

Perfil Técnico



Nanosynt



ÍNDICE

1 . APRESENTAÇÃO	5
2 . COMPOSIÇÃO BÁSICA	5
3 . PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS	5
4 . FORMAS DE APRESENTAÇÃO DO PRODUTO	6
5 . PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS	6
5.1 Caracterizações de Nanosynt por difração de raios X	6
5.2 Análises de porosidade, densidade específica e área de superfície	7
5.3 Caracterização por MEV	8
5.4 Caracterização por microtomografia computadorizada	8
5.5 Dissoluções a curto prazo	9
5.6 Análises de biocompatibilidade	10
6 . MECANISMO DE AÇÃO	10
7 . ESTUDO PRÉ-CLÍNICO EM COELHOS	11
8 . AVALIAÇÃO CLÍNICA EM HUMANOS	15
9 . INSTRUÇÕES DE USO	21
9.1 Modo de uso	21
9.2 Efeitos colaterais	21
9.3 Precauções e contraindicações	22
9.4 Conservação e armazenamento	22
9.5 Advertências	22
9.6 Eficácia e segurança	23
10 . REFERÊNCIAS DE SUPORTE	24

1 . APRESENTAÇÃO

O **Nanosynt** é um material de substituição óssea sintética à base de fosfato de cálcio bifásico (60% de hidroxiapatita e 40% de β -fosfato tricálcico, valores nominais), para ser utilizado no preenchimento de falhas ósseas, objetivando uma reconstrução funcional e a obtenção de uma estética natural na regeneração óssea. É um material granulado com 200 a 500 μm ou 500 a 1000 μm de diâmetro, com grau de pureza médico (pureza mínima de 95%), composto por aglomerados nanoestruturados contendo poros interconectados e porosidade entre 80 a 90%. Possui excelente ação osteocondutora, sendo reabsorvido e substituído por tecido ósseo vivo durante a remodelação óssea.

Na composição do **Nanosynt**, a hidroxiapatita, que tem uma taxa de reabsorção menor que o β -fosfato tricálcico, atua prevenindo uma reabsorção excessiva do material, mantendo assim a estabilidade mecânica e dimensional do volume enxertado, o que contribui para o resultado estético. Enquanto isso, o β -fosfato tricálcico atua estimulando a resposta biológica nas fases iniciais do processo de formação óssea, sendo substituído pelo osso natural.

Quando colocado em contato com o osso, o **Nanosynt** atua como um suporte para a regeneração do tecido ósseo, permitindo seu crescimento dentro da estrutura de poros interconectados, o qual:

- I) Possibilita o transporte de nutrientes para o tecido ósseo, acelerando sua velocidade de formação;
- II) Permite a conexão do tecido ósseo em formação e/ou neoformado com o tecido ósseo circunjacente;
- III) Evita a encapsulação do tecido ósseo em formação pelo tecido conjuntivo fibroso.

2 . COMPOSIÇÃO BÁSICA

Ingredientes ativos: Fosfato de cálcio nanométrico na forma de hidroxiapatita (60%), fosfato de cálcio nanométrico na forma de β -fosfato tricálcico (40%).

3 . PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS

O **Nanosynt** é composto por aglomerados microparticulados de compostos nanoestruturados, contendo poros micro e nanoestruturados interconectados e porosidade entre 80 e 90%. Este padrão morfológico modula positivamente a resposta biológica de formação óssea nos aspectos qualitativo, quantitativo e cronológico.

A porosidade otimizada favorece a vascularização, migração de osteoblastos e deposição óssea (uma porosidade altíssima combinada com uma quantidade mínima de material deixa muito espaço para o novo osso vital se formar). Do ponto de vista bioquímico, esta estrutura de micro e nanoporos permite ainda uma melhor oxigenação do tecido ósseo em formação pela presença de grupamentos químicos específicos nas interfaces do biomaterial.

Em adição, além de estimular uma maior formação óssea, a morfologia diferenciada (nanoestruturada) de **Nanosynt** modula a velocidade de reabsorção do material, disponibilizando quantidades adequadas do mesmo durante todo o processo de reparo.

Outras vantagens do **Nanosynt**:

- 100% sintético, o que contribui para sua segurança biológica (elimina qualquer risco de contaminação);
- Gradualmente reabsorvido para preservar o arcabouço (composição adequada de hidroxiapatita e β -fosfato tricálcico);
- Estrutura granular (micropartículas compostas por aglomerados nanoestruturados), facilitando a ligação e a interligação do material na cavidade e aumentando a estabilidade mecânica;
- Alta área de superfície e aspereza (distribuição dos poros + grânulos irregulares);
- Baixa densidade e alta porosidade (menor reabsorção e maior espaço para novo tecido ósseo);
- Segurança e previsibilidade na condução do crescimento ósseo (qualidade reproduzível);
- Biocompatível (inexistência de toxicidade e ausência de potencial alérgico);
- Excelente umectabilidade e manipulação: fácil e segura mistura com soluções salinas estéreis, sangue ou osso autógeno (alta hidrofiliabilidade, absorção rápida de fluidos), formando uma massa granulada que se adere ao instrumento de aplicação, preenchendo o defeito ósseo com facilidade;
- Apresentação de forma fracionada para possibilitar uma aplicação simples e prática, resultando em baixo desperdício do material;
- Radiopaco (para acompanhamento com imagens radiográficas e tomográficas durante a neoformação óssea).

4 . FORMAS DE APRESENTAÇÃO DO PRODUTO

02 ou 04 ampolas de **Nanosynt** com 0,25g cada, com 200 a 500 μm ou 500 a 1000 μm de diâmetro. Esterilizado por radiação gama.

Manual de instruções para o profissional.

5 . PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

5.1 Caracterizações de Nanosynt por difração de raios X

Foi realizado ensaio de difratograma obtido de **Nanosynt** para análise comparativa com padrões difratométricos de fases individuais disponíveis no JCPDS – Joint Committee of Powder Diffraction Standards, para os vários fosfatos de cálcio. As análises foram realizadas no Centro Brasileiro de Pesquisas Físicas (CBPF) no Laboratório de Cristalografia e Difração de raios X, com o difratômetro de pó Zeiss HZG4 usando radiação de $\text{CuK}\alpha$ ($= 1,5418 \text{ \AA}$) e varredura angular de $10 - 100^\circ$ com passo de $0,05^\circ/\text{s}$. Para a análise as amostras foram levadas sobre uma lâmina para posterior leitura no aparelho.

No difratograma da **Figura 1** observa-se que houve decomposição parcial da hidroxiapatita em β -fosfato tricálcico (β -TCP), o que caracteriza a obtenção de um material bifásico com picos de hidroxiapatita e β -TCP.

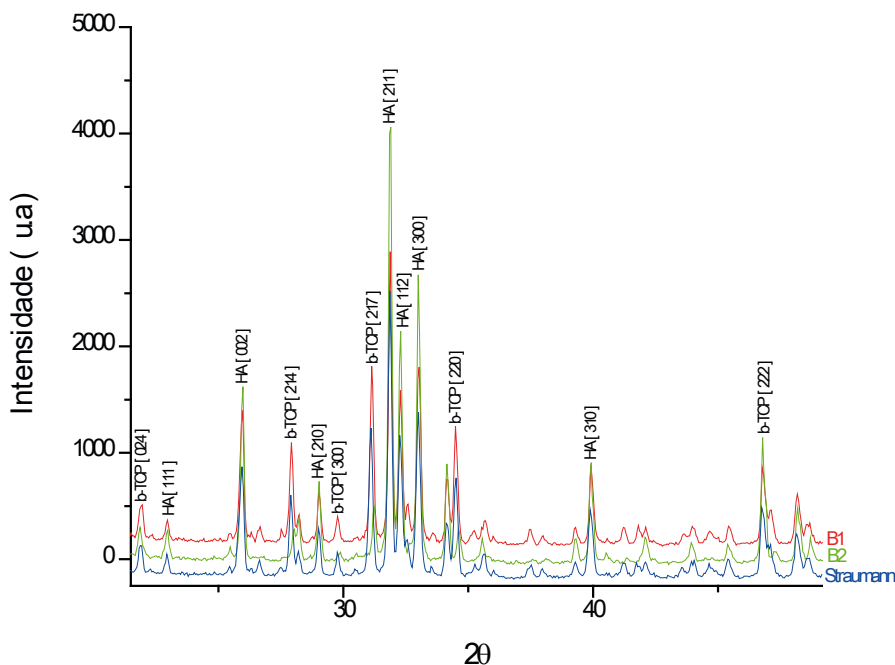


Figura 1 — Difratoograma de raios X de Nanosynt.
Fonte: Prof^a. Mônica Diuana Calasans Maia, da Universidade Federal Fluminense.

Foi realizada uma curva com o percentual conhecido de hidroxiapatita e β -TCP e calculada a área dos picos nas respectivas fases e em seguida foi realizado o mesmo procedimento na amostra de **Nanosynt**. Os resultados mostraram que **Nanosynt** apresenta 60% de hidroxiapatita e 40% de β -TCP (valores nominais).

5.2 Análises de porosidade, densidade específica e área de superfície.

A porosidade de **Nanosynt** foi avaliada utilizando-se picnometria por Hélio. A densidade específica do produto também foi avaliada. Os dados estão demonstrados na **Tabela 1**.

A porosidade otimizada de **Nanosynt** favorece a vascularização, a migração de osteoblastos e a deposição óssea. A baixa densidade de **Nanosynt**, associada a esta alta porosidade, confere menos material a ser reabsorvido durante o processo de reparo ósseo, além de deixar muito espaço para o novo osso vital se formar.

A alta área de superfície de **Nanosynt** favorece sua molhabilidade, o que associado à sua morfologia nano particulada, nanotexturizada e de poros interconectados, modula favoravelmente sua solubilidade em meio biológico, contribuindo para uma excelente resposta biológica de formação óssea.

Produto	Densidade (g/cc)	Porosidade (%)	Área de Superfície (m ² /g)
Nanosynt	3,18	~80	1,9

Tabela 1 — Densidade e porcentagem de porosidade de **Nanosynt**.
Fonte: Prof. Dr. Paulo G. Coelho, Universidade de Nova Iorque (NYU).

5.3 Caracterização por MEV

A caracterização morfológica de **Nanosynt** foi realizada por análise de microscopia eletrônica de varredura (MEV). Foram avaliadas, além de outras características, a textura da superfície e sua porosidade (nano e micrométrica). **Nanosynt** mostrou-se constituído por aglomerados microparticulados de compostos nanoestruturados, contendo poros micro e nanoestruturados interconectados. (Figura 2)

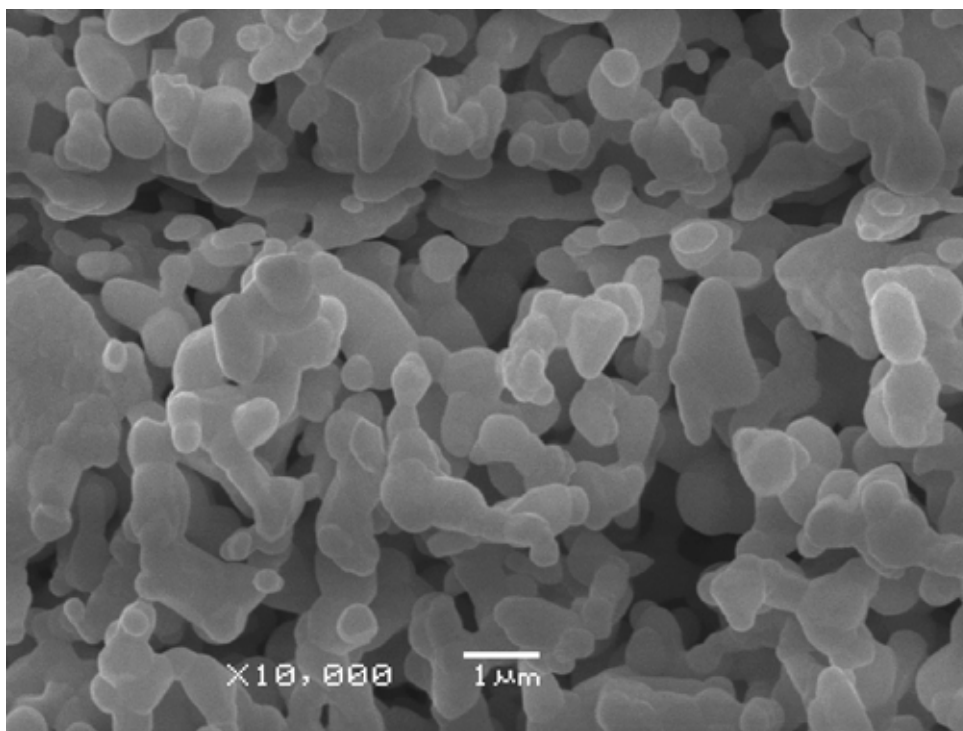


Figura 2 — Padrão morfológico de **Nanosynt**. Imagem obtida por microscopia eletrônica de varredura.
Fonte: Dados internos, FGM Produtos Odontológicos.

5.4 Caracterização por microtomografia computadorizada

Análises por microtomografia computadorizada foram realizadas para avaliar os parâmetros de porosidade e de "empacotamento" (número de grânulos acomodados por volume) dos grânulos de **Nanosynt**.

A capacidade de "empacotamento" de um material para substituição óssea está associada ao adequado preenchimento do defeito ósseo e distribuição homogênea do tamanho das partículas, sendo esta última relacionada a sua capacidade de dissolução. Juntos, estes parâmetros são críticos na determinação do desempenho clínico de um material para substituição óssea.

As imagens obtidas por microtomografia computadorizada foram analisadas e reconstruídas para oferecer uma imagem tridimensional. Através do uso de um software (μ CT Scanco Medical, Suíça) as partículas obtidas pela reconstrução das imagens foram analisadas para os indicadores de porosidade e empacotamento.

A **Tabela 2** mostra os parâmetros de porosidade e de empacotamento obtidos para os diferentes grupos avaliados. A porosidade otimizada de **Nanosynt** é novamente evidenciada, bem como sua capacidade

de empacotamento (**Figura 3**). A estrutura granular facilita a ligação e interligação na loja cirúrgica, o que contribui para sua estabilidade mecânica.

	Nanosynt	Unidade
Volume Total	6,27E+10	μm^3
Volume de Material de Enxerto (A)	4,25E+10	μm^3
Volume Percentual de Material de Enxerto	67.7589	%
Superfície do Material de Enxerto (B)	8,55E+08	μm^2
Razão Superfície do Material de Enxerto / Volume (B/A)	2,01E-02	1/ μm
Número de Grânulos	5507	
Volume de Poros Fechados (C)	18999838	μm^3
Superfície de Poros Fechados	6437845	μm^2
Porosidade Fechada (Porcentagem) (C/A)	4,47E-04	%

Tabela 2 — Parâmetros de porosidade e de empacotamento de **Nanosynt**.
Fonte: Prof. Dr. Paulo G. Coelho, Universidade de Nova Iorque (NYU).

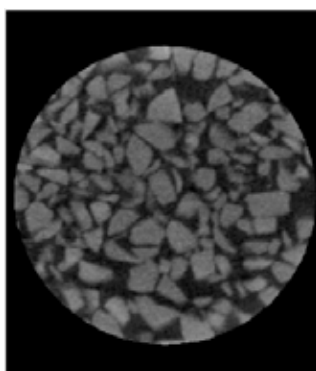


Figura 3 — Capacidade de “empacotamento” de **Nanosynt**.
Imagem obtida por microtomografia computadorizada.
Fonte: Prof. Dr. Paulo G. Coelho, Universidade de Nova Iorque (NYU).

5.5 Dissoluções a curto prazo

Para determinar o padrão de solubilidade de **Nanosynt** a curto prazo, a concentração de cálcio (liberação acumulada) foi avaliada por um período de 7 dias (**Figura 4**).

Nanosynt é gradualmente reabsorvido. A hidroxiapatita, que tem uma taxa de reabsorção menor que o β -fosfato tricálcico, atua prevenindo uma reabsorção excessiva do material, mantendo assim a estabilidade mecânica e dimensional do volume enxertado e contribuindo para manutenção do arcabouço. Enquanto isso, o β -fosfato tricálcico atua estimulando a resposta biológica nas fases iniciais do processo de formação óssea, sendo substituído mais rapidamente pelo osso natural.

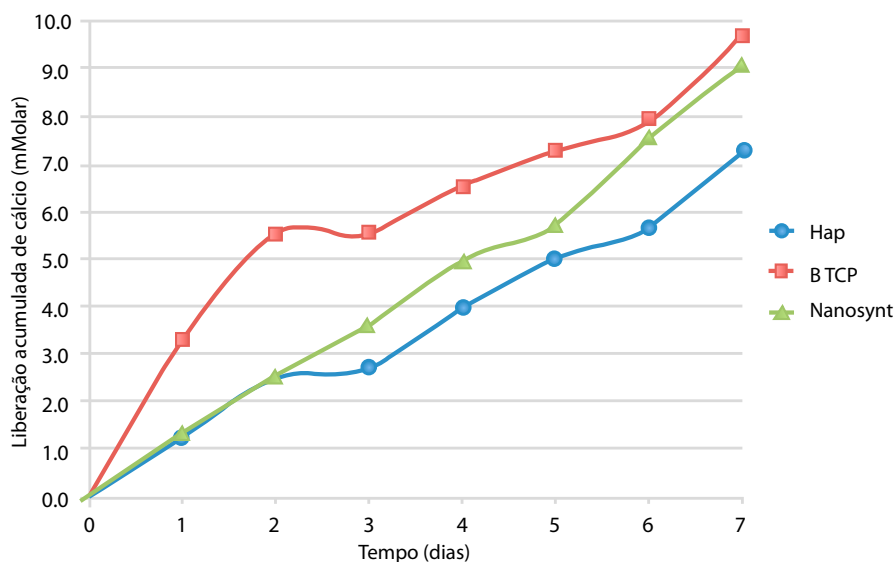


Figura 4 — Curva de liberação acumulada de cálcio obtida para o **Nanosynt**.
Fonte: Prof. Dr. Paulo G. Coelho, Universidade de Nova Iorque (NYU).

5.6 Análises de Biocompatibilidade

Análises de citotoxicidade das amostras de **Nanosynt** foram realizadas no Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, SP. As análises foram realizadas de acordo com a ASTM F895-84:1984 (Standard test method for agar diffusion cell culture screening for cytotoxicity), ISO 10993-5:2009 (Biological evaluation for medical devices – Tests for in vitro cytotoxicity) e US Pharmacopeia 32,2009 (Biological reactivity tests in vitro). **Nanosynt** não apresentou efeito tóxico, indicando sua biocompatibilidade.

6. MECANISMO DE AÇÃO

Por ser a hidroxiapatita $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$ o principal constituinte da fase inorgânica do tecido ósseo (cerca de 65% em massa), produtos com características químicas e estruturais semelhantes, capazes de fornecer íons cálcio e fosfato nas concentrações e na velocidade adequadas, podem reparar ou até promover o crescimento de tecido ósseo.

A menor solubilidade da hidroxiapatita é compensada pela maior solubilidade do β -fosfato tricálcico $[\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2]$, favorecendo a neoformação óssea. Assim, durante as fases iniciais do processo de remodelação óssea, a hidroxiapatita atua preservando o volume ósseo, enquanto que o β -fosfato tricálcico, atua liberando os íons cálcio e fosfato necessários para conduzir a formação do tecido ósseo.

Ainda, **Nanosynt** apresenta a vantagem de conter estas partículas na forma nanoestruturada, promovendo um rápido crescimento da estrutura óssea. O fato das partículas serem de tamanho nanométrico facilita a absorção do material e consequentemente aumenta a velocidade dos processos biológicos que envolvem

sua participação. Em adição, a grande semelhança entre a composição do **Nanosynt** e a do tecido ósseo mineral do corpo humano faz com que ele seja biocompatível, o que viabiliza a formação de tecido ósseo com características similares à da matriz óssea do leito receptor.

O crescimento de osso é dependente da proximidade de vasos, que são responsáveis por nutri-lo. A alta hidrofiliabilidade do **Nanosynt** favorece a formação de vasos sanguíneos, contribuindo para a sua ação osteocondutora, o que, associado ao seu pH fisiológico, contribui para as fases iniciais de regeneração. No mais, como o produto é produzido por métodos sem geração de lixo químico, esterilizável, e apresenta poros e elevada área superficial, propicia ao organismo reorganizar os íons cálcio e fosfato na forma de hidroxiapatita, reconstituindo o tecido ósseo, e ainda, por ser 100% sintético, confere segurança biológica ao produto.

Assim, quando colocado em contato com o osso, o **Nanosynt** atua como um suporte para a regeneração do tecido ósseo, permitindo seu crescimento dentro da estrutura de poros interconectados, o qual:

- I) Possibilita o transporte de nutrientes para o tecido ósseo, acelerando sua velocidade de formação;
- II) Permite a conexão do tecido ósseo em formação e/ou neoformado com o tecido ósseo circunjacente;
- III) Evita a encapsulação do tecido ósseo em formação pelo tecido conjuntivo fibroso.

O **Nanosynt** é reabsorvido e substituído por tecido ósseo vivo durante o processo de remodelação óssea.

7. ESTUDO PRÉ-CLÍNICO EM COELHOS

Estudos pré-clínicos em coelhos (machos, linhagem Nova Zelândia) foram conduzidos pela equipe do Prof. Dr. Paulo Guilherme Coelho, da Universidade de Nova Iorque, EUA, com o objetivo de determinar a qualidade e quantidade de tecido ósseo durante a cicatrização em defeitos criados em calvárias de coelhos, e compará-lo a outros 02 materiais existentes no mercado, considerados “padrão ouro” na literatura. Os resultados mostram que **Nanosynt** apresenta desempenho superior aos demais, promovendo uma maior quantidade de osso formado, característica esta observada já nas fases iniciais pós-tratamento.

Neste estudo, foram realizados 04 defeitos críticos na calota craniana de cada animal, com 08 mm de diâmetro cada, os quais foram preenchidos com os seguintes materiais de substituição óssea:

1. **Nanosynt** (FGM);
2. **Bio-Oss** (Geistlich, material à base de hidroxiapatita de origem bovina);
3. **BoneCeramic** (Straumann, material sintético à base de fosfato de cálcio bifásico: hidroxiapatita + β -fosfato tricálcico). Como controle positivo, os defeitos críticos foram preenchidos com coágulo sanguíneo (**Figura 5**).



Figura 5 — Imagem da calvária de coelhos preparada com defeitos cirúrgicos, os quais foram preenchidos com os diferentes materiais para substituição óssea. (A) Trefina de 8,0 mm sendo utilizada na calvária de coelhos. (B) Defeitos bilaterais de 8,0 mm. (C) Defeitos cirúrgicos preenchidos com as amostras de materiais para enxertia óssea.
Fonte: Freitas GP, Tovar N, Coelho PG. Universidade de Nova Iorque (NYU).

A resposta biológica foi avaliada após 2, 4 e 8 semanas *in vivo*.

As **Figuras 6, 7 e 8** mostram um resumo da quantificação das secções histológicas para o tecido não mineralizado (tecido mole), remanescente de biomaterial para substituição óssea e osso formado nas áreas de reparo para todos os biomateriais analisados após 2, 4 e 8 semanas *in vivo*, respectivamente. Um aumento da formação de osso foi observado em função do tempo do estudo. Em todos os tempos de análise, o desempenho clínico de **Nanosynt** foi superior ao dos produtos comerciais Bio-Oss (Geistlich) e BoneCeramic (Straumann), os quais são considerados padrão ouro na literatura mundial. Quando a soma das porcentagens de osso e de material para substituição óssea remanescente foi avaliada, um aumento foi observado em função do tempo do estudo (2, 4 ou 8 semanas *in vivo*), o qual é essencialmente atribuído ao aumento da quantidade de osso formado.

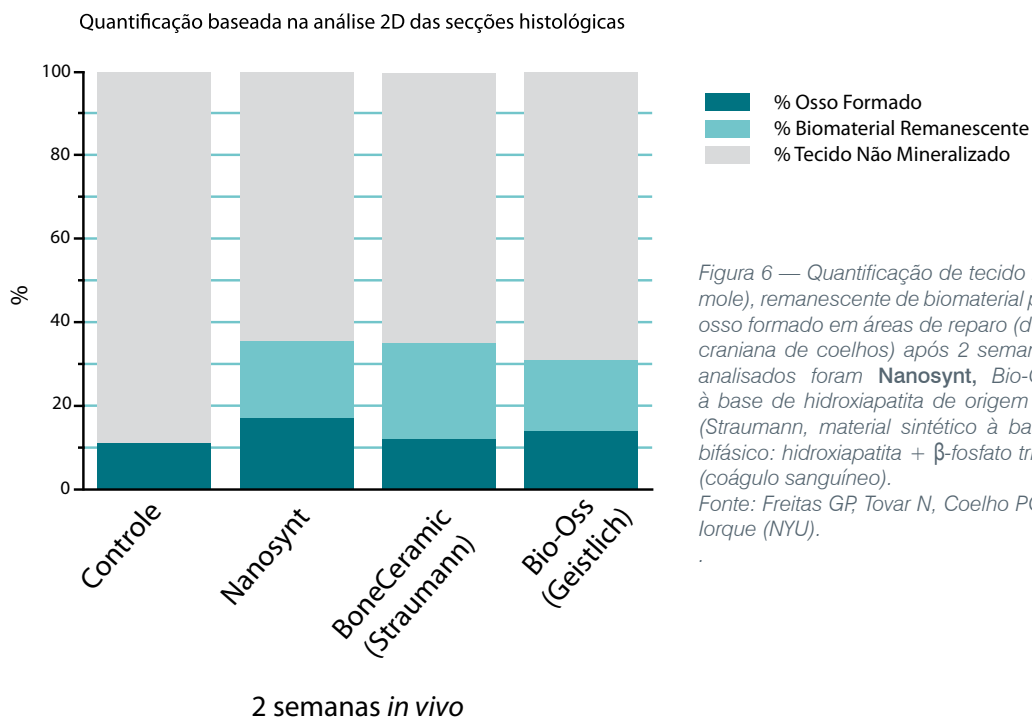


Figura 6 — Quantificação de tecido não mineralizado (tecido mole), remanescente de biomaterial para substituição óssea e osso formado em áreas de reparo (defeitos críticos em calota craniana de coelhos) após 2 semanas *in vivo*. Os materiais analisados foram **Nanosynt**, Bio-Oss (Geistlich, material à base de hidroxiapatita de origem bovina) e BoneCeramic (Straumann, material sintético à base de fosfato de cálcio bifásico: hidroxiapatita + β -fosfato tricálcico). Grupo controle (coágulo sanguíneo).
Fonte: Freitas GP, Tovar N, Coelho PG. Universidade de Nova Iorque (NYU).

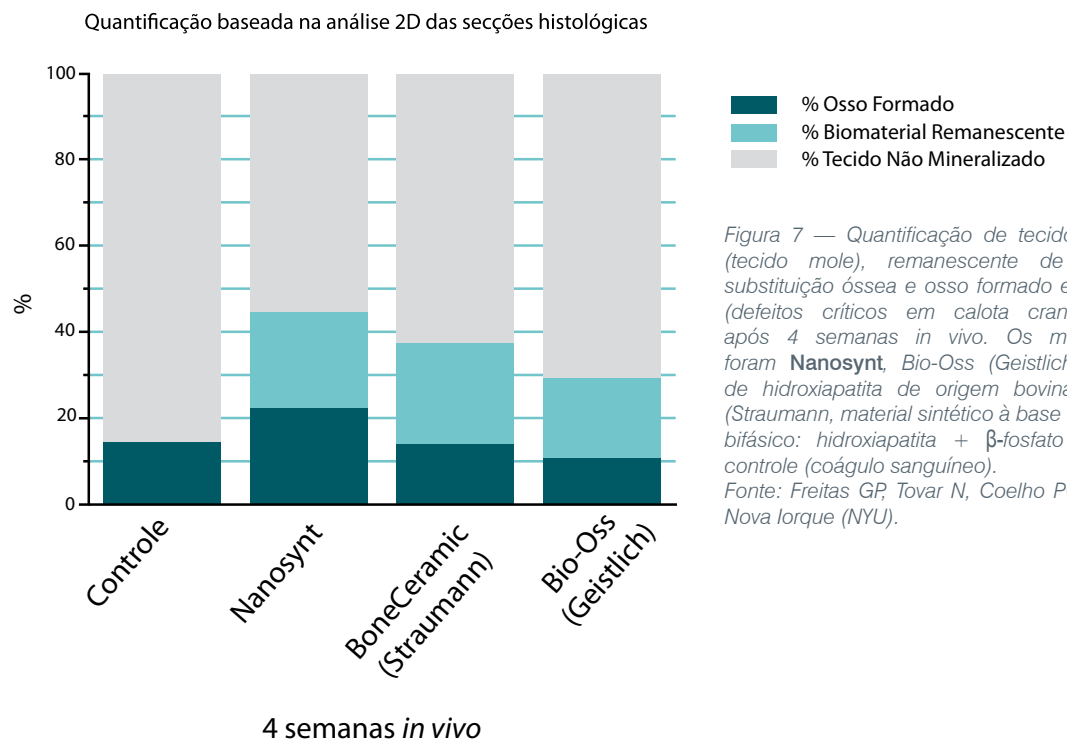


Figura 7 — Quantificação de tecido não mineralizado (tecido mole), remanescente de biomaterial para substituição óssea e osso formado em áreas de reparo (defeitos críticos em calota craniana de coelhos) após 4 semanas *in vivo*. Os materiais analisados foram **Nanosynt**, Bio-Oss (Geistlich, material à base de hidroxiapatita de origem bovina) e BoneCeramic (Straumann, material sintético à base de fosfato de cálcio bifásico: hidroxiapatita + β -fosfato tricálcico). Grupo controle (coágulo sanguíneo).
Fonte: Freitas GP, Tovar N, Coelho PG. Universidade de Nova Iorque (NYU).

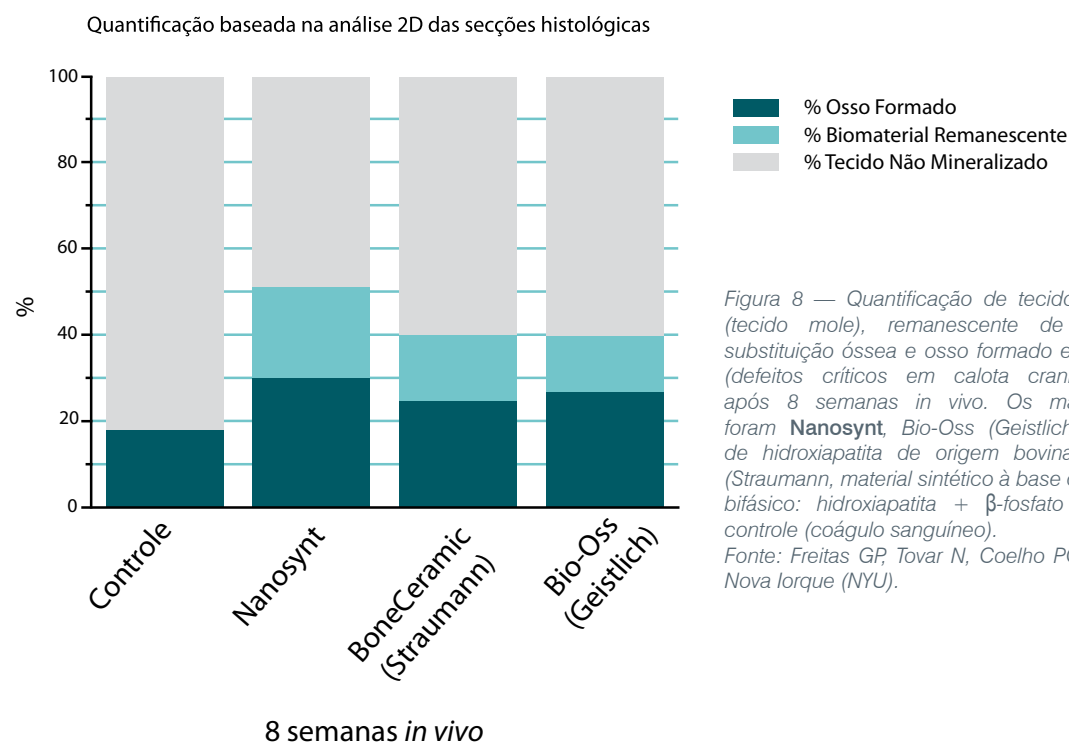


Figura 8 — Quantificação de tecido não mineralizado (tecido mole), remanescente de biomaterial para substituição óssea e osso formado em áreas de reparo (defeitos críticos em calota craniana de coelhos) após 8 semanas *in vivo*. Os materiais analisados foram **Nanosynt**, Bio-Oss (Geistlich, material à base de hidroxiapatita de origem bovina) e BoneCeramic (Straumann, material sintético à base de fosfato de cálcio bifásico: hidroxiapatita + β -fosfato tricálcico). Grupo controle (coágulo sanguíneo).
Fonte: Freitas GP, Tovar N, Coelho PG. Universidade de Nova Iorque (NYU).

“Um padrão melhor de cicatrização temporal para o biomaterial **Nanosynt** foi observado quando comparado aos materiais Bio-Oss (Geistlich) e BoneCeramic (Straumann). Ao longo do período investigado, **Nanosynt** apresentou maiores valores de formação óssea dentro do defeito e uma maior capacidade de manutenção do defeito, avaliada através da soma entre a quantidade de biomaterial dentro do defeito e a quantidade de osso formado” (Freitas GP, Tovar N, Coelho PG. Universidade de Nova Iorque - NYU).

Dados adicionais relativos ao padrão de cicatrização (morfologia e mensurações de osso formado) de **Nanosynt** através do defeito ósseo também foram analisados por microscopia de luz (**Figura 9**).

Nanosynt mostrou um aumento gradativo da quantidade de formação óssea a partir das margens para o centro da área de reparo, nos diferentes tempos *in vivo* (2, 4 e 8 semanas). No tempo de 2 semanas pode-se observar o início da formação óssea entre as partículas de **Nanosynt** na região central do defeito, bem como a presença de um discreto infiltrado inflamatório. Interessantemente, uma ponte óssea unindo as bordas do defeito em toda a sua extensão já pode ser observada após 4 semanas *in vivo*, o que não foi evidenciado para os biomateriais concorrentes, demonstrando o desempenho clínico superior de **Nanosynt**. No tempo de 8 semanas *in vivo*, a diferença estatística não foi significativa, embora **Nanosynt** tenha apresentado quantidade de osso formado superior aos produtos comerciais Bio-Oss (Geistlich) e BoneCeramic (Straumann). Houve ausência de infiltrado de células inflamatórias nas áreas do defeito nos tempos de 4 e 8 semanas *in vivo*.

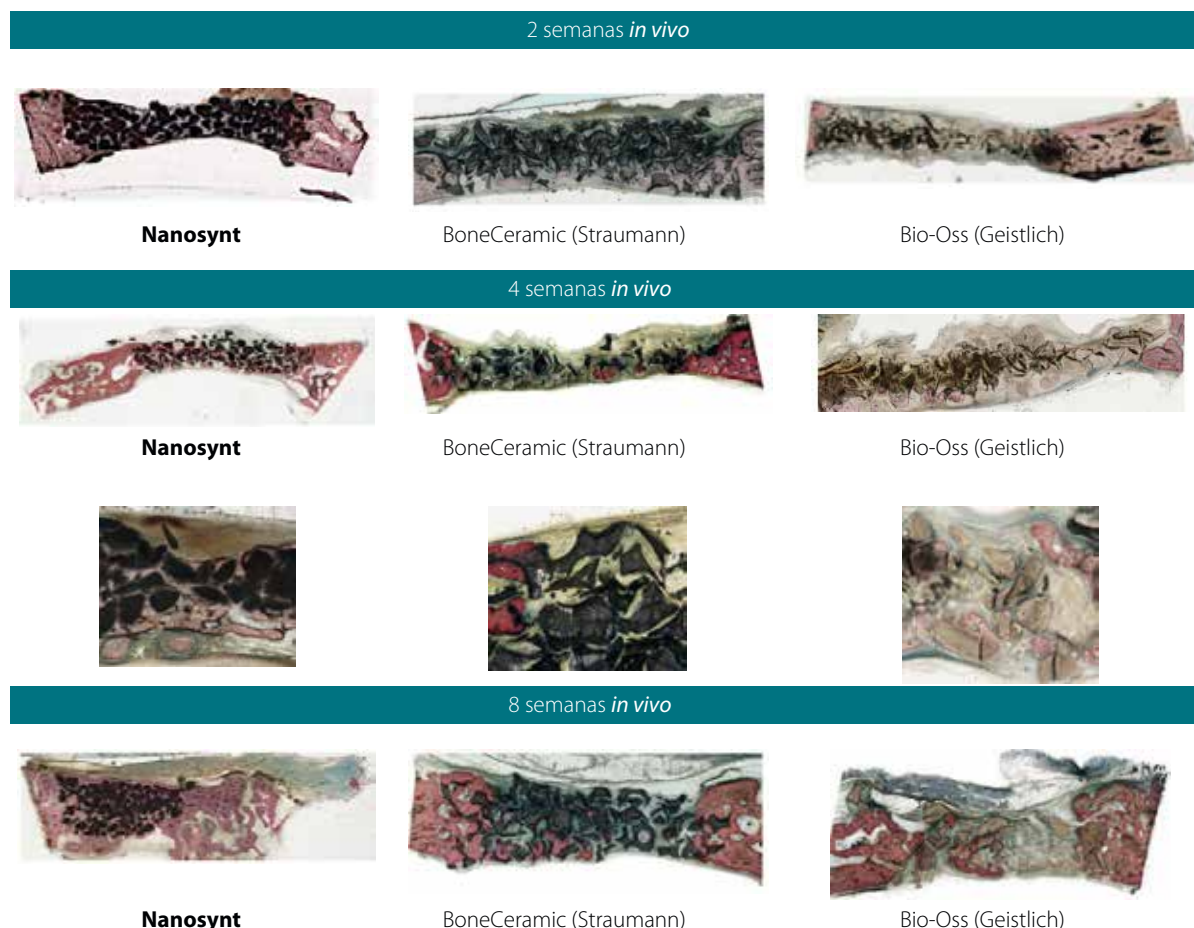
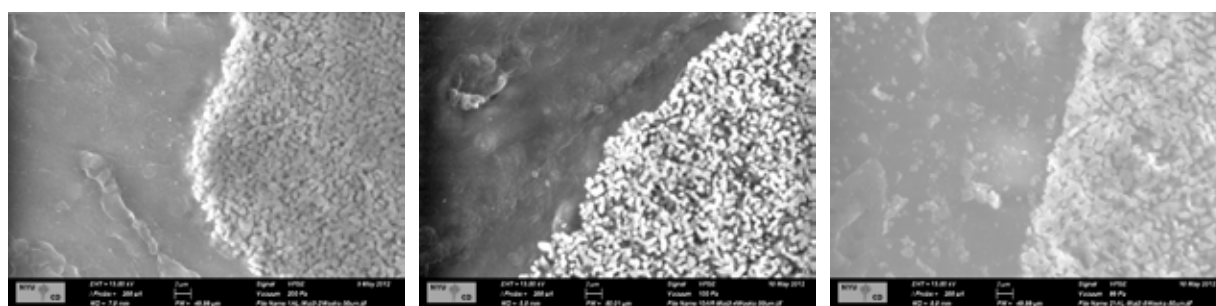


Figura 9 — Imagem da área de reparo após 2, 4 e 8 semanas *in vivo*. As imagens foram obtidas por microscopia de luz. Os materiais analisados foram **Nanosynt**, Bio-Oss (Geistlich, material à base de hidroxiapatita de origem bovina) e BoneCeramic (Straumann, material sintético à base de fosfato de cálcio bifásico: hidroxiapatita + β -fosfato tricálcico). As marcações em rosa mostram áreas de formação óssea. As marcações em preto representam material de enxertia não reabsorvido. As marcações em verde/bege representam áreas de tecido mole.

Fonte: Freitas GP, Tovar N, Coelho PG. Universidade de Nova Iorque (NYU).

“O melhor padrão de cicatrização temporal descrito para o biomaterial **Nanosynt** se deve ao tamanho de suas partículas, à sua configuração de poros em escala micro e nanométrica e à fração de fases de origem de cálcio-fosfatados, que em conjunto resultaram em um arcabouço dimensional em escala macrométrica (manutenção geral do espaço do defeito) e micrométrica (devido à sua microtextura) mais apropriado para a osteocondutividade, além de aumentar a estabilização do coágulo e a subsequente interação entre este biomaterial e os componentes biológicos durante os períodos *in vivo* considerados” (Freitas GP, Tovar N, Coelho PG. Universidade de Nova Iorque - NYU).

Foram também obtidas imagens por microscopia eletrônica de varredura das áreas em reparo após 2, 4 e 8 semanas *in vivo*. Em todos os tempos *in vivo*, **Nanosynt** mostrou uma ótima interface de interação com o tecido ósseo neoformado (**Figura 10**).



2 semanas

4 semanas

8 semanas

*Figura 10 — Imagens das áreas de reparo com **Nanosynt** após 2, 4 e 8 semanas *in vivo*. A área mais radiopaca e granulosa representa o material para substituição óssea não reabsorvido. A área mais plana representa o tecido ósseo.*
 Fonte: Freitas GP, Tovar N, Coelho PG. Universidade de Nova Iorque (NYU).

Em conjunto, esses dados evidenciam a ação bioativa (osteocondutora), biocompatível, atóxica, reabsorvível e não inflamatória de **Nanosynt**.

8. AVALIAÇÃO CLÍNICA EM HUMANOS

A avaliação clínica em humanos foi realizada pela Prof^a. Mônica Diuana Calasans Maia, da Universidade Federal Fluminense com o objetivo de avaliar histologicamente e histomorfometricamente o **Nanosynt** no preenchimento alveolar pós-exodontia imediata, em comparação com outro substituto ósseo de origem sintética.

Participaram deste estudo 36 voluntários, de ambos os sexos, nas faixas etárias entre 20 e 66 anos, apresentando dentes com indicação para extração, os quais foram aleatoriamente divididos em 3 grupos experimentais, de acordo com o material que preencheria o alvéolo dental após a extração:

Grupo 01 - coágulo sanguíneo (controle positivo 1);

Grupo 02 - **Nanosynt** (FGM);

Grupo 03 - BoneCeramic (Straumann, material sintético à base de fosfato de cálcio bifásico: hidroxiapatita + β -fosfato tricálcico - controle positivo 2) (**Figura 11**).

A avaliação pós-operatória foi realizada em todos os voluntários 7 dias após a extração e todos os alvéolos apresentaram sinais de cicatrização normal, ausência de necrose superficial e sem dor.



Figs. A e B: Aspecto clínico e radiográfico inicial do dente 23 indicado para exodontia.



Fig. C: Alvéolo preenchido com **Nanosynt**;

Fig. D: Sutura realizada com pontos simples interrompidos.

Figura 11 — Participante de pesquisa do sexo feminino, 66 anos de idade, portadora de extensa lesão cariosa na região cervical do dente 23 (incisivo lateral superior esquerdo). A extração do dente foi indicada com preenchimento alveolar de **Nanosynt** para após o período experimental de 6 meses realizar a instalação do implante nesta região.
Fonte: Prof^{ra}. Mônica Diuana Calasans Maia, Universidade Federal Fluminense.

Os voluntários foram ainda subdivididos em 2 grupos, de acordo com o tempo de avaliação pós-operatório: 3 e 6 meses. Nestes períodos (3 e 6 meses), a área enxerta foi reaberta, uma trefinagem foi realizada para coleta de material e um implante dental foi instalado para posterior reabilitação funcional e estética (**Figura 12**). O conteúdo obtido com a trefinagem foi encaminhado para processamento histológico e análise.

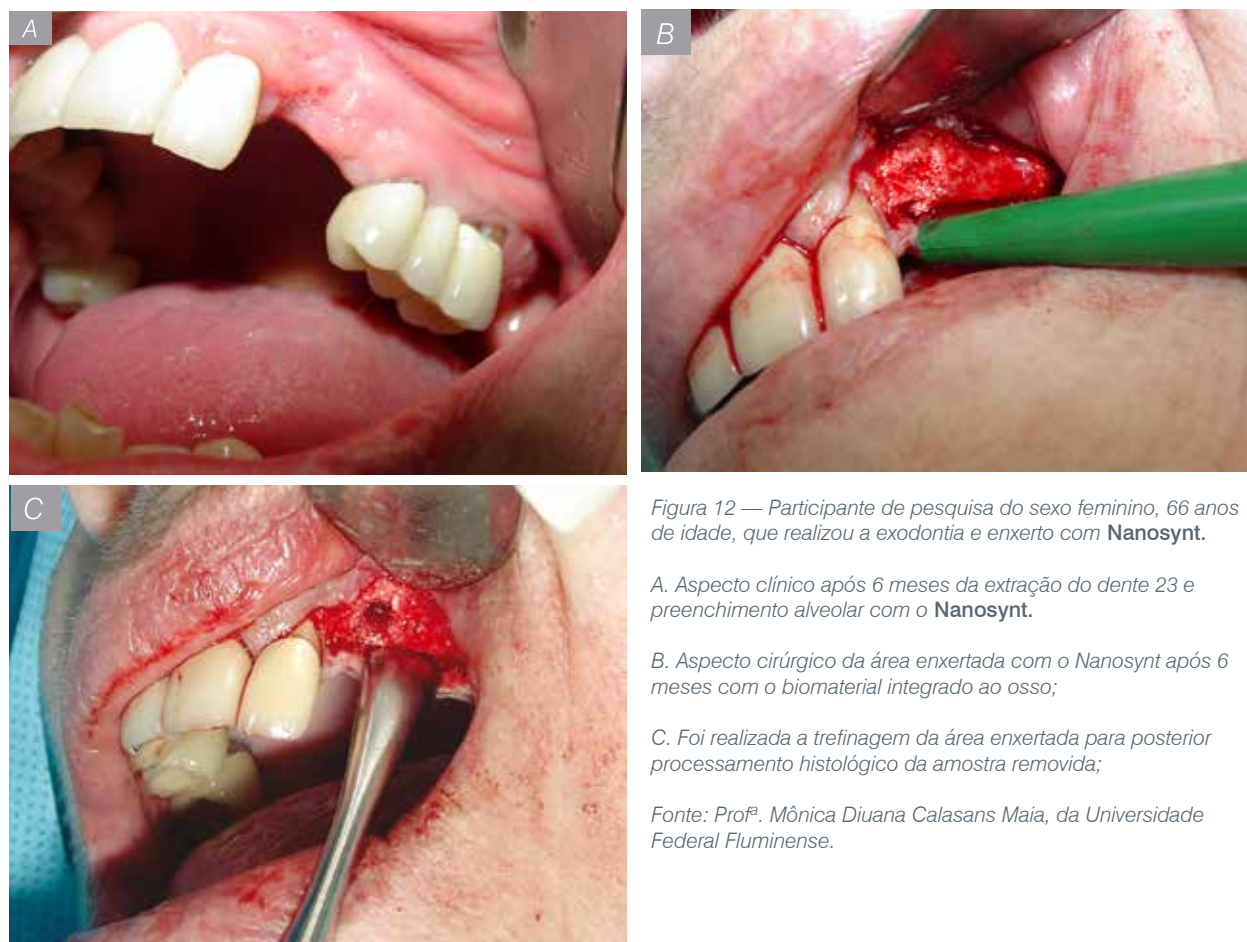


Figura 12 — Participante de pesquisa do sexo feminino, 66 anos de idade, que realizou a exodontia e enxerto com **Nanosynt**.

A. Aspecto clínico após 6 meses da extração do dente 23 e preenchimento alveolar com o **Nanosynt**.

B. Aspecto cirúrgico da área enxertada com o Nanosynt após 6 meses com o biomaterial integrado ao osso;

C. Foi realizada a trefinagem da área enxertada para posterior processamento histológico da amostra removida;

Fonte: Prof^a. Mônica Diuana Calasans Maia, da Universidade Federal Fluminense.

A **Figura 12** mostra o aspecto clínico do caso demonstrado na **Figura 11** após o período experimental de 6 meses, no momento da instalação do implante. Neste, após 6 meses, foi observada uma completa osseointegração do **Nanosynt**, com fechamento clínico completo do alvéolo, preservando a arquitetura alveolar e permitindo a instalação do implante na posição mais favorável para a posterior reabilitação protética.

Análise histológica

Coágulo sanguíneo (controle positivo 1)

A fotomicrografia da **Figura 13B** referente ao grupo controle positivo 1 (coágulo sanguíneo) após o período experimental de 6 meses apresenta em quase sua totalidade a presença de osso neoformado com pequenas áreas de tecido conjuntivo, diferente do período experimental de 3 meses (**Figura 13A**), que revela a presença de trabéculas ósseas entremeadas em tecido conjuntivo frouxo, sendo este em maior quantidade quando comparado ao período de 6 meses.

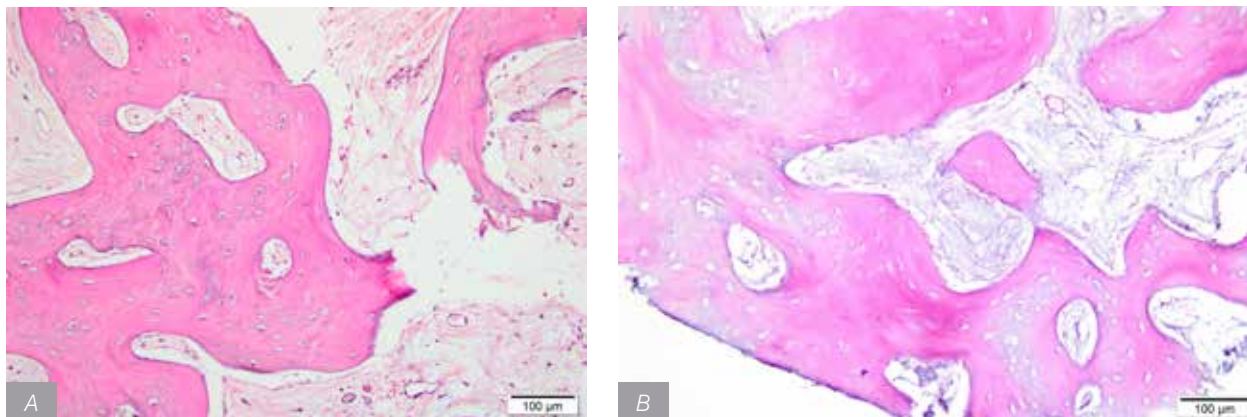


Figura 13 — Fotomicrografia de amostra trefinada do alvéolo dentário do grupo controle no período experimental de 3 (A) e 6 (B) meses após a exodontia.

A) Presença de tecido ósseo neoformado entremeado com grandes áreas de tecido conjuntivo, objetiva inicial de 20X.

B) Presença de tecido ósseo neoformado muito celularizado entremeado com tecido conjuntivo, objetiva inicial de 20X. Coloração: Hematoxilina e Eosina. Fonte: Prof^a. Mônica Diuana Calasans Maia, da Universidade Federal Fluminense.

Nanosynt

A amostra trefinada de **Nanosynt** após 3 meses de implantação (**Figura 14 A**) mostrou a presença de áreas de tecido ósseo neoformado em contato íntimo com o biomaterial e de áreas de tecido conjuntivo. Após 6 meses da implantação (**Figura 14 B**) a área de osso neoformado aparece em grande quantidade entremeando o biomaterial, e pequenas áreas de tecido conjuntivo em pequena quantidade ainda estão presentes.

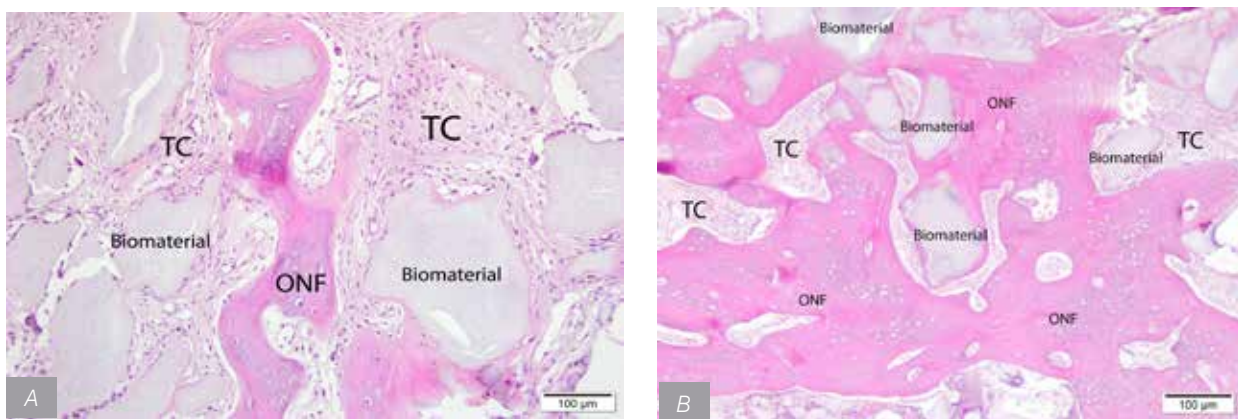


Figura 14 — Fotomicrografia de amostra trefinada do alvéolo dentário do grupo controle no período experimental de 3 (A) e 6 (B) meses após a exodontia.

A) Presença de tecido ósseo neoformado entremeado com grandes áreas de tecido conjuntivo, objetiva inicial de 20X.

B) Presença de tecido ósseo neoformado muito celularizado entremeado com tecido conjuntivo, objetiva inicial de 20X. Coloração: Hematoxilina e Eosina.

Fonte: Prof^a. Mônica Diuana Calasans Maia, da Universidade Federal Fluminense.

BoneCeramic

Após o período experimental de 3 meses observamos a grande quantidade de tecido conjuntivo entremeado entre o biomaterial e pequenas áreas de osso neoformado para o grupo BoneCeramic (**Figura 15, A e B**). Após 6 meses da implantação foi possível observar trabéculas ósseas com pavimentação osteoblástica indicando atividade de neoformação óssea.

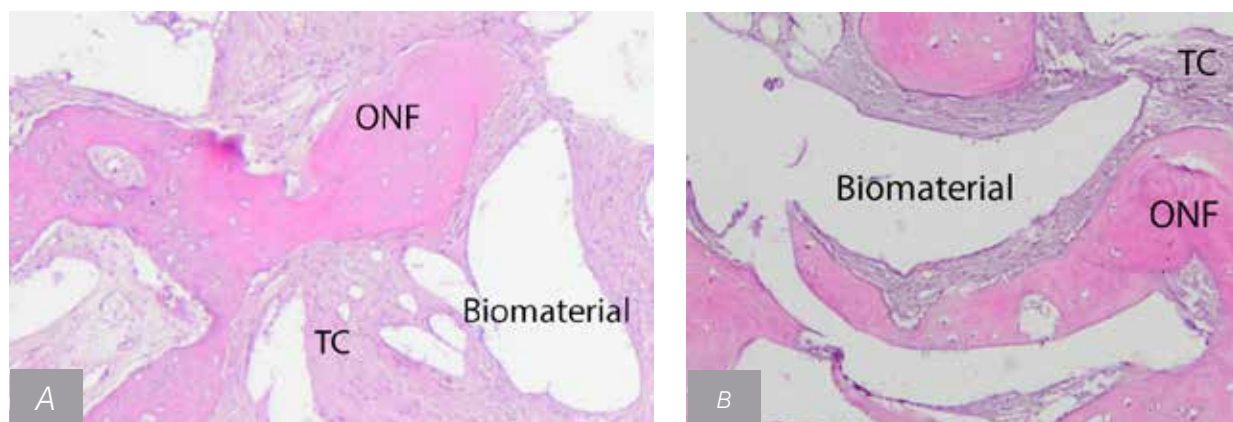


Figura 15 — Fotomicrografias das amostras trefinadas com aumento inicial de 20X.

A) Presença de BoneCeramic (Biom) limitado por tecido conjuntivo (TC) e osso neoformado (ONF) após 3 meses de implantação.

B) Pequena quantidade de BoneCeramic (Biom) por áreas de tecido conjuntivo fibroso (TC) entremeadado com osso neoformado (ONF).

Fonte: Prof^a. Mônica Diuana Calasans Maia, da Universidade Federal Fluminense.

Foi observada uma maior quantidade de osso neoformado nas amostras que utilizaram **Nanosynt** (Figura 14) quando comparadas ao coágulo (Figura 13) ou mesmo ao BoneCeramic (Figura 15)

No período de 3 meses não foram observadas diferenças estatísticas entre os grupos experimentais que utilizaram Biomaterial, com relação à área de osso neoformado. Após 6 meses de implantação, foi possível observar diferença estatística entre o grupo que utilizou **Nanosynt** e o grupo que fez uso de coágulo. Após 6 meses, também foi possível observar ainda uma maior quantidade de osso neoformado no grupo que fez uso de **Nanosynt** comparado ao grupo que utilizou BoneCeramic (Figura 16)

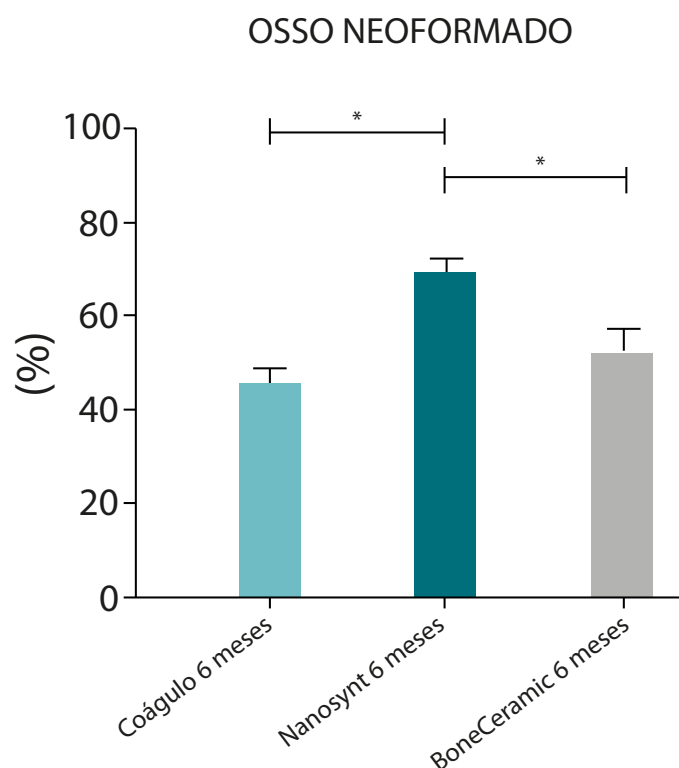


Figura 16 — Avaliação histomorfométrica dos grupos experimentais para o osso neoformado após 6 meses de implantação ($n=5$). * = $p<0,05$.

Foi observada ainda diferença estatística entre os grupos **Nanosynt** e BoneCeramic quanto à presença de Biomaterial residual analisada após 3 meses de implante (**Figura 17**). Este residual de biomaterial é extremamente importante para a manutenção do arcabouço, pois preserva o volume no local onde o biomaterial foi colocado permitindo que novas células ósseas venham a se desenvolver onde este material ainda se encontra depositado. Isto permite uma melhor qualidade do osso formado ao final do processo de osteogênese.

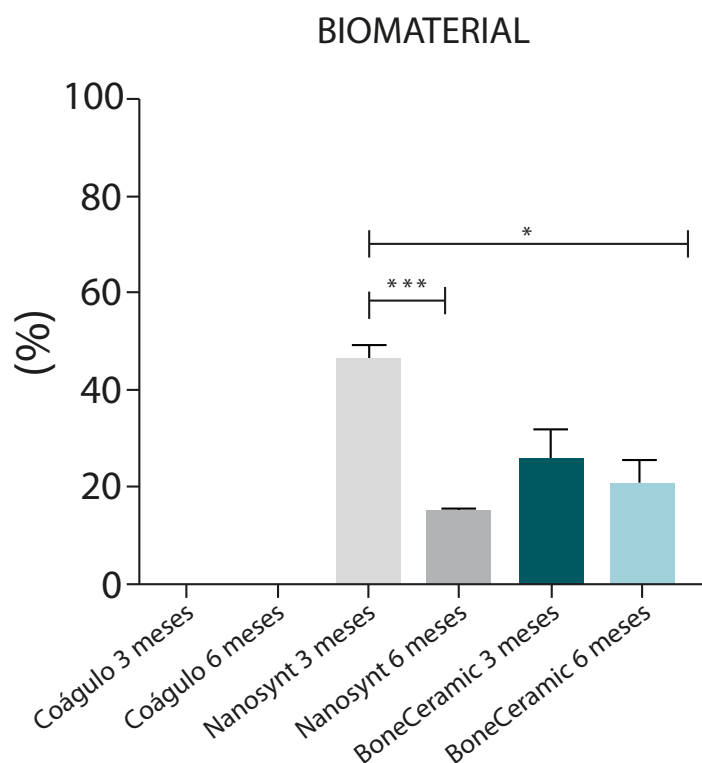


Figura 17 — Avaliação histomorfométrica dos grupos experimentais para avaliação de biomaterial residual após 3 e 6 meses de implantação (n=5). * = $p < 0,05$, *** = $p < 0,001$.

Do ponto de vista clínico, **Nanosynt** é de fácil manuseio, excelente manipulação para preenchimento alveolar e radiopaco para acompanhamento por exames de imagens. A reabertura das áreas enxertadas com **Nanosynt**, após 3 e 6 meses, mostrou áreas completamente preenchidas com osso e biomaterial, permitindo a preservação da arquitetura alveolar e a instalação de implantes dentários. O uso de **Nanosynt** em humanos mostra-se seguro e eficaz.

Em conjunto, estes resultados mostram que **Nanosynt** é um excelente osteocondutor, com performance diferenciada ao longo de todo o processo de reparo, trazendo novas perspectivas de tratamento clínico já no primeiro trimestre pós-cirúrgico. Estes dados mostram que **Nanosynt** é funcional e apresenta solubilidade otimizada em meio biológico em virtude da sua área de superfície, modulada pelo seu caráter nanoparticulado, e pela sua morfologia nanotexturizada e de poros interconectados.

9. INSTRUÇÕES DE USO

Nanosynt tem indicação como material de preenchimento e/ou material de reconstrução em casos de:

- Defeitos ósseos intraorais e maxilofaciais pequenos ou médios e que apresentem no mínimo 3 paredes remanescentes de suporte;
- Reconstrução/preenchimento alveolar de 1 ou vários elementos (ex., após exodontia);
- Reconstrução (horizontal e vertical) em casos de defeito ósseo no rebordo alveolar;
- Tratamento regenerativo periodontal;
- Tratamento regenerativo periimplantar;
- Levantamento do seio maxilar (sinus lift);
- Preenchimento de defeitos ósseos após apicectomia, remoção de cistos ósseos, osteotomia corretiva.

9.1 Modo de Uso

Antes de iniciar o tratamento leia com atenção as Advertências, Precauções, Contraindicações e possíveis Efeitos Colaterais.

Recomenda-se que o profissional tenha experiência ou formação adicional na técnica de regeneração tecidual ou no uso de material de substituição óssea.

Nanosynt é apresentado em embalagem estéril, depois de aberto deve ser utilizado em ambiente asséptico.

- Depois de aberto, dispensar o **Nanosynt** em um recipiente estéril. Caso deseje, misturar **Nanosynt** com sangue originário do defeito, soro fisiológico estéril, plasma rico em plaquetas do próprio paciente, ou material ósseo homólogo obtido do local da intervenção (exemplo: mento, área alveolar ou outras áreas), tomando-se cuidado de que este sangue e/ou osso não estejam contaminados.
- O **Nanosynt** puro ou sua mistura deve ser inserido no defeito a ser preenchido evitando-se compactá-lo. Na região deve haver uma quantidade suficiente de osso vital e bem vascularizado, obtendo-se o máximo contato. O defeito deve ser preenchido tão completamente quanto possível.
- Adicionalmente o material pode ser coberto por membrana para regeneração guiada, conforme necessidade, de acordo com o profissional.
- Deve-se assegurar a cobertura total do enxerto com tecido mole, suturando de modo que não haja tensões.
- Recomenda-se um tempo de cicatrização mínima de 06 meses para a neoformação óssea. O tempo de cicatrização pode variar de paciente para paciente e em função da área tratada, do diagnóstico e do estado individual de cada paciente.

9.2 Efeitos Colaterais

Até o momento, efeitos colaterais associados ao uso deste produto são desconhecidos.

9.3 Precauções e Contra Indicações

- O **Nanosynt** tem uso restrito aos profissionais da área odontológica, que tenham pleno conhecimento das técnicas de uso de materiais de substituição óssea.
- O uso não está previsto para outras áreas além daquelas indicadas.
- O **Nanosynt** é um material auxiliar para a substituição óssea. Sua utilização por si só ainda não garante o sucesso do tratamento que depende do protocolo clínico utilizado e da resposta biológica do paciente.
- O produto não se propõe a ser submetido a estresse mecânico ou cargas estruturais. A estabilidade mecânica do local de preenchimento ou reconstrução deve ser assegurada.
- Não deve ser aplicado em áreas infectadas. O profissional clínico (cirurgião-dentista) deverá assegurar-se de que qualquer infecção ativa foi adequadamente tratada.
- O tempo de cicatrização depende da resposta do paciente e do local de aplicação. Recomenda-se um tempo mínimo de 06 meses, ao critério do profissional, para que o osso se forme. O **Nanosynt** é biocompatível e parcialmente reabsorvido em cerca de 60 dias.
- O **Nanosynt** é um produto de uso único e não deve ser reutilizado ou reesterilizado. O produto que foi aberto e não foi utilizado no procedimento clínico deve ser descartado.
- O produto é fornecido em embalagem lacrada, o que garante sua integridade. Não utilizar se a embalagem estéril estiver aberta ou danificada. O **Nanosynt** é fornecido em condições estéreis, logo seu uso requer cuidados de assepsia.
- O **Nanosynt** não foi testado em gestantes ou lactantes. Não se tem conhecimento se os metabólitos do Nanosynt atravessam a placenta ou passam para o leite materno.
- O **Nanosynt** não foi testado em portadores de doenças endócrinas.
- O **Nanosynt** não se destina a pacientes pediátricos.
- O **Nanosynt** não foi testado em pessoas em fase de crescimento.
- O produto deve ser armazenado dentro da embalagem original, à temperatura ambiente e local seco.
- Manter fora do alcance de crianças.

9.4 Conservação e Armazenamento

- **Nanosynt** deve ser armazenado dentro da embalagem original, à temperatura ambiente (entre 10°C/ 50°F e 30°C/86°F), em local seco e ao abrigo da luz.
- O **Nanosynt** é fornecido esterilizado por radiação gama. O produto é de uso único e não deve ser reutilizado ou reesterilizado. O produto que foi aberto e não foi utilizado no procedimento clínico deve ser descartado.
- O **Nanosynt** é fornecido em embalagem lacrada, o que garante sua integridade. Não utilizar o **Nanosynt** se a embalagem estéril estiver aberta ou danificada.
- Não utilizar o produto se este estiver fora do prazo de validade. A data de validade está impressa na etiqueta externa.

9.5 Advertências

O **Nanosynt** deve ser armazenado dentro da embalagem original, à temperatura ambiente e local seco. Não

utilizar o produto se este estiver fora do prazo de validade, que está impressa na etiqueta externa. Por ser um produto inorgânico e atóxico, o **Nanosynt** pode ser descartado em lixeira comum. Manter fora do alcance de crianças.

9.6 Eficácia e Segurança

Segurança: Este produto é baseado na tecnologia dos nanofosfatos de cálcio, os quais conhecidamente não apresentam qualquer toxicidade. Sua fabricação utiliza matérias-primas selecionadas e de alto grau de pureza, adequadas para uso médico e/ou odontológico. Com estas considerações podemos dizer que o uso do produto **Nanosynt** é seguro se respeitadas as normas e orientações de utilização e aplicação.

Eficácia: Estudos laboratoriais e clínicos demonstraram claramente a eficácia proposta para o produto **Nanosynt**.

10. Referências de Suporte

1. Anderson JM. Biological responses to materials. *Annual Review of Materials Research*. 2001;31(1):81-110.
2. Schindler OS, Cannon SR, Briggs TW, Blunn GW. Composite ceramic bone graft substitute in the treatment of locally aggressive benign bone tumours. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2008;16(1):66-74.
3. Giannoudis PV, Dinopoulos H, Tsiridis E. Bone substitutes: an update. *Injury*. 2005;36 Suppl 3:S20-7.
4. Ono D, Jimbo R, Kawachi G, Ioku K, Ikeda T, Sawase T. Lateral bone augmentation with newly developed beta-tricalcium phosphate block: an experimental study in the rabbit mandible. *Clin Oral Implants Res*. 2011;22(12):1366-71.
5. Browaeys H, Bouvry P, De Bruyn H. A literature review on biomaterials in sinus augmentation procedures. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2007;9(3):166-77.
6. Gauthier O, Muller R, von Stechow D, Lamy B, Weiss P, Bouler JM, et al. In vivo bone regeneration with injectable calcium phosphate biomaterial: a three-dimensional micro-computed tomographic, biomechanical and SEM study. *Biomaterials*. 2005;26(27):5444-53.
7. Habal MB, Reddi AH. Bone grafts and bone induction substitutes. *Clin Plast Surg*. 1994;21(4):525-42.
8. LeGeros RZ. Properties of Osteoconductive Biomaterials: Calcium Phosphates. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2002;395:81-98.
9. Coelho PG, Granjeiro JM, Romanos GE, Suzuki M, Silva NR, Cardaropoli G, et al. Basic research methods and current trends of dental implant surfaces. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2009;88(2):579-96.
10. Ayers RA, Simske SJ, Nunes CR, Wolford LM. Long-term bone ingrowth and residual microhardness of porous block hydroxyapatite implants in humans. *J Oral Maxillofac Surg*. 1998;56(11):1297-301; discussion 302.
11. Bucholz RW, Carlton A, Holmes R. Interporous hydroxyapatite as a bone graft substitute in tibial plateau fractures. *Clin Orthop Relat Res*. 1989(240):53-62.
12. Ghanaati S, Barbeck M, Detsch R, Deisinger U, Hilbig U, Rausch V, et al. The chemical composition of synthetic bone substitutes influences tissue reactions in vivo: histological and histomorphometrical analysis of the cellular inflammatory response to hydroxyapatite, beta-tricalcium phosphate and biphasic calcium phosphate ceramics. *Biomed Mater*. 2012;7(1):015005.
13. LeGeros RZ. Calcium phosphate-based osteoinductive materials. *Chem Rev*. 2008;108(11):4742-53.

14. Nyan M, Sato D, Kihara H, Machida T, Ohya K, Kasugai S. Effects of the combination with alpha-tricalcium phosphate and simvastatin on bone regeneration. *Clin Oral Implants Res.* 2009;20(3):280-7.
15. Yamada M, Shiota M, Yamashita Y, Kasugai S. Histological and histomorphometrical comparative study of the degradation and osteoconductive characteristics of alpha- and beta-tricalcium phosphate in block grafts. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2007;82(1):139-48.
16. Nyan M, Miyahara T, Noritake K, Hao J, Rodriguez R, Kasugai S. Feasibility of alpha tricalcium phosphate for vertical bone augmentation. *J Investig Clin Dent.* 2012.
17. Rojbani H, Nyan M, Ohya K, Kasugai S. Evaluation of the osteoconductivity of alpha-tricalcium phosphate, beta-tricalcium phosphate, and hydroxyapatite combined with or without simvastatin in rat calvarial defect. *J Biomed Mater Res A.* 2011;98(4):488-98.
18. Moura CC, Souza MA, Dechichi P, Zanetta-Barbosa D, Teixeira CC, Coelho PG. The effect of a nanothickness coating on rough titanium substrate in the osteogenic properties of human bone cells. *J Biomed Mater Res A.* 2010;94(1):103-11.
19. Schwartz-Filho HO, Bougas K, Coelho PG, Xue Y, Hayashi M, Faeda RS, et al. The effect of laminin-1-doped nanoroughened implant surfaces: gene expression and morphological evaluation. *Int J Biomater.* 2012;2012:305638.
20. Wennerberg A, Svanborg LM, Berner S, Andersson M. Spontaneously formed nanostructures on titanium surfaces. *Clin Oral Implants Res.* 2012.
21. Coelho PG, Granato R, Marin C, Bonfante EA, Janal MN, Suzuki M. Biomechanical and bone histomorphologic evaluation of four surfaces on plateau root form implants: An experimental study in dogs. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology.* 2010;109(5):e39-e45.
22. Gonda Y, Ioku K, Shibata Y, Okuda T, Kawachi G, Kamitakahara M, et al. Stimulatory effect of hydrothermally synthesized biodegradable hydroxyapatite granules on osteogenesis and direct association with osteoclasts. *Biomaterials.* 2009;30(26):4390-400.
23. Okuda T, Ioku K, Yonezawa I, Minagi H, Gonda Y, Kawachi G, et al. The slow resorption with replacement by bone of a hydrothermally synthesized pure calcium-deficient hydroxyapatite. *Biomaterials.* 2008;29(18):2719-28.
24. Okuda T, Ioku K, Yonezawa I, Minagi H, Kawachi G, Gonda Y, et al. The effect of the microstructure of beta-tricalcium phosphate on the metabolism of subsequently formed bone tissue. *Biomaterials.* 2007;28(16):2612-21.
25. Ong A, Guda T. Porosity and Specific Density Measurement. 2010.

26. Mijares D. Synthetic Bone Mineral (SBM): Prevention of Bone Loss Induced by Estrogen Deficiency in a Rat Model. New York: NYU College of Dentistry; 2009.
27. Young RA. Rietveld Method, The. 1995.
28. Taylor JC. Rietveld Made Easy. 2003.
29. Quaranta A, Iezzi G, Scarano A, Coelho PG, Vozza I, Marincola M, et al. A Histomorphometric Study of Nanothickness and Plasma-Sprayed Calcium–Phosphorous-Coated Implant Surfaces in Rabbit Bone. *J Periodontol*. 2010;81(4):556-61.
30. Coelho PG, Marin C, Granato R, Bonfante EA, Lima CP, Suzuki M. Surface treatment at the cervical region and its effect on bone maintenance after immediate implantation: an experimental study in dogs. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2010;110(2):182-7.
31. Coelho PG, Suzuki M, Guimaraes MV, Marin C, Granato R, Gil JN, et al. Early bone healing around different implant bulk designs and surgical techniques: A study in dogs. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2010;12(3):202-8.
32. Marin C, Granato R, Suzuki M, Gil JN, Janal MN, Coelho PG. Histomorphologic and histomorphometric evaluation of various endosseous implant healing chamber configurations at early implantation times: a study in dogs. *Clinical Oral Implants Research*. 2010;21(6):577-83.
33. Giro G, Tovar N, Witek L, Marin C, Silva NR, Bonfante EA, et al. Osseointegration assessment of chairside argon-based nonthermal plasma-treated Ca-P coated dental implants. *J Biomed Mater Res A*. 2012.
34. Witek L, Marin C, Granato R, Bonfante EA, Campos F, Bisinotto J, et al. Characterization and in vivo evaluation of laser sintered dental endosseous implants in dogs. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*. 2012;100B(6):1566-73.
35. LeGeros RZ. Calcium phosphates in oral biology and medicine. *Monogr Oral Sci*. 1991;15:1-201.
36. Coelho PG, Coimbra ME, Ribeiro C, Fancio E, Higa O, Suzuki M, et al. Physico/chemical characterization and preliminary human histology assessment of a β -TCP particulate material for bone augmentation. *Materials Science and Engineering: C*. 2009;29(7):2085-91.
37. LeGeros RZ. Biodegradation and bioresorption of calcium phosphate ceramics. *Clin Mater*. 1993;14(1):65-88.
38. Lee JH, Chang B-S, Jeung U-O, Park K-W, Kim M-S, Lee C-K. The First Clinical Trial of Beta-Calcium Pyrophosphate as a Novel Bone Graft Extender in Instrumented Posterolateral Lumbar Fusion. *Clin Orthop Surg*. 2011;3(3):238-44.

39. Barrère F, van Blitterswijk CA, de Groot K. Bone regeneration: molecular and cellular interactions with calcium phosphate ceramics. *Int J Nanomedicine*. 2006;1:317-32.
40. Kokubo T, Kim HM, Kawashita M. Novel bioactive materials with different mechanical properties. *Biomaterials*. 2003; 24:2161-75.
41. Kumta PN, Sfeir C, Lee DH, Olton D, Choi D. Nanostructured calcium phosphates for biomedical applications: novel synthesis and characterization. *Acta Biomater*. 2005 (1): 65-83.
42. Onuma K, Yamagishi K, Oyane A. Nucleation and growth of hydroxyapatite nanocrystals for nondestructive repair of early caries lesions. *J Crystal Growth*. 2005; (282): 199-207.
43. ISO 10.993-1:2009 - Biological evaluation of medical devices - Part 1: Evaluation and testing within a risk management process.
44. ISO 10993-5:2009 - Biological evaluation for medical devices – Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity.
45. ISO 10993-6:2007 - Biological evaluation for medical devices – Part 6: Tests for local effects after implantation.
46. ISO 10993-14:2001 - Biological evaluation for medical devices – Part 14: Identification and quantification of degradation products from ceramics.
47. ISO 10993-18:2005 - Biological evaluation for medical devices – Part 18: Chemical characterization of materials.
48. ISO 10993-19:2006 - Biological evaluation for medical devices – Part 19: Physico-chemical, morphological and topographical characterization of materials.
49. ISO 14155-1:2003 – Clinical investigation of medical devices for human subjects – Part 1: General requirements.
50. ISO 14155-2:2003 – Clinical investigation of medical devices for human subjects – Part 2: Clinical investigation plans.
51. ISO 22794:2007 – Dentistry – Implantable materials for bone filling and augmentation in oral and maxillofacial surgery – Contents of a technical file.
52. ISO 11607-1:2006 – Packing for terminally sterilized medical devices – Part 1: Requirements for materials, sterile barrier systems and packing systems.
53. ISO 11607-2:2006 – Packing for terminally sterilized medical devices – Part 2: Validation requirements for

forming, sealing and assembly processes.

54. ISO-11137-1: 2006. Sterilization of health care products. Radiation – Part 1: Requirements for development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices.
55. ISO-11137: 1995. Sterilization of health care products. Requirements for validation and routine control – Radiation Sterilization.
56. ISO 11137-2:2012. Sterilization of health care products - Radiation - Part 2: Establishing the sterilization dose
57. ISO 11737-1:2006. Sterilization of medical devices - Microbiological Methods - Part 1: Estimation of bioburden.
58. ISO 11737-2:2009. Sterilization of medical devices - Microbiological Methods - Part 2: Tests of sterility performed in the definition, validation and maintenance of a sterilization process.
59. ASTM F1185-03:2009 – Standard specification for composition of hydroxyapatite for surgical implants.
60. ASTM F1088-04a:2010 - Standard specification for beta-tricalcium phosphate for surgical implantation.
61. ASTM F895-84:1984 - Standard test method for agar diffusion cell culture screening for cytotoxicity.
62. US Pharmacopeia 32, 2009 - Biological reactivity tests in vitro.
63. U.S. Pharmacopeia / National Formulary – USP 34/NF 29, 2001.
64. Resolução RE No. 1, de 29/01/2005 da ANVISA.
65. ASTM F1980–07 (Reapproved 2011) Standard Guide for Accelerated Aging of Sterile Barrier Systems for Medical Devices.
66. Beak KH. 2005. REPORT of Shelf-life of TEMP.IT. SPIDENT CO., LTD., p. 1-9.
67. Leite EG. Estabilidade: Importante parâmetro para avaliar a qualidade, segurança e eficácia de fármacos e medicamentos. 2005. Dissertação – UFRGS, Porto Alegre. 178p
68. Kim MS. 2006. REPORT of Shelf-life of Seal.it. SPIDENT CO., LTD., p. 1-8.
69. Kim MS. 2008. REPORT of Shelf-life of EsBond. SPIDENT CO., LTD., p. 1-8.
70. Resolução RE nr. 01, de 29 de janeiro de 2005 que determina a publicação do Guia para Realização de Estudos de Estabilidade.

71. Kaushke E. et al, The in vitro viability and growth of fibroblasts cultured in the presence of different bone grafting materials (NanoBone® and Straumann Bone Ceramic®) Folia Morphol, 2006, vol 65, n°1.
72. Zielak J.C et al; Comparative ultrastructure evaluation of particle biomaterial of ovine origin. RSBO 2011 Jan-Mar;8(1):36-42.
73. Accorsi-Mendonça, T. et al, Physicochemical characterization of two deproteinized bovine xenografts. Braz Oral Res 2008;22(1):5-10.
74. Calvo-Guirado JL, Ramírez-Fernández MP, Delgado-Ruiz RA, Maté-Sánchez JE, Velasquez P, de Aza PN. Influence of Biphasic β -TCP with and without the use of collagen membranes on bone healing of surgically critical size defects. A radiological, histological, and histomorphometric study. Clin. Oral Impl. Res. 00, 2013, 1–11

Fabricado/distribuído por:
DENTSCARE LTDA.
Av. Edgar Nelson Meister, 474
Bairro: Distrito Industrial
89219-501 - Joinville - SC
Fone: (047) 3441-6100 /Fax: (47) 3427-3377
Autorização de Funcionamento MS P5X44XY0XX28
CNPJ: 05.106.945/0001-06
INDÚSTRIA BRASILEIRA
Responsável Técnico: Friedrich Georg Mittelstädt
CRQ.: 13100147-SC

Marca:
FGM®



Atendimento ao Profissional:
+ 55 (47) 3441-6100
0800 644 6100
www.fgm.ind.br
contato@fgm.ind.br

Este material foi fabricado somente para uso odontológico e deve ser manipulado de acordo com as instruções de uso. O fabricante não é responsável por danos causados pelo uso indevido ou por manipulação incorreta do material. Além disso, o usuário está obrigado a comprovar, antes do emprego e sob sua responsabilidade, se esse material é compatível com a utilização desejada, principalmente quando esta utilização não está indicada nestas instruções de uso.



www.fgm.ind.br