ; C03C 3/089 ; C03C 3/097 ; C03C 4/00 ; A61L 27/10 ; (...)

(73) Titular(es): UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

(72) Inventor(es): EDGAR DUTRA ZANOTTO, OSCAR PEITL FILHO, MARIANA TREVILIN SOUZA

(74) Procurador(es): MARCELO FERRO GARZON

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO VÍTREA, FIBRAS E TECIDOS VÍTREOS BIOATIVOS E ARTIGOS. É descrita uma composição vítrea conforme a Tabela Elemento Quantidade em % peso SiO₂ 43-52 Na₂O 4-9,5 K₂O 20,5-32 MgO 0,5-2,5 CaO 15-20 Au 0,1-3,5 Ag 0,1-3,5 B₂O₃ 1,5-4 P₂O₅ 1-6 ZnO 0,1-3,5 SrO 0,1-3,5 Fibras vítreas contínuas são obtidas por downdrawing da dita composição fundida, com comprimento desde milímetros até quilômetros, e diâmetros entre 2 ? m e 3 mm. As fibras são recobertas por colágeno e formam tecidos vítreos, Os tecidos formam artigos com várias aplicações médicas.



COMPOSIÇÃO VÍTREA, FIBRAS E TECIDOS VÍTREOS BIOATIVOS E ARTIGOS

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção pertence ao campo das composições vítreas e dos tecidos bioativos que se podem obter a partir dessas composições, mais especificamente, a uma composição para obtenção de tecido vítreo altamente bioativo e a artigos para aplicações médicas e odontológicas fabricados com o tecido vítreo.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

Durante as últimas décadas, pesquisadores e profissionais da saúde vêm buscando um material que possa ser aplicado como um enxerto aloplástico que, além de se integrar aos tecidos que ele pretende substituir, também induza a regeneração do tecido danificado e sejam reabsorvidos na mesma taxa com que o novo tecido é formado, estes materiais são recentemente classificados como biomateriais de terceira geração.

Os materiais cerâmicos vêm se destacando nesse campo de aplicação biológica e têm sido amplamente estudados devido a sua alta biocompatibilidade e propriedades osteocondutivas.

Atualmente, existe uma grande diversidade de materiais vítreos ou cerâmicos bioativos ou biocompatíveis, tais como cerâmicas odontológicas, enxertos ósseos granulados ou em forma de *scaffolds* para substituição óssea, etc. Suas aplicações clínicas incluem reparação de tecidos duros como ossos, dentes e eventualmente, tecidos moles, vide Hench, L. L.; Wilson, J. An Introduction to Bioceramics. Advanced Series in Ceramics. Singapore: World Scientific Publishing Publishing Co. Pte. Ltd., 1993.

Dentre os materiais mais comumente utilizados para as aplicações citadas, os vidros bioativos têm se tornado cada vez mais requisitados,

pois possuem maior bioatividade e, portanto, são vantajosos quando comparados a outros materiais aplicados como enxertos sintéticos (também conhecidos como enxertos aloplásticos).

Estes vidros fazem parte de uma classe de biomateriais baseados em compostos vítreos de silicatos, conforme o artigo por Cerruti, M. G.; et al.,. An analytical model for the dissolution of different particle size samples of Bioglass in TRIS-buffered solution. *Biomaterials*, v. 26, p. 4903-4911, 2005, que possuem excelentes propriedades osteocondutivas e bioativas, vide a respeito o artigo por Oonishi et al., Particulate bioglass compared with hydroxyapatite as a bone graft substitute. *Clin Orthop Relat Res*, p. 316-325, 1997. Eles foram desenvolvidos por Hench, L. L. e colaboradores no início da década de 1970, conforme citação acima e, desde então, o comportamento desses materiais e diversas possíveis composições bioativas vem sendo estudados.

No entanto, para aplicações *in vivo*, este material tem se limitado a pequenas peças monolíticas, à forma particulada ou *scaffolds* rígidos, o que impossibilita sua utilização em todos os casos clínicos, já que a escolha do enxerto ósseo a ser utilizado depende de muitos fatores como tamanho do defeito, número de paredes circundantes, etc. Isto acontece, pois a vasta maioria das composições vítreas bioativas desenvolvidas até então têm uma altíssima tendência à cristalização e com isso, um processamento que utilize tratamentos térmicos é inviável. Portanto, o desenvolvimento de novas composições vítreas que são capazes de passar por taxas de aquecimento/resfriamento sem perderem sua característica vítrea e suas propriedades bioativas é extremamente recente e importante.

Com estes diferentes processamentos é possível a obtenção de fibras, que podem dar origem a malhas, tecidos, *scaffolds* ou curativos

bioativos. E isso representa um avanço bastante promissor para os materiais aloplásticos, pois alarga ainda mais o espectro de utilização dos vidros bioativos e possibilita seu uso em casos que necessitem de um ou mais tipos de material osteocondutor e/ou osteoindutor.

5 O desenvolvimento de fibras e tecidos a partir deste tipo de biomaterial possibilitaria a criação de enxertos extremamente reativos com os fluidos corpóreos, de mais fácil manipulação, ajuste à loja óssea e de boas propriedades mecânicas.

10 Os vidros bioativos podem encontrar um campo de aplicação bastante vasto quando apresentados como fibras, malhas e tecidos. Este tipo de conformação poderia ter seu uso principal como enxerto sintético (aloplástico) com o intuito de atuar como um guia para a neoformação dos tecidos moles e/ou duros.

15 Na odontologia, por exemplo, estes tecidos de fibra vítrea podem ser utilizados como reforços em cirurgias periodontais, procedimentos cirúrgicos de aumento do volume ósseo do rebordo alveolar para cirurgias periodontais, procedimentos cirúrgicos de aumento do volume ósseo do rebordo alveolar para possibilitar a reabilitação com implantes, cirurgias dos seios maxilares etc.; e na medicina estes tecidos poderiam
20 ser utilizados em cirurgias ortopédicas em geral, fraturas, deformidades craniofaciais e na regeneração de tecidos moles em geral.

Os tecidos e malhas de fibra de vidro bioativo também poderiam vir a substituir as malhas de titânio (Figura 1), que vêm sendo bastante utilizadas atualmente em cirurgias de fraturas que envolvem assoalho orbitário (fraturas na região ocular, tipo *blow-out*), vide Pinto, J. G. S. et al. Enxerto autógeno x biomateriais no tratamento de fraturas e deformidades faciais – uma revisão de conceitos atuais. RFO, v. 12, p. 79-84, 2007. e também em associação a enxertos ósseos autógenos ou alógenos particulados para a manutenção e estabilização dos mesmos

no local desejado, como citado em Cortez, A. L. V et al., Reconstrução de Maxila Atrófica utilizando Osso Autogêneo e Malha de Titânio para Posterior Reabilitação com Implantes– Caso Clínico. Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial, v. 45, p. 163-167, 2004.

Outros campos de aplicação recentemente descobertos para fibras bioativas são: sua utilização em feridas e ulcerações dermatológicas, como úlceras varicosas e/ou lesões de pele devido a doenças crônicas, como a diabetes, que demoram a cicatrizar ou até mesmo não conseguem sua regeneração sozinhas.

Entretanto, a grande maioria das composições de vidros bioativos até agora desenvolvida apresenta alta tendência à cristalização e faixa de trabalho bastante estreita, vide a patente U.S. 6.054.400, uma vez que normalmente possui grandes quantidades de alcalinos e alcalinos terrosos (R). Estes elementos são considerados modificadores de rede, pois criam oxigênios não-ponteantes (-Si-O-R) e unidades estruturais menores; isto deixa as composições vítreas mais susceptíveis à cristalização, já que a energia provinda do aquecimento durante os processos de manufatura da fibra já é suficiente para causar o rompimento das ligações químicas, que são mais fracas do que as ligações ponteantes de Si-O-Si, possibilitando assim, o rearranjo dos átomos e conseqüente devitrificação, vide Arstila, H. et al. Factors affecting crystallization of bioactive glasses. Journal of the European Ceramic Society, v. 27, p. 1543-1546, 2007.

Outro comportamento deste tipo de formulação vítrea, que tende a dificultar a obtenção de fibras, é seu comportamento viscoso caracterizado pela rápida mudança com pequenas variações de temperatura, isto é, esses vidros formam fundidos “frágeis”, conforme citado no artigo de Arstila, H. et al., acima.

Portanto, estes materiais geralmente não podem ser manufaturados por meio dos métodos convencionais, como o processo de *downdrawing*, e por este motivo, as fibras obtidas com composições vítreas bioativas tradicionais são atualmente conformadas, na maioria dos casos, pelo processo de *melt spinning*. Contudo, esta técnica somente é capaz de produzir pequenas fibras ou amostras em forma de fita bastante finas, vide /Melt_spinning;<<http://en.wikipedia.org/wiki> >.

As composições vítreas mais conhecidas pela obtenção de fibras por este processo são: o vidro 13-93 e o 9-93, e isto é possível, pois ambas as formulações possuem uma quantidade significativamente maior de sílica em relação às composições vítreas bioativas tradicionais, sendo de 53%-p e 54%-p, respectivamente; enquanto o Bioglass® 45S5 possui aproximadamente 45%-p, conforme citado nos artigos por Pirhonen, E. et al. Manufacturing, Mechanical Characterization, and In Vitro Performance of Bioactive Glass 13-93 Fibers. Wiley InterScience, 2005. DOI: 10.1002/jbm.b.30429 e Pirhonen, E, et al. Mechanical Properties of Bioactive Glass 9-93 Fibres. Acta Biomaterialia, v. 2, p. 103-107, 2006.

Isto representa um grande ganho de estabilidade frente ao fenômeno de cristalização, já que a sílica é considerada um formador de vidro. No entanto, essa maior faixa de trabalho do vidro bioativo 13-93 que permite a obtenção de fibras, leva-o a ter uma cinética das reações superficiais mais lentas que o vidro Bioglass 45S5. Este vidro demora aproximadamente sete dias em solução de SBF-K9 para que a camada de hidroxicarbonatoapatita (HCA) se forme, enquanto que para o Bioglass® isto acontece em apenas de 6 a 8 horas, vide o livro por Pirhonen, E. et al. Manufacturing, Mechanical Characterization, and In Vitro Performance of Bioactive Glass 13-93 Fibers. Wiley InterScience, 2005. DOI: 10.1002/jbm.b.30429 e Hench, L. L. Bioceramics: From

Concept to Clinic. Journal of the American Ceramic Society, v. 74, p. 1487-1510, 1991.

Outro processo de conformação de fibras que vem sendo estudado é o *eletrospinning*. Esta técnica necessita da utilização do processo de sol-gel para obtenção do material vítreo e, portanto, é muito mais dispendiosa do que a técnica de *downdrawing*, além de ser utilizada preferencialmente para obtenção de fibras submicrométricas para conformação de *scaffolds* porosos, vide Lu, H. et al. Electrospun submicron bioactive glass fibers for bone tissue scaffold. J Mater Sci: Mater Med, v. 20, p. 793-798, 2009 e Hong, Y. et al. Fabrication and Drug Delivery of Ultrathin Mesoporous Bioactive Glass Hollow Fibers. Adv. Funct. Mater., v. 20, p. 1503–1510, 2010. Portanto, a produção de fibras por meio do método de *downdrawing* traz vantagens como a produção de fibras contínuas de variados e controlados diâmetros e ser menos onerosa que as técnicas acima citadas.

Com relação à interação e resposta celular, uma grande variedade de células pode ser cultivada sobre fibras ou sobre mantas, pois suas estruturas abertas facilitam o crescimento do tecido orgânico desejado e melhoram o processo de difusão de nutrientes e excretas provenientes destas células, Clupper, D. C. et al. Bioactive Evaluation of 45S5 bioactive glass fibres and Preliminary Study of Human Osteoblast Attachment. J. Mat Science: Materials in Medicine, v. 15, p. 803-808, 2004, o que possibilita uma cura rápida às injúrias e defeitos ósseos.

No estudo de Clupper, D.C. *et al.* foi observada uma rápida interação entre células ósseas (osteoblastos) e a superfície das fibras puxadas à mão do vidro 45S5; após quinze minutos as células já haviam aderido ao material, e seu número crescia com o passar do tempo.

Brown, R. F. et al. Growth and differentiation of osteoblastic cells on 13-93 bioactive glass fibers and scaffolds. **Acta Biomaterialia**, v. 4, p.

387–396, 2008 comprovaram que *scaffolds* obtidos por meio de fibras do vidro 13-93 combinaram propriedades que melhoram a deposição, ligação, diferenciação e crescimento de osteoblastos no material.

5 Moimas L. et al. Rabbit pilot study on the resorbability of three-dimensional bioactive glass fibre scaffolds. *Acta Biomaterialia*, v. 2, p. 191–199, 2006 verificaram, em um estudo preliminar, que *scaffolds* feitos de fibras obtidas por *melt spinning*, quando implantados em defeitos fabricados em ossos de coelho mostraram sua total reabsorção em 6 meses e obtiveram bons resultados quanto à reparação e remodelação do defeito ósseo.

10 Quanto às propriedades mecânicas das fibras, Clupper, D.C. et al. demonstraram que a resistência à tração de fibras do vidro 45S5 com diâmetro médio de 79 μm foi de 340 ± 140 MPa, o que é compatível com outros estudos, como o de De Diego L. et al., Tensile Properties of Bioactive Fibers for Tissue Engineering Applications. *J. Biomed. Mater. Res.*, v. 53, p. 199, 2000, que encontrou uma resistência de 200 e 150 MPa para fibras do 45S5 de 200 e 300 μm , respectivamente. Esses estudos indicam que a resistência da fibra é função do seu diâmetro, e, portanto, quanto mais fina a fibra, mais resistente ela será.

20 Deste modo, o uso de formulações vítreas que combinem propriedades como: uma rápida interação com os fluidos corpóreos, isto é, uma alta bioatividade, e mais estabilidade vítrea, com larga faixa de trabalho, viabilizam a obtenção de fibras pelo processo de *downdrawing*.

25 O processo de *downdrawing* (puxamento) é largamente utilizado para produção de fibras de vidro em escala industrial, porém para as composições vítreas bioativas existentes até o momento este tipo de processamento não é viável, já que a baixa estabilidade vítrea e a alta taxa de cristalização descontrolada apresentada por estes biomateriais geram uma degradação de suas propriedades mecânicas e bioativas

fazendo com que as fibras se rompam rapidamente, dificultando ou até impossibilitando a obtenção de fibras contínuas.

Portanto, atualmente para obtenção de fibras de composições bioativas são necessários processos muito mais onerosos e complexos como *melt spinning*, *eletrospinning* e *laserspining*. Sendo que nestes processos há somente a obtenção de pequenos pedaços de fibras, ou seja, elas não são fibras contínuas como as obtidas por *downdrawing*.

A falta de perspectiva e o alto custo atrelado a estas outras técnicas limitam a utilização clínica destes biomateriais em pó e particulados, portando o desenvolvimento de uma nova formulação vítrea que possibilitasse a manufatura de fibras contínuas e, em seguida, a obtenção de tecidos altamente bioativos é bastante inovador.

Por outro lado, as composições desenvolvidas até o momento só permitem a fabricação de dispositivos que não necessitem de um tratamento térmico posterior, pois a energia térmica provinda destas etapas já é suficiente para que o vidro tenha seus átomos rearranjados na forma de cristais, portanto, a indústria de vidros bioativos se limita à fabricação de pós e granulados.

A literatura de patentes também apresenta documentos pertinentes ao estudo de vidros bioativos.

Assim, a US 6.517.857B2 descreve uma malha de fibras de vidros bioativos obtida a partir de duas composições vítreas diferentes, uma de maior bioatividade e outra com menor bioatividade. A faixa de composição principal informada é de 6%-p de Na_2O , 12%-p de K_2O , 5%-p de MgO , 20%-p de CaO , 4%-p de P_2O_5 e 53%-p de SiO_2 para a composição vítrea mais bioativa e de 6%-p de Na_2O , 12%-p de K_2O , 5%-p de MgO , 15%-p de CaO , 4%-p de P_2O_5 e 58%-p de SiO_2 para composição menos bioativa.

A composição geral da patente US 6.517.857B2 é informada na tabela a seguir:

TABELA

Elemento	%-peso
SiO ₂	53-60
Na ₂ O	0-34
K ₂ O	1-20
MgO	0-5
CaO	5-25
B ₂ O ₃	0-4
P ₂ O ₅	0,5-6

5 Posteriormente, as fibras obtidas recebem um tratamento superficial para deixá-las mais reativas. Nesta patente não é especificado o método utilizado de obtenção dessas fibras bioativas; simplesmente é citado que as fibras se obtiveram "*per se*". O tecido obtido tem suas fibras não cosidas, sendo pequenos ou maiores pedaços de fibras que
10 sofrem processo de spray para formarem o tecido e as fibras neste tecido possuem diferentes diâmetros.

Já no presente pedido há apenas uma composição vítrea altamente bioativa - que difere das composições utilizadas na patente acima citada - e por esta característica não necessita de qualquer
15 tratamento superficial para deixar as fibras mais reativas, o que diminui etapas de processamento, reduzindo custos e tempo de manufatura. O método com que nosso estudo obtém as fibras bioativas, o *downdrawing*, é o método menos oneroso e de mais simples processamento, levando então à fácil manufatura do presente tecido vítreo altamente bioativo.

20 Outras diferenças residem na composição, conforme será visto a seguir no presente relatório.

A fibra obtida pelo método utilizado no presente pedido é contínua e não em pedaços, podendo ter de milímetros a quilômetros de

comprimento sendo que não é necessário, portanto, utilizar mais uma técnica para fazer o tecido (como é utilizado o spray na patente acima citada), com a própria máquina de *downdrawing* é possível obter um tecido não-cosido com orientação ou não das fibras e porosidade controlada podendo também ser o diâmetro das fibras previamente determinado, possibilitando a escolha de apenas um diâmetro fixo em todo o tecido ou de diferentes diâmetros de fibras.

A patente US 6.743.513B2 trata da utilização de camadas de vidros bioativos e polímeros para reforço mecânico de materiais metálicos dúcteis.

O documento de patente brasileiro publicado BR0605628A refere-se à produção de uma matriz cerâmica rígida, porosa e bioativa composta por alumina, hidroxiapatita e biovidro.

O documento de patente brasileiro publicado BR0900608A2 trata da utilização de biovidro genérico, tendo este a mesma composição do 45S5, e sua versão cristalizada, utilizando NaPO_3 como fonte exclusiva de fósforo, portanto, bastante diferente do objeto do presente pedido.

O documento de patente brasileiro publicado BR0711988-7 refere-se a uma composição vítrea para revestimento de implantes.

A publicação internacional WO1995014127A1 relata um compósito que possui em sua composição fibras de vidro bioativo ou fibras cerâmicas intercaladas com fibras estruturais como fibras de carbono em uma matriz polimérica. Este compósito tem aplicação em recobrimento de implantes ortopédicos. A composição das fibras de vidro bioativo difere da composição objeto do presente pedido, assim como o método de obtenção das fibras (spinning) e sua aplicação.

E a publicação internacional WO1996021628A1 trata de um vidro bioativo com a mesma faixa apresentada pela patente US 6.517.857B2, isto é: SiO_2 53 - 60 p.%; Na_2O 0 - 34 p.%; K_2O 1 - 20 p.%; MgO 0 - 5

p.%; CaO 5 - 25 p.%; B₂O₃ 0 - 4 p.%; P₂O₅ 0.5 - 6 p.%, portanto diferente em composição e em aplicação do material objeto das pesquisas da Requerente que levaram ao presente pedido.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

- 5 De modo amplo, a composição da presente invenção é conforme a Tabela abaixo:

TABELA 1

Elemento	Quantidade em %-peso
SiO ₂	43-52
Na ₂ O	4-9,5
K ₂ O	20,5-32
MgO	0,5-2,5
CaO	15-20
Au	0,1-3,5
Ag	0,1-3,5
B ₂ O ₃	1,5-4
P ₂ O ₅	1-6
ZnO	0,1-3,5
SrO	0,1-3,5

A composição da Tabela 1 é processada por *downdrawing*,
10 produzindo fibras vítreas e tecido vítreo.

O tecido vítreo permite a obtenção de artigos para utilidades variadas na área médica e odontológica.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A FIGURA 1 anexa é uma foto que mostra a) Malha de Titânio
15 conformada para o preenchimento de defeito ósseo orbitário ou uso odontológico; e b) Malha de titânio em uso em procedimento cirúrgico odontológico.

A FIGURA 2 anexa é um gráfico obtido por meio do ensaio de DSC
20 com amostras monolíticas (de aproximadamente 20 mg) para formulações de Bioglass 45S5 (curva 1, controle), e BAGF (curva 2, invenção).

A FIGURA 3 anexa é um gráfico obtido por FTIR com os espectros de infravermelho dos testes de bioatividade para vidro de formulação BAGF nos períodos de 4 a 16 horas (FIGURA 3A) e de 24 a 168 horas (FIGURA 3B).

5 A FIGURA 4 anexa é uma fotografia de Tecido de fibra de vidro bioativo obtida por *downdrawing* da composição da invenção.

A FIGURA 5 anexa é um difratograma de raios X da amostra em forma de pó da formulação BAGF utilizando-se o tratamento térmico para crescimento dos cristais a 700°C por 120 minutos.

10 A FIGURA 6 anexa são imagens obtidas por meio do ensaio de Microscopia de Aquecimento para amostras monolíticas da composição BAGF. As temperaturas são: Sinterização – 708°C; Amolecimento – 712°C; Esfera – 722°C; Meia Esfera – 820°C e Fusão – 859°C.

A FIGURA 7 anexa são imagens obtidas por meio do ensaio de
15 Microscopia de Aquecimento para amostras em pó das composições BAGF e Bioglass 45S5. Pó com faixa granulométrica entre 25-75µ. a) BAGF com temperaturas são: Sinterização – 575°C; Amolecimento – 576°C; Esfera – 709°C; Meia Esfera – 802°C e Fusão – 838°C b) Bioglass 45S5 o qual não apresenta estas etapas pois o pó não
20 consegue ser sinterizado devido à cristalização.

A FIGURA 8 anexa é um gráfico da viscosidade em Poise em relação a temperatura para amostras dos vidros BAGF, 13-93 e 45S5.

A FIGURA 9 anexa é um gráfico de barras mostrando um ensaio de viabilidade celular (MTT) de osteoblastos UMR 106 nos períodos de 1,
25 3 e 5 dias (dados sem diferença estatística).

A FIGURA 10 anexa mostra as Micrografias correspondentes ao ensaio de viabilidade celular (MTT) de osteoblastos UMR 106 nos períodos de 1, 3 e 5 dias.

A FIGURA 11 anexa é uma fotografia do ensaio com a cepa

Staphylococcus aureus, imagem referente à primeira diluição A) Controle (apenas vidro de janela) e B) Tecido bioativo.

A FIGURA 12 anexa mostra em um gráfico de barras da proliferação celular de fibroblastos nas diferentes diluições do extrato obtido por meio da submersão do tecido bioativo em meio DMEM (100%, 50%, 25% e 12.5%), sendo (#) $p \leq 0.05$ versus CG, (\neq) $p \leq 0.05$ versus CG, e (*) $p \leq 0.05$ versus 50%, 25%, e 12.5%.

A FIGURA 13 anexa mostra em um gráfico de barras da proliferação celular de osteoblastos nas diferentes diluições do extrato obtido por meio da submersão do tecido bioativo em meio DMEM (100%, 50%, 25% and 12.5%), sendo (#) $p \leq 0.05$ versus CG, (*) $p \leq 0.05$ versus 12.5%, (a) $p \leq 0.05$ versus CG, (\neq) $p \leq 0.05$ versus 25% e 12.5%, (b) $p \leq 0.05$ versus CG, (†) $p \leq 0.05$ versus 50%, 25% e 12.5%, e (**) $p \leq 0.05$ versus 25% e 12.5%.

A FIGURA 14 anexa mostra cortes histológicos do implante subcutâneo corados com Hematoxilina-Eosina pelos períodos experimentais de 15 (A-B), 30 (C-D), e 60 dias (E-F). Barras de escala representam 1 mm para a magnificação de 10x. Células Inflamatórias (IN), Tecido de Granulação (G), Fibras de vidro bioativas (S), Cápsula Fibrosa (F), e Células Gigantes Multinucleadas. Barras de escala representam 100 μ m para a magnificação de 100x.

A FIGURA 15 anexa mostra a análise histológica da lesão tibial nos períodos de 15 (A), 30 (B) e 60 dias (C). Barras de escala representam 1 mm para a magnificação de 10x. Material: scaffold preparado a partir de fibras obtidas por downdrawing. As fibras foram implantadas em defeitos de 3 mm nas tíbias de ratos.

A FIGURA 16 anexa mostra cortes histológicos da lesão tibial corados com Hematoxilina-Eosina para os grupos GC (grupo controle) e BG (grupo tratado com o biomaterial da invenção) pelos períodos

experimentais de 15 (A-B), 30 (C-D), e 60 dias (E-F). Células Inflamatórias (IN), Tecido de Granulação (G), Fibras de vidro bioativas (S), Cápsula Fibrosa (F), Células Gigantes Multinucleadas, Neoformação óssea (B) e Borda da lesão (D). Barras de escala representam 100 µm para a
5 magnificação de 100x.

Na FIGURA 17 anexa tem-se uma imagem obtida durante o procedimento cirúrgico para implantação do material da invenção em um defeito de 6mm na calota craniana de ratos Wistar.

Na FIGURA 18 anexa mostra os resultados obtidos por meio de
10 cortes histológicos corados com Hematoxilina-Eosina para os grupos controle (a) e tratados com BAGF (b) por 2, 4, 8 e 16 semanas.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A partir de uma composição vítrea altamente bioativa são obtidas fibras bioativas contínuas de diâmetro controlado pelo processo de
15 *downdrawing*, assim como a manufatura das fibras em um tecido altamente bioativo, não cosido, com fibras orientadas e apresentando uma certa porosidade.

A composição vítrea bioativa objeto do presente pedido permite a obtenção não somente de fibras, mas também de diferentes formas de
20 apresentação como estruturas 3D, *scaffolds* (estruturas rígidas altamente porosas), malhas, tecidos e similares.

Um aspecto da invenção é a composição vítrea conforme a Tabela 1 a seguir.

TABELA 1

Elemento	Quantidade em %-mol	Quantidade em %-peso
SiO ₂	46-52	43-52
Na ₂ O	5-10	4-9,5
K ₂ O	15-32	20,5-32
MgO	0,5-2,5	0,5-2,5
CaO	15-20	15-20
Au	0,1-3,5	0,1-3,5
Ag	0,1-3,5	0,1-3,5
B ₂ O ₃	1,5-4	1,5-4
P ₂ O ₅	1,5-3	1-6
ZnO	0,1-3,5	0,1-3,5
SrO	0,1-3,5	0,1-3,5

Um outro aspecto da invenção compreende as fibras obtidas a partir da dita composição por *downdrawing*.

5 Ainda um outro aspecto são os artigos obtidos a partir das fibras, incluindo tecidos e scaffolds fibrosos, e artigos obtidos a partir de particulados, como estruturas 3D obtidas por impressão 3D, scaffolds e artigos diversos com aplicação na área médica e odontológica.

O uso de formulações vítreas que combinem propriedades como:
 10 uma rápida interação com os fluidos corpóreos, isto é, uma alta bioatividade, e mais estabilidade vítrea, possuindo uma larga faixa de trabalho, viabiliza a obtenção de fibras pelo processo de *downdrawing*.

A composição proposta na presente invenção confere ao vidro elevada reatividade e baixa durabilidade química, como é esperado para
 15 um vidro altamente bioativo. Sua maior estabilidade vítrea permite que o vidro seja manipulado e que passe por tratamentos térmicos e/ou sinterização sem apresentar uma cristalização descontrolada, permitindo, portanto, que processos simples, mas que exijam baixa tendência de cristalização, sejam utilizados.

20 Para manter o tecido vítreo com suas fibras orientadas é utilizado

um coating bioreabsorvível. Este coating pode ser feito de diversos polímeros bioreabsorvíveis, porém preferencialmente de uma camada de colágeno tipo I bastante fina que cobre a superfície das fibras, dando suporte ao tecido vítreo e também o protege contra a reação com a
5 umidade do ar.

O colágeno tipo I é a proteína mais abundante do corpo humano, estando presente nos tecidos conjuntivo, pele, tendões, ossos, cartilagem fibrosa e etc. Além do que, é um composto vastamente conhecido por auxiliar inicialmente nos processos de regeneração
10 tecidual.

A formulação da invenção demonstra resultados ótimos em relação à estabilidade, quando ensaiada por meio da técnica de Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) e não apresenta picos evidentes de cristalização quando comparada à formulação 45S5, como pode ser
15 observado na Figura 2.

Apresenta também ótimas propriedades bioativas quando analisada em ensaio *in vitro* utilizando-se a solução SBF-K9, formando a camada de hidroxiapatita (HCA) em apenas 12 horas. A Figura 3A e 3B mostra as curvas obtidas pelo ensaio de FTIR (Espectroscopia de
20 Infravermelho por Transformada de Fourier) evidenciando a formação de HCA após somente 12 horas de ensaio em solução para pastilhas do biovidro BAGF. O ensaio foi conduzido de 4 a 168 horas de exposição do vidro BAGF à solução.

A partir desta composição também foi possível obter fibras por
25 *downdrawing* e também um tecido vítreo, como ilustrado na Figura 4.

A fibra obtida pelo método da invenção é contínua e não em pedaços, de comprimento desde milímetros a quilômetros, obtida em uma etapa, isto é, dispensando a utilização de técnicas adicionais para obter o tecido (tal como o spray na patente acima citada), já que com a

própria máquina de *downdrawing* é possível obter um tecido não-cosido com orientação ou não das fibras e porosidade controlada.

Os artigos manufaturados a partir das fibras obtidas por *downdrawing* podem ter de 5 a 90% de porosidade dependendo do arranjo das fibras e se há ou não o uso de polímeros bioreabsorvíveis.

Além disso, é possível determinar previamente o diâmetro das fibras, com possibilidade de escolher se apenas um diâmetro fixo será utilizado em todo o tecido ou alternativamente diferentes diâmetros.

A partir do processo de *downdrawing* é possível obter fibras de variados diâmetros dependendo da velocidade de rotação do tambor coletor. Os diâmetros obtidos variam entre 2 μm a 3 mm.

A técnica de *downdrawing* ou puxamento é bastante consolidada e conhecida pela obtenção de fibras de vidro em escala industrial de forma simples e pouco onerosa. Conforme esta técnica, o vidro em alta temperatura e viscosidade ajustada passa por orifícios localizados no fundo de cadinhos ou dispositivos de platina, formando assim filamentos que são rapidamente resfriados, obtendo a forma de fibras.

A partir da composição informada na Tabela 1, apta ao processo de obtenção de fibras, são efetuados ensaios com a máquina de *downdrawing*. Com o auxílio da técnica de Difração de raios X são obtidas informações sobre os cristais eventualmente formados durante a utilização da máquina, o diâmetro médio das fibras e também se estabelecem parâmetros de processamento como taxa de aquecimento, viscosidade do vidro e velocidade de puxamento.

A Figura 5 mostra o ensaio de Difração de raios X, a partir de uma amostra cristalizada do vidro bioativo da invenção. Uma amostra de vidro BAGF saída da máquina de *downdrawing* (após 7 horas de processamento) foi tratada em mufla à temperatura de 700°C por 120 minutos para crescimento e identificação dos cristais que eventualmente

se formam durante o processamento. Porém, deve-se lembrar que o mesmo é feito de forma que este tipo de acontecimento seja evitado, já que isto dificultaria a obtenção de fibras pelo processo de downdrawing. Apesar da grande quantidade de material amorfo ainda presente na amostra, foi detectado o cristal KCaPO_4 .

Outro ensaio realizado que evidencia a estabilidade vítrea da composição da invenção é a técnica de microscopia de aquecimento (Figuras 6 e 7), com a qual foi possível observar que durante todo o ciclo de aquecimento/resfriamento não houve formação de cristais e o material continuou vítreo, o que não ocorreu para o Bioglass 45S5, já que este não apresentou sinterização devido ao processo de cristalização.

A Figura 8 é um gráfico da curva de viscosidade para o vidro bioativo da invenção e para os vidros bioativos 13-93 e 45S5. Neste gráfico é possível observar novamente que a obtenção de dados de viscosidade para o vidro Bioglass 45S5 é inviável em temperaturas menores que 1200°C devido ao processo de cristalização que ocorre rapidamente no mesmo. Já o vidro 13-93 apresenta-se mais viscoso que o BAGF e isto se deve à maior quantidade de sílica em sua formulação porém, também se apresentou inviável a obtenção de pontos a partir de 1100°C devido ao início do processo de cristalização. Por meio deste gráfico é possível a delimitação das temperaturas de trabalho para o vidro BAGF da invenção.

No decorrer das pesquisas que levaram ao desenvolvimento do presente pedido foram pesquisados vários métodos de aplicação de um coating polimérico bioreabsorvível. O coating selecionado foi o colágeno tipo I, pois além de possuir as propriedades necessárias ao coating este tecido de fibras vítreas também participa de várias etapas do processo de regeneração e cicatrização tecidual.

Para obtenção das fibras bioativas pelo processo de *downdrawing* (ou puxamento) uma quantidade do vidro bioativo, na forma monolítica resultante do processo de fusão da mistura das matérias primas em um forno a 1000-1350°C é aquecida no interior do forno da máquina de *downdrawing* até sua completa fusão, sendo esta temperatura entre 5 1000-1250°C.

Em seguida, a temperatura do forno é reduzida para temperaturas entre 700-950°C para o ajuste da viscosidade do fundido, obtendo-se uma massa vítrea com viscosidade entre $10^{4,0}$ a $10^{2,5}$ Poise. Esta faixa 10 de viscosidade é considerada a ideal para obtenção de fibras em escala industrial, tomando-se o cuidado de manter a temperatura do forno, no mínimo, 20 graus Celsius acima da temperatura *liquidus*.

No decorrer do processo de puxamento, o *coating* selecionado é aplicado simultaneamente, com auxílio de um aplicador. Assim, as fibras 15 são envolvidas pelo polímero e, em seguida, coletadas por um tambor de rotação controlada, possibilitando assim, a determinação e controle do diâmetro das mesmas.

A espessura do *coating* também pode ser controlada sendo esta da escala de nanômetros a milímetros (resultados obtidos até o momento 20 indicam espessuras a partir de 250 nanômetros).

O tecido vítreo é obtido simultaneamente à coleta das fibras de vidro bioativas. O tecido é formado com auxílio de um dispositivo presente na máquina de *downdrawing*.

A espessura do tecido vítreo, assim como o entrelace das fibras 25 podem ser controlados com o auxílio de dispositivos presentes na máquina e variando-se o tempo de coleta das fibras.

São obtidos tecidos vítreos com apenas uma camada de fibras, portanto a partir de $2\mu\text{m}$, até de múltiplas camadas, chegando a centímetros de espessura. A faixa ótima de trabalho para tecidos vítreos

de altíssima flexibilidade e de rápida taxa de degradação é de 0,05mm a 1 mm de espessura.

Em resumo, a espessura do tecido vítreo, o diâmetro da fibra, a espessura do coating podem variar e serem ajustados dependendo da aplicação que se queira para o produto final. Estas, entre outras características do produto vão conferir o controle da taxa de degradação tanto do polímero quanto do vidro bioativo em procedimentos *in vitro* e *in vivo*.

Os tecidos vítreos obtidos foram, até o momento, ensaiados *in vitro* utilizando-se osteoblastos. Foram realizados ensaios de viabilidade celular nos quais o vidro desenvolvido apresentou resultados bastante favoráveis e similares ao biovidro mais tradicional conhecido no mercado, o 45S5. Isto é, o vidro bioativo da invenção permite a adesão e viabilidade de células do tecido ósseo assim como o biovidro *golden standard* 45S5.

Os resultados podem ser observados na Figura 9 e Figura 10.

Propriedades Antibacterianas

Ensaio piloto para verificação da capacidade antibacteriana do novo tecido vítreo foram conduzidos seguindo as orientações presentes na norma JIS 2801:2010. Nestes testes foram utilizadas cepas de *E. coli* e *Staphilococcus aureus*.

O material foi capaz de interagir e eliminar unidades formadoras de colônias viáveis em ambas as cepas em todas as diluições e, portanto, este possui propriedades antibacterianas (Figura 11).

Ensaio de Citotoxicidade

Foram realizados ensaios de citotoxicidade (MTT) com fibroblastos L929 e também osteoblastos OSTEO-1 com tempos experimentais de 24, 72, e 144 horas para diluições obtidas a partir do material submerso em meio de cultura DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium), sendo

100% a solução extraída diretamente do material submerso e as porcentagens apresentadas, diluições provenientes desta solução. Os resultados são ilustrados nas Figuras 12 e Figura 13.

Os ensaios das Figuras 12 e 13 permitem observar um maior nível de proliferação celular tanto para os fibroblastos quanto para os osteoblastos principalmente no grupo de 100%. Indicando uma aceleração no metabolismo celular em relação ao grupo controle e evidenciando a não citotoxicidade do material.

Resultados *In Vivo*

Foram realizados ensaios *in vivo* para avaliação da genotoxicidade, citotoxicidade e averiguação do auxílio na capacidade de regeneração tecidual do biomaterial da invenção.

Ensaio de Genotoxicidade

Foram realizados testes Comet Assay II para fibroblastos e osteoblastos, a partir de amostras implantas subcutâneamente na parte dorsal de ratos Wistar, pelos períodos de 15, 30 e 60 dias.

A partir deste ensaio e da análise histológica foi possível verificar que nenhum dano ao código genético celular foi identificado e que o material proporcionou o crescimento de um tecido organizado sem a presença de cápsula fibrosa. O material mostrou-se também reabsorvível, como pode ser observado na Figura 14.

Para os ensaios de averiguação de auxílio na regeneração óssea foram realizadas lesões de 3 mm de diâmetro nas tíbias de 60 ratos Wistar. Os períodos experimentais selecionados foram de 15, 30 e 60 dias. Os resultados indicam uma reabsorção do material e a neoformação de tecido ósseo na área da lesão, possibilitando até o desaparecimento da borda do defeito ósseo, o que não ocorreu para o grupo controle (onde o defeito não foi preenchido com nenhum material). Esses resultados podem ser verificados nas Figuras 15 e 16.

Também foram realizados ensaios para averiguação da capacidade de auxílio na regeneração óssea em defeitos na calvária de ratos. Foram realizados defeitos ósseos de 6 mm de diâmetro na calota craniana de 48 animais (ratos Wistar). A Figura 17 mostra o procedimento cirúrgico com a implantação das fibras da composição da invenção obtidas por *downdrawing*.

A Figura 18 mostra os resultados obtidos com este estudo. Os animais tratados com o biomaterial da invenção apresentaram a neoformação de um tecido mais organizado, com o crescimento bastante acelerado em relação aos animais do grupo controle (sem o material da invenção) e novamente pode-se verificar a degradação acompanhando o processo de regeneração tecidual, indicando que o material se degrada a uma taxa aproximada da regeneração do tecido.

O tecido desenvolvido permite um grande avanço no campo da engenharia tecidual, já que este biomaterial, em princípio, poderá ser aplicado como enxerto para auxílio do processo de cicatrização e regeneração *in situ* de diferentes tecidos do corpo humano assim como processo de engenharia de tecidos extracorpórea.

Sua aplicação e manipulação também apresentam uma vantagem em relação a outros materiais aloplásticos, pois, por possuir flexibilidade se ajusta a diferentes contornos de fratura, loja óssea ou lesão de variados tecidos.

Outra clara vantagem é que seu uso em procedimento de enxertia também poderá levar à diminuição de passos cirúrgicos já que este material é reabsorvível e, portanto não necessita de remoção posterior, diminuindo assim o desconforto do paciente, risco de contaminação e custo total do procedimento.

Os tecidos vítreos desenvolvidos são classificados como biomateriais de terceira geração e apresentam um variado campo de

aplicação, podendo ser utilizados em regeneração do tecido ósseo, tecido tegumentar (pele) e tecidos moles em geral em procedimentos tanto médicos quanto odontológicos.

Em outras formas de apresentação essa composição vítrea também pode ser utilizada como scaffolds e granulados para regeneração óssea e em forma de pó de diferentes faixas granulométricas pode ser utilizada para remineralização de tecidos dentais pós-erosão química ou clareamento dental.

Abaixo são listadas variadas maneiras de utilização deste novo biomaterial.

- Como pó com faixa granulométrica de 1-10 μ m para remineralização do esmalte dental, após processos erosivos químicos ou mecânicos e também pós-clareamento dental.

- Como pó com faixa granulométrica de 1-25 μ m para obliteração de canalículos dentinários para tratamentos de hipersensibilidade dentinária.

- Como particulados com faixa granulométrica de 60-700 μ m para auxílio de regeneração óssea em procedimentos de enxertia odontológicos para recuperação de doença periodontal.

- Como particulados com faixa granulométrica de 100 μ m -1,5mm para procedimentos de enxertia, em pré-procedimento de implantodontia, para enxertia em procedimentos bucomaxilofaciais e para tratamento de enxertia de condições traumáticas.

- Como tecido vítreo em procedimentos médico ortopédicos, pós-condições traumáticas como fraturas do tecido ósseo.

- Como tecido vítreo em procedimentos médicos e odontológicos que necessitem de malhas, tecidos ou membranas para reabilitação ou contenção de outro material aloplástico, xenógeno ou autógeno.

- Como tecido vítreo ou malha funcionando como uma membrana para guia de regeneração de tecidos duros e/ou moles.

5 - Como tecido vítreo para substituição das malhas de titânio, pois esta necessita ser removida após a consolidação óssea, já o presente tecido é reabsorvível, não necessitando deste segundo passo cirúrgico.

10 - Como tecido vítreo na utilização de "*wound pads*", podendo ser aplicados para regeneração de feridas cutâneas, tanto em pacientes de perfeita saúde, como em pacientes que apresentem um quadro clínico de dificuldade de regeneração da pele devido a alguma enfermidade como diabetes tipo I ou II, osteoporose etc.

- Como tecido vítreo para regeneração e proteção de queimaduras da derme.

- Como tecido vítreo para regeneração de condrócitos, isto é, tecido cartilaginoso.

15 - Como scaffolds manufacturados a partir de um emaranhado de fibras embebido ou não em uma matriz polimérica altamente porosa ou ainda sinterizados a partir do pó, para a regeneração óssea em procedimentos que não exijam suporte de carga, isto é, não exijam alta resistência mecânica do material.

20 - Como tecido em procedimentos ambulatoriais ou cirúrgicos que necessitem de enxertos e/ou curativos com propriedades antimicrobianas.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição vítrea, caracterizada por ser conforme a Tabela

Elemento	Quantidade em %-peso
SiO ₂	43-52
Na ₂ O	4-9,5
K ₂ O	20,5-32
MgO	0,5-2,5
CaO	15-20
Au	0,1-3,5
Ag	0,1-3,5
B ₂ O ₃	1,5-4
P ₂ O ₅	1-6
ZnO	0,1-3,5
SrO	0,1-3,5

2. Composição vítrea de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por a dita composição em ensaios *in vitro* com solução SBF-K9 formar a camada de hidroxiapatita (HCA) em 12 horas.
3. Composição vítrea de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por compreender um pó de distribuição de tamanho de partícula entre 1-10 μ m.
4. Composição vítrea de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por compreender um pó de distribuição de tamanho de partícula entre 1-25 μ m.
5. Fibra vítrea preparada a partir da composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por ser obtida aquecendo entre 1000-1250°C em forno de máquina de *downdrawing* as matérias primas ou o material vítreo previamente obtido, reduzir a temperatura para entre 700-950°C, mantendo a temperatura do dito forno, no mínimo, 20 graus Celsius acima da temperatura *liquidus*, obtendo uma massa vítrea com viscosidade entre 10^{4,0} a 10^{2,5} Poise, e efetuar puxamento, aplicando simultaneamente um *coating* de colágeno I e

coletar as fibras vítreas desejadas por um tambor de rotação controlada.

6. Fibra vítrea de acordo com a reivindicação 5, caracterizada por a espessura do coating ser de pelo menos 250 nanômetros.
- 5 7. Fibra vítrea de acordo com a reivindicação 5, caracterizada por ser contínua.
8. Fibra vítrea de acordo com a reivindicação 7, caracterizada por apresentar comprimento desde milímetros até quilômetros.
9. Fibra vítrea de acordo com a reivindicação 5, caracterizada por apresentar diâmetros entre $2\mu\text{m}$ a 3 mm.
- 10 10. Fibra vítrea de acordo com a reivindicação 5, caracterizada por formar tecidos vítreos.
11. Fibra vítrea de acordo com a reivindicação 5, caracterizada por formar scaffolds.
- 15 12. Tecido Vítreo preparado a partir da fibra vítrea de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por apresentar porosidade entre 5 e 90%.
13. Tecido vítreo de acordo com a reivindicação 12, caracterizado por ter espessura de pelo menos $2\mu\text{m}$ (0,002 mm).
- 20 14. Tecido vítreo de acordo com a reivindicação 13, caracterizado por a espessura do dito tecido estar compreendida entre 0,05mm e 1mm.
15. Artigo preparado a partir da composição vítrea de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por dito artigo ser obtido a partir de um particulado, submetido ou não a processos de sinterização.
- 25 16. Artigo de acordo com a reivindicação 15, caracterizado por ser processado em impressoras 3D.
17. Artigo de acordo com a reivindicação 16, caracterizado por dito artigo ser selecionado dentre peças 3D e scaffolds.

18. Artigo de acordo com as reivindicações 1 e 15, caracterizado por compreender um particulado de distribuição de tamanho de partícula entre $60\mu\text{m}$ - $700\mu\text{m}$.
- 5 19. Artigo de acordo com as reivindicações 1 e 15, caracterizado por compreender um particulado de distribuição de tamanho de partícula entre $100\mu\text{m}$ - $1,5\text{mm}$.
20. Artigo de acordo com a reivindicação 11 e 15, caracterizado por um emaranhado de fibras em uma matriz, polimérica ou não.
- 10 21. Artigo de acordo com a reivindicação 20, caracterizado por compreender scaffolds.
22. Artigo de acordo com as reivindicações 15 a 21, caracterizado por ser empregado em aplicações médicas incluindo arte dentária, fraturas ósseas, regeneração de tecidos duros e moles , enxertos e curativos com propriedades antimicrobianas.

FIG. 1

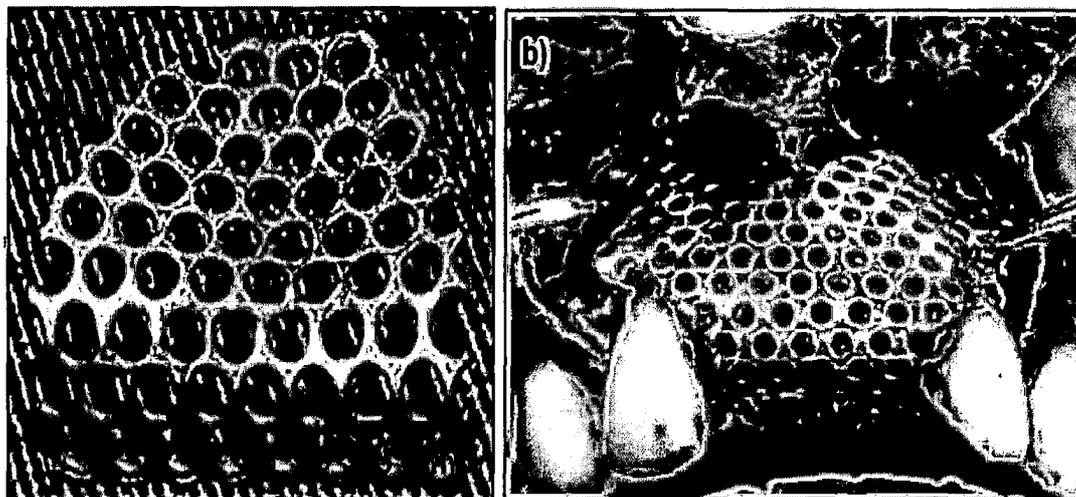


FIG. 2

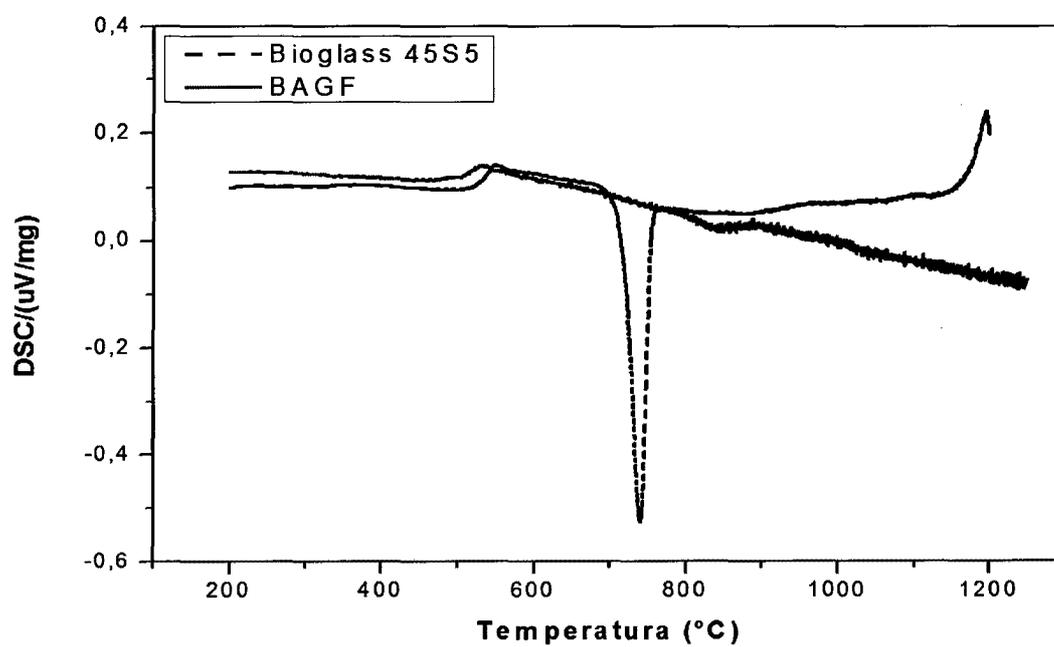


FIG. 3A

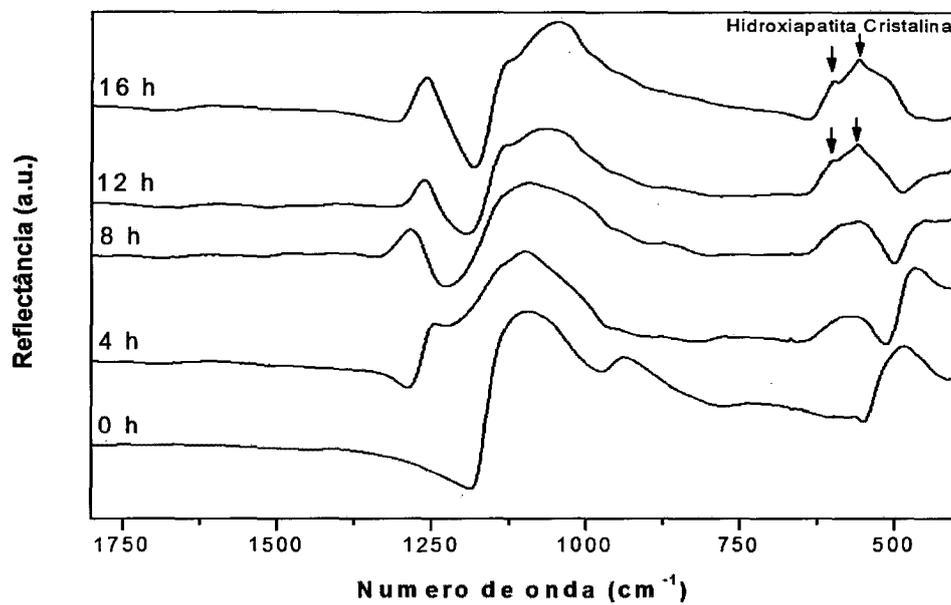


FIG. 3B

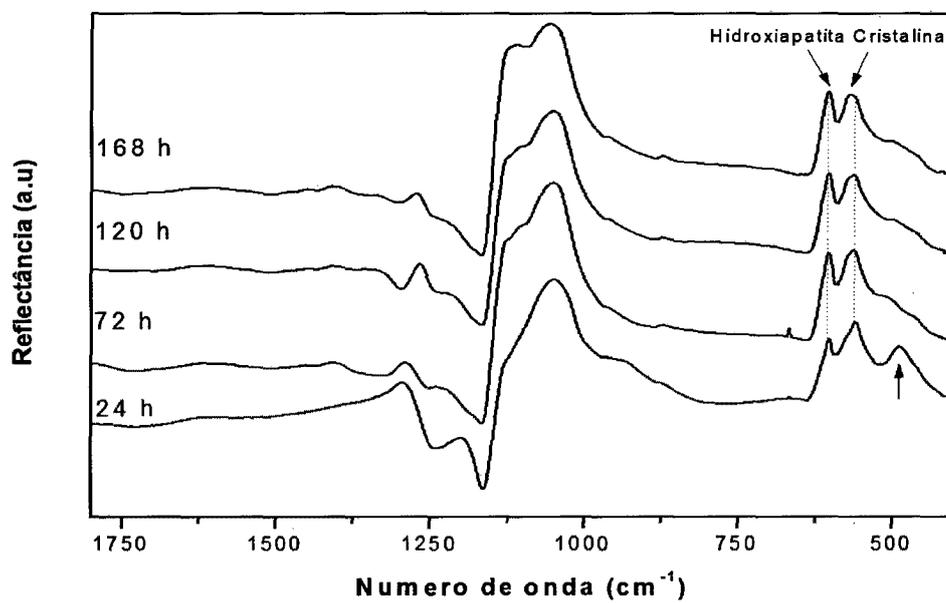


FIG. 4

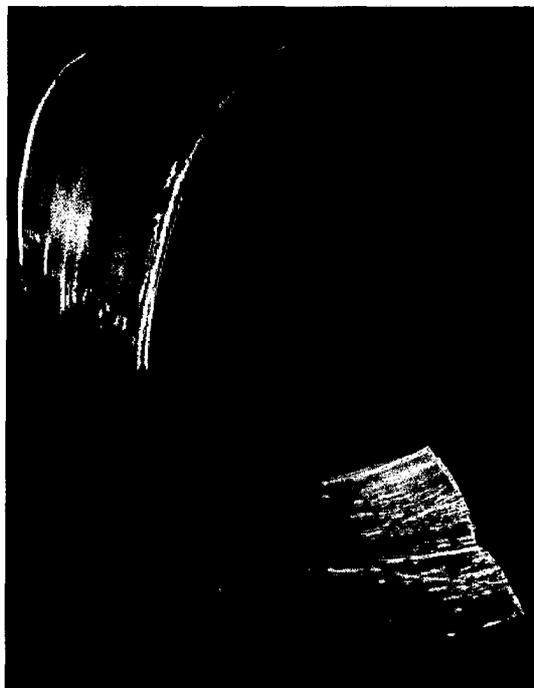


FIG. 5

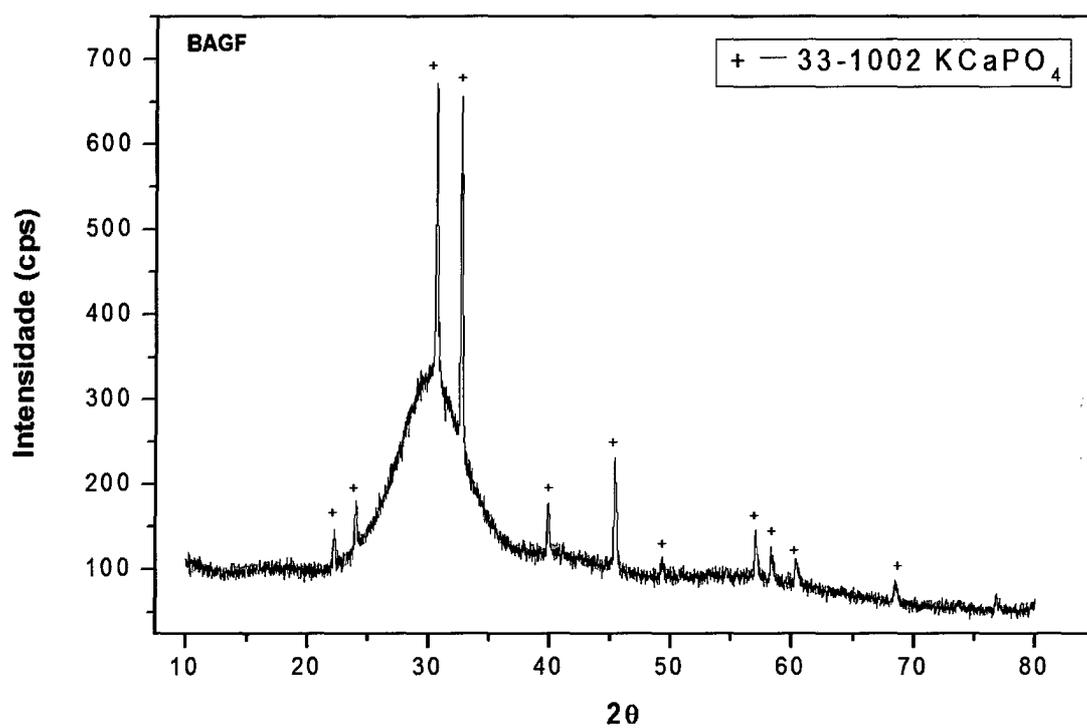


FIG. 6

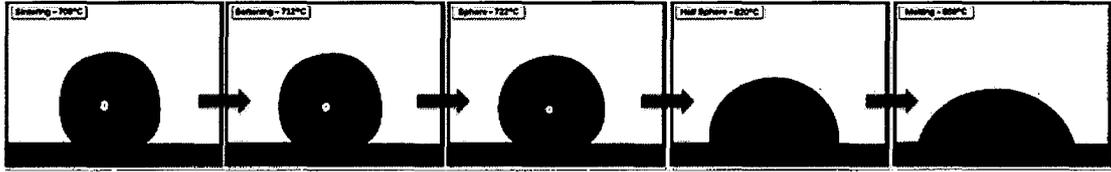


FIG. 7

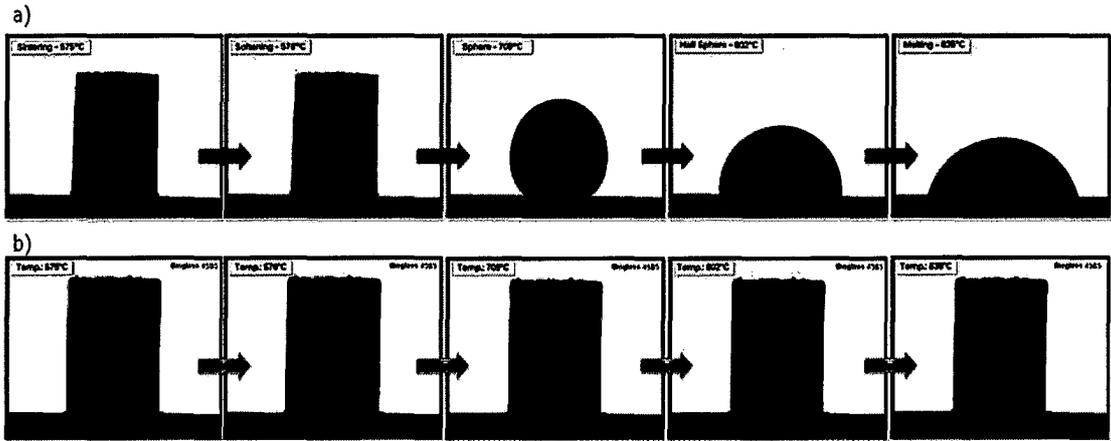


FIG. 8

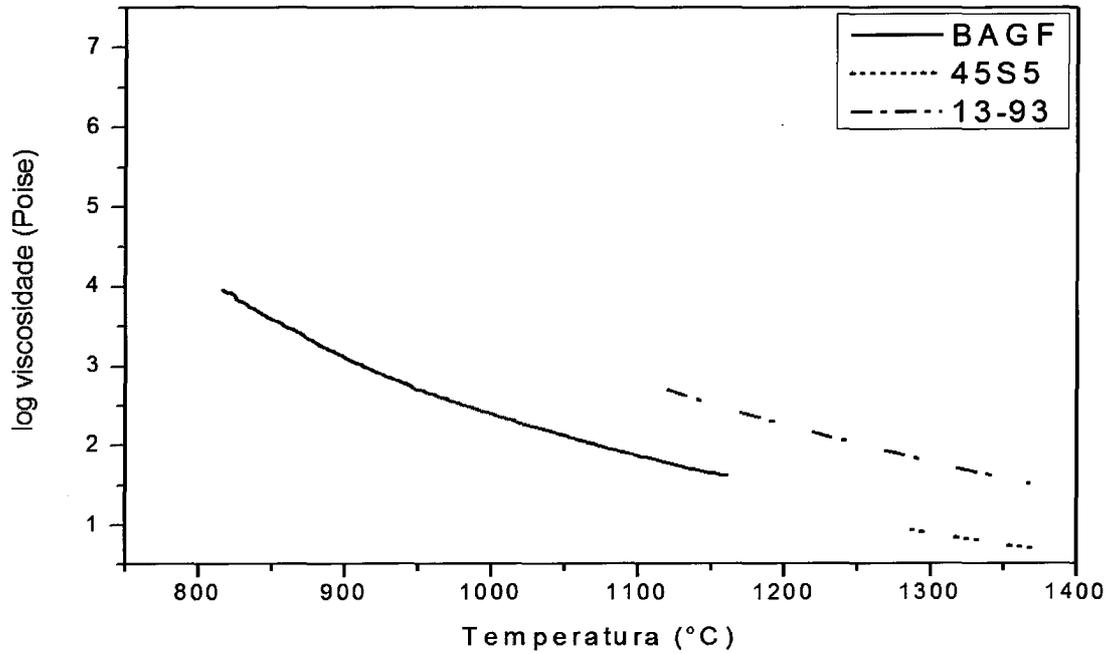


FIG. 9

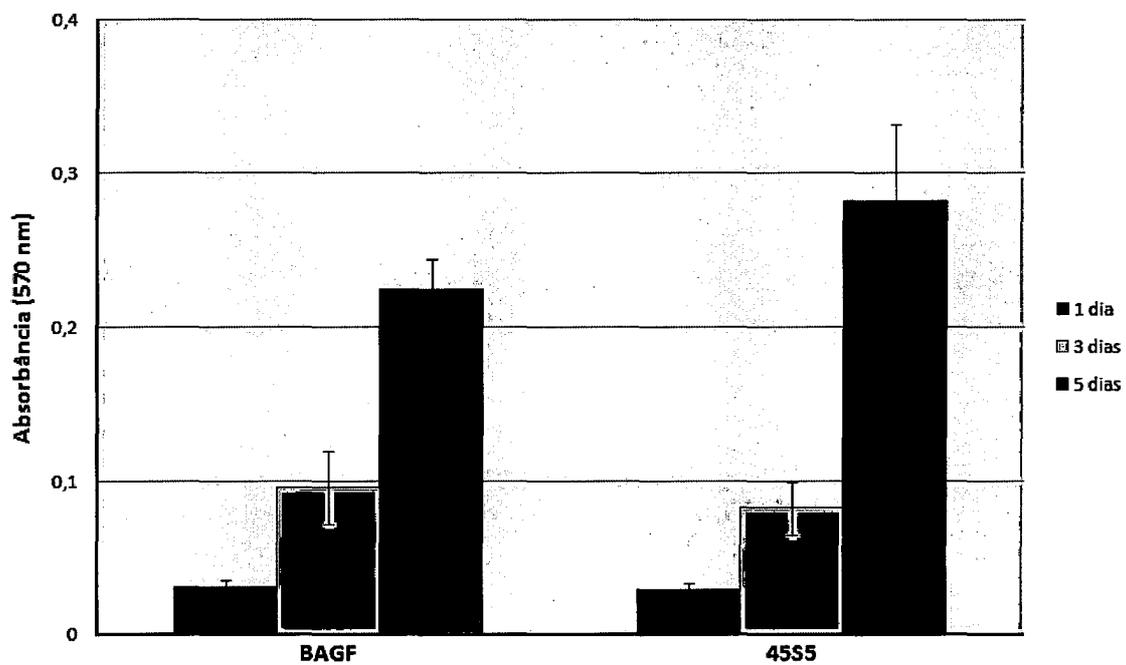


FIG. 10

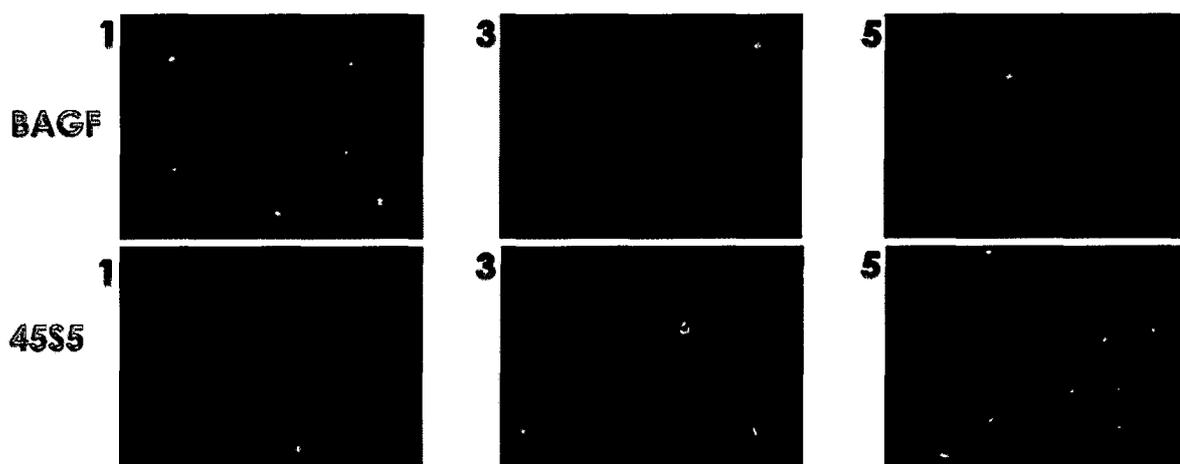


FIG. 11A

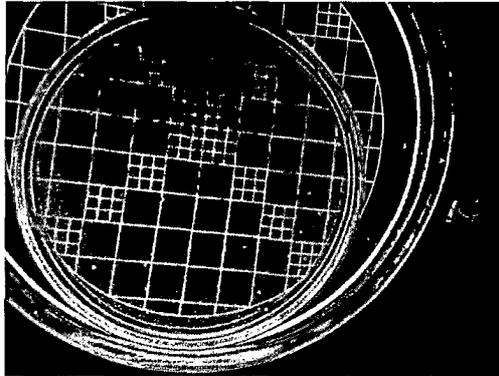


FIG. 11B

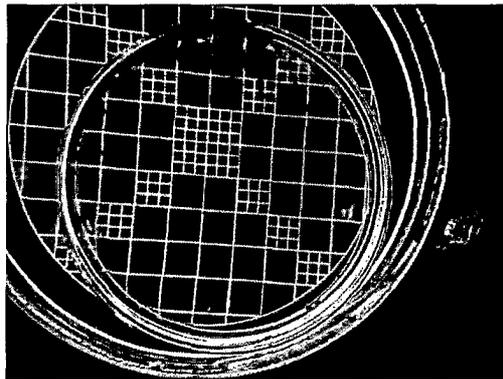


FIG. 12

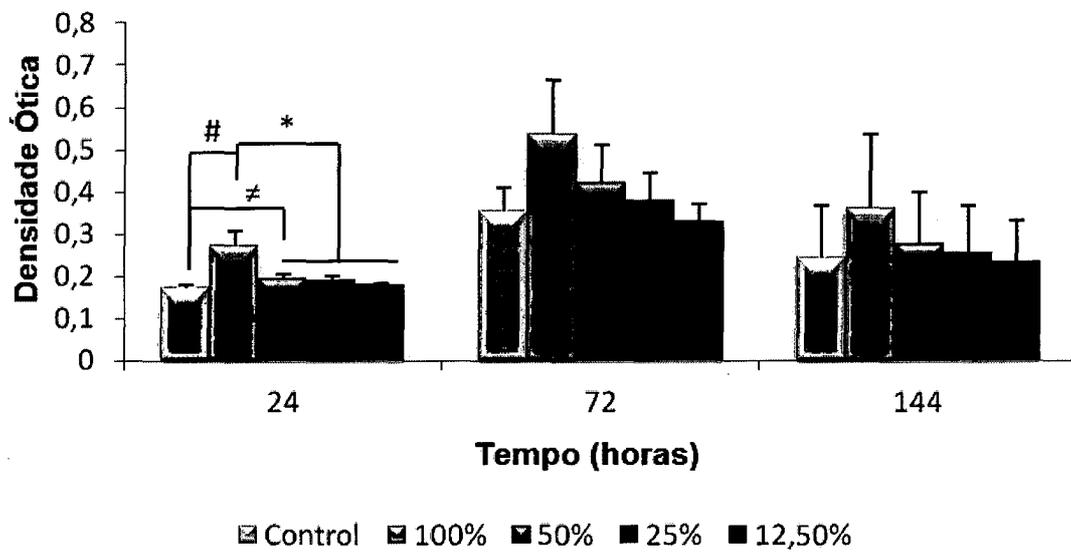


FIG. 13

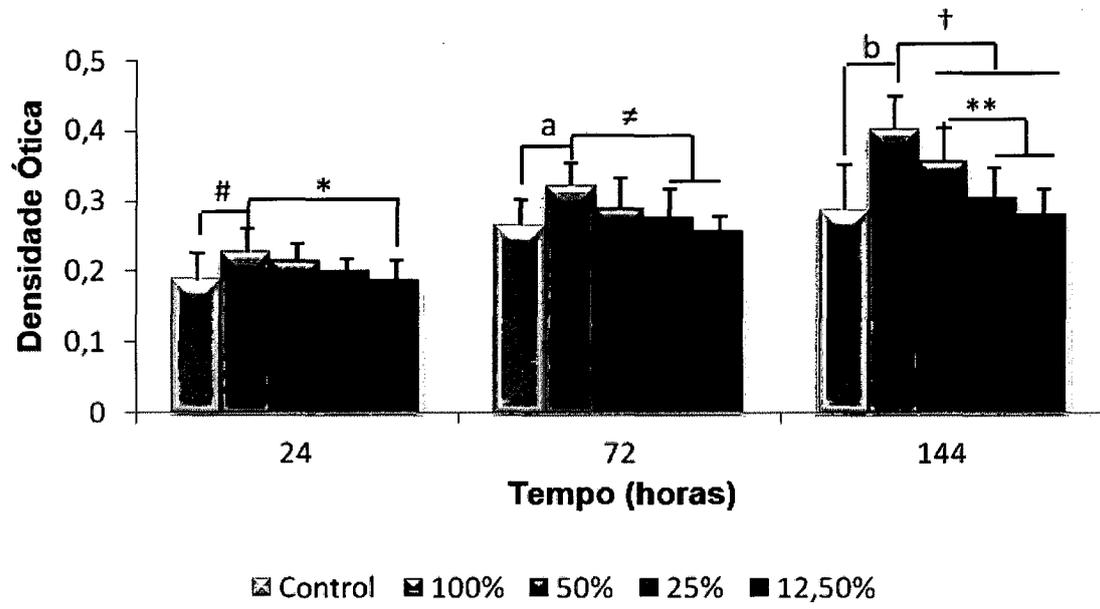


FIG. 14

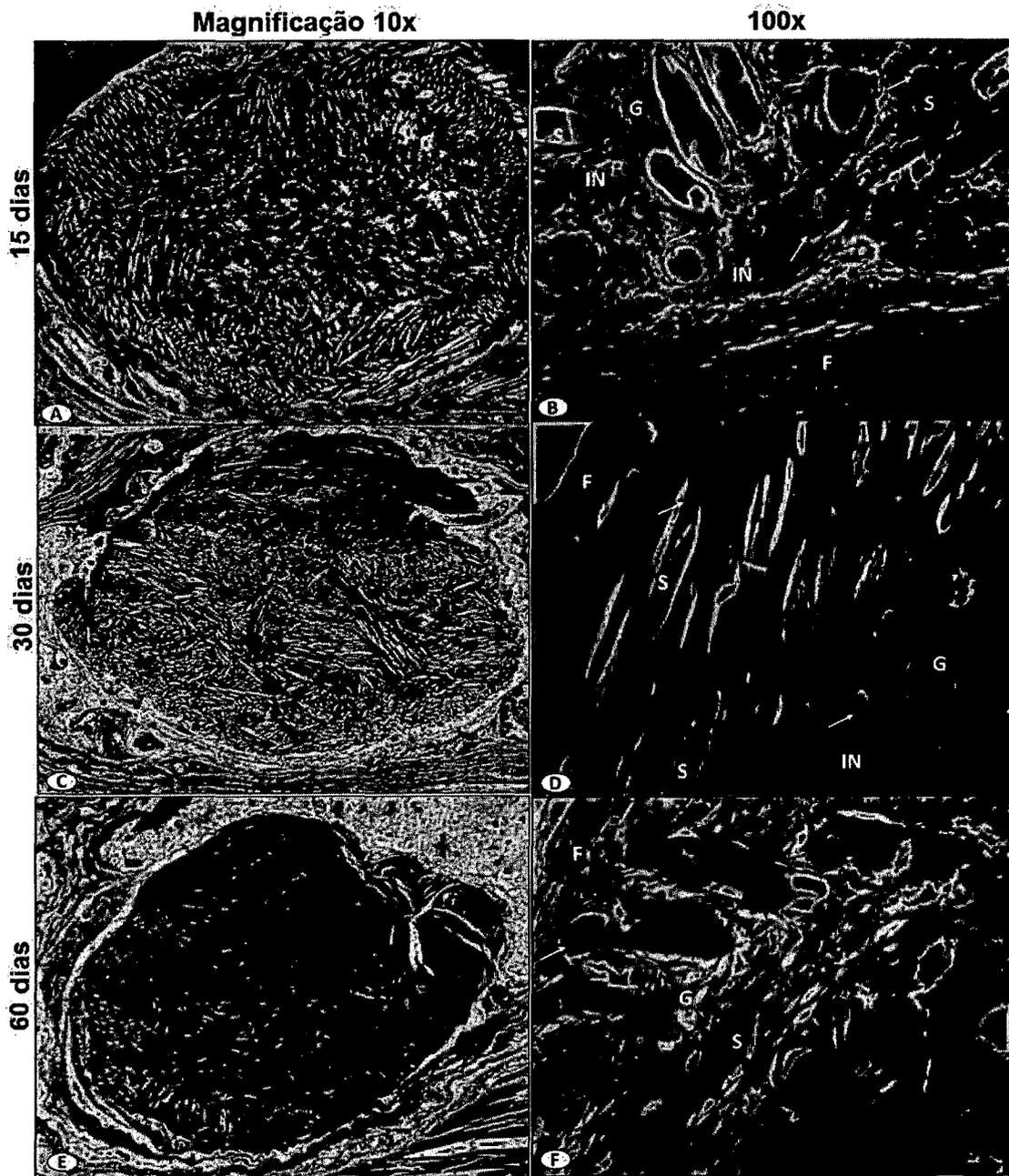


FIG. 15



FIG. 16

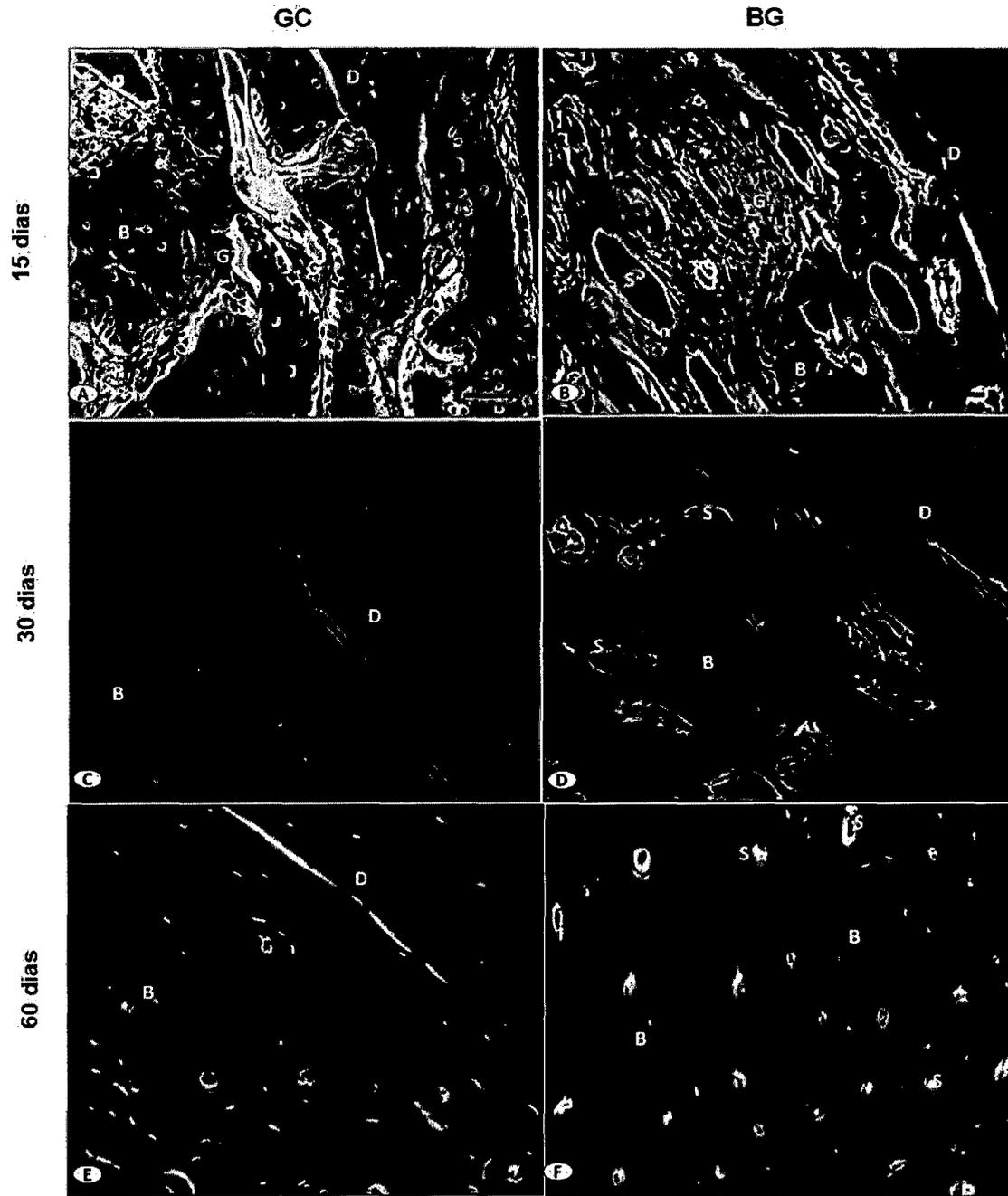
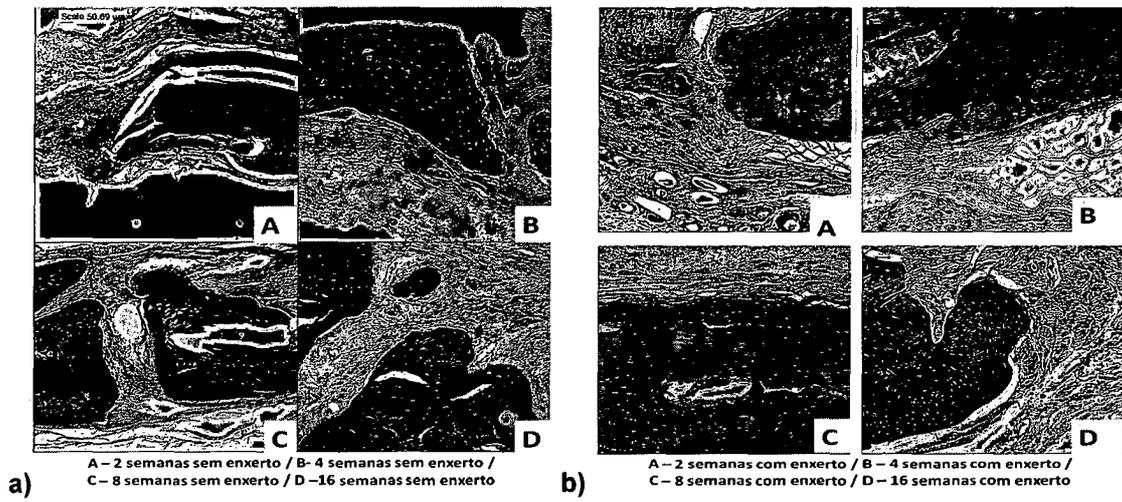


FIG. 17



FIG. 18



RESUMO
COMPOSIÇÃO VÍTREA, FIBRAS E TECIDOS VÍTREOS BIOATIVOS E
ARTIGOS

É descrita uma composição vítrea conforme a Tabela

Elemento	Quantidade em %-peso
SiO ₂	43-52
Na ₂ O	4-9,5
K ₂ O	20,5-32
MgO	0,5-2,5
CaO	15-20
Au	0,1-3,5
Ag	0,1-3,5
B ₂ O ₃	1,5-4
P ₂ O ₅	1-6
ZnO	0,1-3,5
SrO	0,1-3,5

5

Fibras vítreas contínuas são obtidas por *downdrawing* da dita composição fundida, com comprimento desde milímetros até quilômetros, e diâmetros entre 2 µm e 3 mm. As fibras são recobertas por colágeno e formam tecidos vítreos. Os tecidos formam artigos com várias aplicações

10

médicas.