



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

(11) PI 0714632-9 B1

(22) Data do Depósito: 23/08/2007

(45) Data de Concessão: 16/10/2018



(54) Título: PÓ DE CIMENTO, CIMENTO DE FOSFATO DE CÁLCIO APATÍTICO, USO DE CPC INJETÁVEL, USOS IN VITRO OU EX VIVO DE UM CPC E IMPLANTE DENTÁRIO OU ÓSSEO

(51) Int.Cl.: A61L 24/00; A61L 27/40

(30) Prioridade Unionista: 24/08/2006 EP 06291352.0, 24/08/2006 US 60/839,697

(73) Titular(es): UNIVERSITE DE NANTES. GRAFTYS

(72) Inventor(es): IBRAHIM KHAIRON; PIERRE WEISS; JEAN-MICHEL BOULER

(85) Data do Início da Fase Nacional: 25/02/2009

"PÓ DE CIMENTO, CIMENTO DE FOSFATO DE CÁLCIO APATÍTICO, USO DE CPC INJETÁVEL, USOS IN VITRO OU EX VIVO DE UM CPC E IMPLANTE DENTÁRIO OU ÓSSEO"

CAMPO DA INVENÇÃO

[001] A invenção se refere a um cimento de cálcio-fosfato apatítico macroporoso e altamente reabsorvível com uma elevada resistência à compressão sendo útil como cimento ósseo.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[002] O osso é um composto de biopolímeros, principalmente colágeno, e um componente inorgânico identificado como hidróxiapatita de carbonato, aproximada como $(Ca, Mg, Na, M)_{10}(PO_4, CO_3, HPO_4)_6(OH, Cl)_2$.

[003] Até o momento, uma ampla variedade de materiais de implante tem sido usada para reparar, restaurar e aumentar o osso. Os implantes mais comumente usados incluem osso autólogo, polímeros sintéticos e metais inertes. Protocolos usando esses materiais possuem desvantagens significativas que podem incluir dor para o paciente, risco de infecção durante operações, falta de biocompatibilidade, custo e o risco de que a massa inserida possa ainda danificar o osso. Portanto, um objetivo principal dos cientistas de biomaterial tem sido desenvolver técnicas para reparo esquelético.

[004] Cimentos ósseos, tais como cimentos baseados em polimetil metacrilato (PMMA) oferecem determinadas vantagens ao evitar o uso de implantes sólidos, mas também têm diversas desvantagens. Metacrilatos e ácido metacrílico são conhecidos irritantes para tecidos vivos e, quando cimentos baseados em PMMA são curados *in vivo*, radicais livres são gerados, o que pode danificar os tecidos circundantes. Além disso, a reação de polimerização para esses materiais é altamente exotérmica e o calor produzido durante cura pode danificar os tecidos.

[005] O conceito e vantagens potenciais de um cimento apatítico

ou de fosfato de cálcio (CPC) como um possível material de restauração foram primeiro introduzidos por LeGeros e colaboradores em 1982 ("*Apatitic Calcium Phosphates: Possible Restorative Materials*", J Dent Res 61 (Ed. Esp.): 343).

[006] Existem vários produtos comerciais de CPC atualmente. O CPC possui as seguintes vantagens, como a maleabilidade que permite que o mesmo se adapte ao local e formato do defeito. A introdução de cimentos de fosfato de cálcio injetável aprimorou grandemente a manipulação e distribuição dos cimentos e abriu áreas de novas aplicações para o CPC.

[007] Sistemas de CPC consistem de um componente em pó e um líquido. O componente em pó é usualmente composto de um ou mais compostos de fosfato de cálcio com ou sem sais de cálcio adicionais. Outros aditivos são incluídos em pequenas quantidades para ajustar os tempos de cura, aumentar a injetabilidade, reduzir a coesão ou tempo de intumescimento e/ou introduzir macroporosidade.

[008] O componente líquido pode consistir de um ou mais dos seguintes: solução salina, água desionizada, ácido fosfórico diluído, ácidos orgânicos diluídos (ácido acético, cítrico, succínico), fosfato de sódio (alcalino ou neutro), carbonato ou bicarbonato de sódio, alginato de sódio, bicarbonato de sódio, citrato de sódio e/ou sulfato de condroitina de sódio.

[009] Os CPCs comerciais atualmente disponíveis sofrem de algumas deficiências, tal como a ausência de macroporosidade, baixa taxa de bioreabsorção e uma frágil resistência à compressão. Isso leva a fraturas perigosas por estresse.

[010] A macroporosidade é de grande importância para a regeneração óssea, uma vez que ela facilita a colonização por células ósseas do material, a angiogênese, crescimento tecidual e reabsorção do material.

[011] Vários métodos de introdução de macroporosidade em CPCs foram divulgados.

[012] Um deles consiste de liberação de CO₂ durante a reação de ácido e NaHCO₃ ao proporcionar ácido (ácido cítrico) e NaHCO₃ ou adição de solução de fosfato de sódio ácido (NaH₂PO₄) ao NaHCO₃.

[013] Outros métodos têm recomendado a introdução de fibras reabsorvíveis como, por exemplo, a poligalactina; adição de sais solúveis (por exemplo, cloreto de cálcio e hidróxido de sódio ou potássio); a adição de agentes de formação de poros (por exemplo, açúcar, NaHCO₃, sais de cálcio), ou uso de partículas em solução de fosfato de sódio congeladas (NaH₂PO₄).

[014] A publicação WO 2006/030054 sugere a formação de espuma de um cimento de fosfato de cálcio com a adição de agentes de superfície ativos e o batimento ou agitação mecânica do mesmo para formar bolhas de ar que proporcionam microporosidade.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

[015] Resumidamente, portanto, a presente invenção é dirigida a um novo cimento em pó compreendendo um componente orgânico consistindo de um ou mais polímeros biocompatíveis e bioreabsorvíveis e um componente inorgânico consistindo de um ou mais compostos de fosfato de cálcio. De preferência, após a mistura com uma fase líquida e cura, esse cimento proporciona um cimento de fosfato de cálcio apatítico com uma macroporosidade acima de 100 µm e uma resistência à compressão acima de 10 MPa. O cimento em pó, de acordo com a invenção, é útil como um cimento ósseo.

[016] O componente inorgânico se precipita após dissolução na fase líquida em uma apatita cálcio-deficiente. Assim, a apatita obtida é degradada através de processos químicos e celulares favorecidos pela microporosidade.

[017] Os polímeros do componente orgânico intumescem em contato com a fase líquida. Após a cura, os polímeros são integrados na parte

mineral. Eles atuam como um aglutinante entre as partículas minerais e conferem as propriedades reológicas e elásticas biomecânicas ao CPC. Sua degradação adicional resulta em túneis e macroporos interconectados. Macroporos interconectados no cimento apatítico permitem sua reabsorção passiva por meio de dissolução através dos fluidos biológicos e sua reabsorção ativa através da colonização dos macroporos por osteoclastos.

[018] A invenção também se refere ao CPC apatítico resultante da mistura do referido cimento em pó com uma fase líquida e cura. Esse CPC, de acordo com a invenção, tem uma macroporosidade não exibida pelos CPCs apatíticos atualmente divulgados e uma alta resistência à compressão. Essas propriedades conferem vantagens particulares, tal como uma alta taxa de reabsorção e uma elasticidade muito próxima a dos ossos naturais.

[019] O CPC de acordo com a invenção pode ser usado para aplicações dentais e médicas referentes ao reparo ósseo, aumento, reconstrução, regeneração e tratamento de osteoporose e também para distribuição de fármaco e como andaimes para engenharia tecidual. Outras aplicações dentais potenciais são: reparo de defeitos periodontais, aumento do sino, reconstrução maxilofacial, materiais de revestimento de polpa, reparo da fissura do palato e como adjuvantes em implantes dentais. Aplicações médicas adicionais incluem: reparo de grandes defeitos ósseos, reparo de fraturas ósseas causadas por trauma ou osteoporose associada; para fusão da coluna, revisão de cirurgia, aumento ósseo e para reconstruções ósseas associadas à terapia de câncer.

DEFINIÇÕES

[020] "Biocompatível", usado aqui, significa bem tolerado pelo organismo hospedeiro e o qual não causa reação de rejeição, reação tóxica, lesão nociva ou efeito nocivo sobre suas funções biológicas.

[021] Conforme usado aqui, um "polímero bioreabsorvível" é um

polímero cujos produtos degradativos são metabolizados *in vivo* ou excretados do corpo através de vias naturais.

[022] Um "cimento" é o resultado da cura de uma pasta resultante da mistura de uma fase sólida pulverulenta e uma fase líquida.

[023] A "cura" de um cimento significa o auto-endurecimento automático em temperatura ambiente ou corporal da pasta resultante da mistura da fase sólida e da fase líquida.

[024] Um "cimento injetável" significa uma pasta de cimento suficientemente fluida para fluir através de uma agulha com um diâmetro de uns poucos milímetros, de preferência entre 1 e 5 mm.

[025] Um "cimento de fosfato de cálcio" é um cimento em que a fase sólida pulverulenta é composta de um composto de fosfato de cálcio ou uma mistura de compostos de cálcio e/ou fosfato.

[026] Um cimento de fosfato de cálcio "apatítico" cristaliza no sistema hexagonal tendo a fórmula $Ca_{5x}(PO_4)_3x(OH, Cl, F)_x$ com $x \geq 1$.

[027] Um fosfato de cálcio é dito como sendo "amorfo", sem estrutura cristalina.

[028] Um "macroporo" é um poro com um diâmetro acima de 100 μm . A "macroporosidade" no estado de cimento, o qual contém macroporos com um diâmetro acima de 100 μm , está, de preferência, entre 100 e 300 μm .

[029] Uma "macroporosidade acima de 200" significa que os macroporos do cimento têm, em média, um diâmetro acima de 200 μm .

[030] A "resistência à compressão" é o esforço compressivo máximo suportado pela amostra de cimento até a ruptura. Ela é expressa em MPa [MNewtons/m²].

[031] Uma "micropartícula" tem um diâmetro menor que 1 mm.

[032] Uma "microesfera" de polímero é uma micropartícula

formada por uma matriz polimérica homogênea com um diâmetro menor que 1 mm, de preferência entre 100 e 300 μm , de preferência 150 e 250 μm , mais preferivelmente entre 80 e 200 μm .

[033] Uma "microcápsula" de polímero é uma microesfera oca constituída por um envoltório polimérico que circunda um reservatório com um diâmetro de menos de 1 mm, de preferência entre 100 e 300 μm , de preferência 150 e 250 μm .

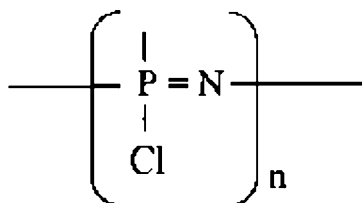
[034] Um "implante" é um objeto introduzido no corpo para substituir, em parte ou totalmente, um dente, uma articulação, um osso ou uma cartilagem.

[035] Uma "cirurgia minimamente invasiva" significa uma técnica de cirurgia que não requer uma grande incisão, mas uma incisão de uns poucos centímetros, de preferência ≤ 5 cm.

[036] Dendrímeros são polímeros arborescentes de grande tamanho (dendríticos) produzidos através de processos iterativos a partir de uma molécula com pelo menos três sítios reativos.

[037] Polissacarídeos são uma classe de carboidratos, tais como amido e celulose, consistindo de uma série de monossacarídeos unidos por ligações glicosídicas.

[038] Polifosfazenos têm a fórmula geral a seguir, com $n > 1$:



DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[039] O primeiro objetivo da invenção consiste em um cimento em pó compreendendo um componente orgânico consistindo de um ou mais polímeros biocompatíveis e bioreabsorvíveis e um componente inorgânico

consistindo de um ou mais compostos de fosfato de cálcio. Esse cimento em pó cura com uma fase líquida em um cimento de fosfato de cálcio apatítico com uma macroporosidade acima de 100 μm , de preferência entre 100 e 300 μm , mais preferivelmente entre 200 e 300 μm , e uma resistência à compressão acima de cerca de 10 MPa, de preferência acima de cerca de 20 MPa, mais preferivelmente acima de cerca de 25 MPa.

[040] De preferência, essa resistência à compressão é obtida com uma quantidade de polímero no cimento em pó entre cerca de 0,1 e cerca de 30%, de preferência cerca de 0,5 e cerca de 30%, mais preferivelmente cerca de 1 a cerca de 10%, mais preferivelmente cerca de 1 a cerca de 5%.

[041] Essa macroporosidade é obtida com a degradação das micropartículas poliméricas integradas na parte mineral após a cura. De preferência, o diâmetro apropriado das micropartículas poliméricas está entre 20 e 300 μm , de preferência entre 50 e 250 μm , mais preferivelmente entre 80 e 200 μm , ainda mais preferivelmente entre 100 e 200 μm .

[042] Polímeros biocompatíveis e bioreabsorvíveis úteis na invenção incluem, por exemplo, um polímero da família do poliéster linear, tal como ácidos polilácticos, ácidos poliglicólicos ou poli(ϵ)caprolactona e seus copolímeros associados, por exemplo, (poli)lactídeo-co-glicolídeo, em todas as proporções de lactídeo para glicolídeo e L-lactídeo ou D,L-lactídeo; colágeno, polifosfazenos, dendrímeros e polissacarídeos; poliortoéster, polianidrido, polidioxanona, ácido hialurônico e polihidróxi butirato e seus sais e misturas dos mesmos.

[043] Polifosfazenos, dendrímeros, polissacarídeos, poli(ϵ)caprolactona e seus sais e misturas dos mesmos são preferidos como o componente orgânico do cimento em pó de acordo com a invenção. Além de suas propriedades físicas e boa resistência à compressão, esses podem ser produzidos com velocidade de reabsorção, propriedades hidrofílicas e

solubilidade apropriadas. Então, isso permite o controle de sua capacidade de reabsorção e a substituição reabsorção-orientada do CPC.

[044] Polifosfazenos os quais podem ser usados de acordo com a invenção são, de preferência, selecionados do grupo consistindo de poli(etilóxi benzoato)fosfazeno (PN-EOB), poli(propilóxi benzoato)fosfazeno (PN-POB), poli[bis(carboxilatofenóxi)fosfazeno de sódio] (Na-PCPP), poli[bis(carboxilatofenóxi)fosfazeno de potássio] (K-PCPP), poli[bis(etilalanato)fosfazeno] (PAlaP), poli[bis(carboxilatofenóxi)fosfazeno] (ácido-PCPP) e seus sais e misturas dos mesmos.

[045] Polissacarídeos e seus sais e misturas dos mesmos são polímeros mais preferidos usados no componente orgânico do cimento em pó de acordo com a invenção. Éteres de celulose e seus sais e misturas dos mesmos são polissacarídeos preferidos usados no componente orgânico do cimento em pó de acordo com a invenção, mais preferivelmente selecionado do grupo consistindo de hidróxi propil metil celulose (HPMC), carbóxi metil celulose (CMC).

[046] Polímeros biocompatíveis e bioreabsorvíveis de acordo com a invenção podem ser usados como pós finos, fibras ou micropartículas.

[047] Micropartículas poliméricas podem ser microesferas ou microcápsulas, de preferência encapsulação de um ou mais excipientes, tais como sacarose, glicose, água, um gás tal como ar, ou uma ou várias substâncias farmacologicamente ativas, tais como um antibiótico, um fármaco anti-inflamatório, um fármaco anti-câncer, um fármaco contra osteoporose, um fator de crescimento ou uma mistura dos mesmos. Métodos de encapsulação são bem conhecidos por aqueles habilitados na técnica.

[048] De preferência, as referidas micropartículas poliméricas são microesferas de poli(ϵ)caprolactona.

[049] O componente orgânico varia entre cerca de 0,1 e cerca

de 30%, de preferência entre cerca de 0,5 e cerca de 30%, mais preferivelmente entre cerca de 1 e cerca de 10%, ainda mais preferivelmente entre cerca de 1 e cerca de 5% em peso da quantidade total do cimento em pó de acordo com a invenção.

[050] De preferência, a quantidade de éter de celulose varia entre cerca de 0,1 e cerca de 5, de preferência entre cerca de 1 e cerca de 3%, mais preferivelmente entre cerca de 1 e cerca de 2% em peso da quantidade total do cimento em pó de acordo com a invenção.

[051] Compostos de fosfato de cálcio úteis na invenção incluem hidróxiapatita (HA) $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$; fosfato de cálcio amorfo (ACP), $\text{Ca}_x(\text{PO}_4)_y \cdot \text{H}_2\text{O}$; monohidrato de fosfato de monocálcio (MCPH), $\text{CaH}_4(\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$; dihidrato de fosfato de dicálcio (DCPD), $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; também denominado brushita; fosfato de dicálcio anidro (DCPA), CaHPO_4 ; apatita cálcio-deficiente ou precipitada (CDA), $(\text{Ca}, \text{Na})_{10}(\text{PO}_4, \text{HPO}_4)_6(\text{OH})_2$; fosfato de alfa- ou beta-tricálcio (α -TCP, β -TCP), $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$; e fosfato de tetracálcio (TTCP), $\text{Ca}_4\text{P}_2\text{O}_9$.

[052] Compostos de fosfato de cálcio facilmente reabsorvíveis são preferidos.

[053] Um componente inorgânico consistindo de um ou mais compostos de fosfato de cálcio selecionados do grupo consistindo de α -TCP/ β -TCP, ACP, MCPH, DCPA e misturas dos mesmos é preferido.

[054] Um componente inorgânico consistindo de um ou mais compostos de fosfato de cálcio selecionados do grupo consistindo de α -TCP, MCPH, DCPD e misturas dos mesmos é mais preferido.

[055] Um componente inorgânico compreendendo α -TCP é mais preferido. α -TCP tem a fórmula $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$. α -TCP é facilmente transformado em hidróxiapatita cálcio-deficiente (CDA) em solução aquosa. Essa propriedade é usada para formar CPCs apatíticos.

[056] Em uma modalidade preferida, o cimento em pó de acordo com a invenção compreende pelo menos cerca de 40%, de preferência cerca de 50%, mais preferivelmente cerca de 60%, ainda mais preferivelmente cerca de 70%, mais preferivelmente cerca de 80% de α -TCP.

[057] Em uma modalidade, o componente inorgânico inclui α -TCP e ACP. ACP é o mais solúvel no grupo de compostos de fosfato de cálcio usados em muitos CPCs. ACP pode ser tornado mais ou menos estável (isto é, mais ou menos solúvel ou mais ou menos suscetível a transformar outros fosfatos de cálcio) dependendo dos íons incorporados no mesmo (LeGeros e colaboradores, (1973), "*Amorphous calcium phosphates: synthetic and biological*").

[058] Um componente inorgânico consistindo de α -TCP e DCPD ou α -TCP e MCPM ou α -TCP e DCPD e MCPM é preferido.

[059] O cimento em pó mais preferido de acordo com a invenção compreende uma composição inorgânica consistindo de α -TCP e DCPD ou α -TCP e MCPM ou α -TCP e DCPD e MCPM e o componente orgânico consistindo de HPMC ou CMC ou poli(ϵ)caprolactona ou uma mistura dos mesmos.

[060] O componente inorgânico também pode compreender íons de estrôncio (Sr), magnésio (Mg), gálio ou sulfatos. Por exemplo, nitrato de estrôncio $\text{Sr}(\text{NO}_3)_2$ é usado. A adição desses íons permite melhor controle de cura e melhorar a dissolução do produto final.

[061] Um segundo objetivo de acordo com a invenção é um cimento de fosfato de cálcio apatítico como o produto final resultante da mistura entre um cimento em pó de acordo com a invenção que compreende um componente orgânico consistindo de um ou mais polímeros biocompatíveis e bioreabsorvíveis e um componente inorgânico consistindo de um ou mais compostos de fosfato de cálcio e uma fase líquida e cura. Um CPC de acordo

com a invenção tem uma macroporosidade acima de 100 μm , de preferência entre 100 e 300 μm , mais preferivelmente entre 200 e 300 μm e uma resistência à compressão acima de cerca de 10 MPa, de preferência acima de cerca de 20 MPa, ainda mais preferivelmente acima de cerca de 25 MPa.

[062] O componente inorgânico do CPC permite uma ligação íntima com o osso nativo e propriedades osteogênicas. O componente orgânico permite que a macroporosidade interconectada na matriz mineral e melhora a coesão, a elasticidade, as propriedades reológicas e a injetabilidade do cimento.

[063] Uma fase líquida apropriada inclui um ou mais dos seguintes: solução salina, água desionizada, ácido fosfórico diluído, ácidos orgânicos diluídos (ácido acético, cítrico, succínico), fosfato de sódio, carbonato ou bicarbonato de sódio, alginato de sódio, bicarbonato de sódio, sulfato de condroitina de sódio, uma solução aquosa de Na_2HPO_4 e/ou uma solução aquosa de $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$.

[064] Água, uma solução aquosa de $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$, uma solução aquosa de Na_2HPO_4 , uma solução de NaCl ou uma solução de citrato de sódio são preferidos. Por exemplo, uma solução a 2 a 3% em peso de Na_2HPO_4 em água destilada ou uma solução de NaCl a 0,9% pode ser usada.

[065] O pH da fase líquida deverá estar entre 5 e 10, de preferência entre 5 e 9, mais preferivelmente entre 5 e 7.

[066] De preferência, a proporção de fase líquida/fase sólida (L/S) está entre cerca de 0,25 e cerca de 0,7 ml/g, mais preferivelmente entre cerca de 0,3 e cerca de 0,6 ml/g, ainda mais preferivelmente é cerca de 0,4 ml/g ou cerca de 0,5 ml/g.

[067] O tempo de cura, o qual pode oscilar de cerca de 10 a cerca de 60 min., de preferência cerca de 10 a cerca de 30 min., depende da composição dos componentes em pó e líquidos, da proporção pó-para-líquido,

proporção dos componentes de fosfato de cálcio e dos tamanhos de partícula dos componentes em pó. O tempo de cura do cimento é uma propriedade importante do cimento. Se o tempo de cura é muito rápido, o cirurgião não tem tempo de usar o cimento antes que ele endureça. Se o tempo de cura é muito longo, o cirurgião terá de esperar até que ele possa fechar o ferimento.

[068] Em uma modalidade preferida, pelo menos um dos componentes compreende um regulador de cura, um acelerador de cura ou um retardante de cura ou ambos.

[069] Uma forma eficiente de acelerar o tempo de cura é ter grandes concentrações de íons de fosfato na solução de mistura. Isso pode acontecer via duas formas: (i) um sal de fosfato solúvel é adicionado como um pó na formulação de cimento. Quando de contato com a solução de mistura, o sal de fosfato dissolve e, conseqüentemente, acelera a reação química usando fosfato (princípio de LeChatelier); (ii) um sal de fosfato solúvel é pré-dissolvido na fase líquida de mistura. Exemplos de sais de fosfato solúveis são Na_2HPO_4 , NaH_2PO_4 , K_2HPO_4 , KH_2PO_4 , $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$. concentrações típicas na fase líquida de mistura estão na faixa de 0,05 a 1,00 M. Outra forma de acelerar a reação de cura é adicionar germes para crescimento de cristal de apatita, uma vez que a etapa de nucleação da reação de cura é um fator limitativo. Tipicamente, cristais de apatita podem ser usados, de preferência um pó de hidróxiapatita ou hidróxiapatita cálcio-deficiente. Pequenas quantidades (uns poucos percentuais em peso) são suficientes para reduzir drasticamente o tempo de cura.

[070] Quando o tempo de cura é muito curto, vários aditivos de cura podem ser adicionados para aumentar o tempo de cura. Exemplos típicos são compostos os quais inibem a nucleação e/ou o crescimento de cristais de apatita. Exemplos comuns são íons de pirofosfato, citrato ou magnésio. Um composto particularmente interessante é carbonato de cálcio. Aqueles habilitados na técnica obterão o tempo de cura apropriado com ensaios de

rotina.

[071] De preferência, um CPC de acordo com a invenção é injetável. Na verdade, em anos recentes, a ocorrência de fraturas osteoporóticas tem aumentado dramaticamente. Considerando a falta de cura adequada e o número crescente de pessoas idosas, espera-se que essa tendência continue. Fraturas osteoporóticas são, freqüentemente, muito difíceis de reparar porque o osso está muito fraco. Portanto, não é possível inserir parafusos para prender as placas de ósteo-síntese. Uma forma de resolver o problema é injetar um CPC no osso osteoporótico para reforçá-lo. A injeção de um CPC em um osso osteoporótico é possível apenas se o cimento é bem injetável.

[072] De forma a prevenir qualquer extravasamento do cimento nos tecidos que circundam o osso, é muito importante visualizar o cimento. A forma mais fácil é aumentar a rádio-opacidade do cimento, por exemplo, por meio de agentes de contraste. Por exemplo, pós metálicos de tântalo, titânio ou tungstênio podem ser usados. Poderia ser preferível usar agentes líquidos em cimentos parcialmente bioreabsorvíveis, tais como compostos de iodo como iopamidol, iohexol e iotrolan. De preferência, sulfato de bário é usado.

[073] Muito freqüentemente, defeitos ósseos não são em virtude de um evento traumático, mas uma doença, por exemplo, tumor ósseo, infecção, etc. Nesses casos, é interessante incorporar fármacos no cimento, em particular substâncias farmacêutica ou fisiologicamente ativas, de preferência antibióticos, fármacos anti-inflamatórios, fármacos anti-câncer, fármacos contra osteoporose, peptídeos e proteínas, tais como fatores de crescimento. Levando-se em conta sua estrutura e sua propriedade de dissolução, os cimentos de fosfato de cálcio são capazes de liberar lentamente os ingredientes ativos no ambiente dentro de uns poucos dias após implante. Esses ingredientes ativos também podem ser encapsulados em uma

microcápsula de um polímero biocompatível e bioreabsorvível do componente orgânico do CPC de acordo com a invenção.

[074] Outro objetivo da invenção é o uso *in vivo*, *in vitro* ou *ex vivo* de um CPC de acordo com a invenção como andaime para engenharia tecidual.

[075] O CPC de acordo com a invenção também pode ser empregado *in vitro*, *in vivo* ou *ex vivo* para produzir um implante dentário ou ósseo.

[076] Um outro objetivo da invenção é um implante dentário ou ósseo consistindo de uma moldagem de um CPC de acordo com a invenção.

[077] Um outro objetivo da invenção é o uso de um CPC injetável de acordo com a invenção para preencher um defeito ósseo ou fratura causada por trauma ou associada à osteoporose. Isso inclui uma etapa de cirurgia, mas CPCs injetáveis de acordo com a invenção podem ir a partes inacessíveis do corpo e são adequados para procedimentos cirúrgicos minimamente invasivos que se destinam a reduzir o dano e a dor enquanto se apressa para retornar à função. Esse método de tratamento compreende a introdução, no defeito ósseo ou fratura através de uma agulha, de um CPC injetável de acordo com a invenção.

[078] Um outro objetivo da invenção é o uso de um CPC injetável de acordo com a invenção para o preparo de um medicamento para o tratamento de um defeito ósseo ou fratura causada por trauma ou associada à osteoporose.

[079] Por exemplo, ele pode ser empregado em vertebroplastia percutânea. Isso consiste de um método de punção percutânea para estabilizar e fortalecer o colapso vertebral da coluna espinhal torácica e lombar, mais freqüentemente como um resultado de osteoporose.

[080] No curso de osteoporose, um colapso vertebral muito

doloroso pode ocorrer na região da coluna espinhal torácica (TSC) e lombar (LSC) como um resultado da capacidade reduzida de suportar carga da estrutura esquelética. Isso resulta em deformação mais ou menos distinta das vértebras e mesmo em colapso vertebral. Ambos os casos são facilmente reconhecíveis através de raio X. Mesmo um colapso vertebral completo e deformação distinta da coluna espinhal toda é possível.

[081] Sob narcose anestésica local ou, se desejado, total, uma agulha de punção fina é inserida nas vértebras, por exemplo, sob orientação de raios X. Em determinado ponto da vértebra (o assim denominado pedicelo), o osso pode sofrer punção pela agulha sem risco. Após o que, cimento ósseo fluido é injetado nas vértebras via a agulha de punção; após o cimento endurecer, a vértebra é estabilizada (vertebroplastia). Se a vértebra está gravemente deformada (por exemplo, no caso de uma deformação semelhante à cunha), a vértebra em colapso é fortalecida antes que o cimento seja injetado. Um balão é, desse modo, inserido na vértebra via a agulha de punção e inflado com fluido sob alta pressão. Após um fortalecimento com sucesso, o balão é removido e a cavidade resultante é enchida com cimento ósseo (quifoplastia por balão).

[082] Figura 1: Microscopia por exploração eletrônica (SEM) após 24 horas de cura de um CPC preparado com um cimento em pó consistindo de α -TCP (79%), DCPD (10%), MCPH (10%) e HMPC mostrando macroporos de cerca de 150 μ m de diâmetro principal.

[083] Figura 2: Espectro de difração por raios X do produto final da reação de um CPC preparado com um cimento em pó consistindo de α -TCP (79%), DCPD (10%), MCPH (10%) e HMPC.

[084] Figura 3: Microscopia por exploração eletrônica (SEM) após 24 horas de cura de um CPC preparado com um cimento em pó consistindo de α -TCP (88%), HPMC (%) e DCPD (10%) (Fig. 3a) ou MCPH (10%) (Fig. 3b).

[085] Figura 4: Microscopia por exploração eletrônica (SEM) após 24 horas de cura de um CPC preparado com um cimento em pó consistindo de α -TCP (62%), CaHPO_4 (26%), CaCO_3 (8%) e HPMC (K15M) (4%).

[086] Figura 5: Microscopia por exploração eletrônica (SEM) de um defeito do fêmur de um coelho 3 semanas após o implante de um CPC preparado com um cimento em pó consistindo de α -TCP (51%), CaHPO_4 (20%), CaCO_3 (4%) e microesferas de poli(ϵ)caprolactona (25%).

[087] Figura 6: Microscopia por exploração eletrônica (SEM) de um defeito do fêmur de um coelho 6 semanas após o implante de um CPC preparado com um cimento em pó consistindo de α -TCP (88%), DCPD (5%), MCPM (5%) e E4M (2%).

[088] Os exemplos a seguir ilustram e descrevem modalidades preferidas da invenção.

EXEMPLOS

EXEMPLO 1: PREPARO DE MICROESFERAS DE POLI(ϵ)CAPROLACTONA

[089] 1 g de poli(ϵ)caprolactona (Tone® P787, Union Carbide SA, França) foi dissolvido em 15 ml de diclorometano Recaptur (Prolabo, França). Essa solução foi emulsificada em uma solução aquosa (1 L) de metilcelulose (Methocel® A15LV Premium EP, Colorcon, França) (0,75 g) a 4 °C sob agitação constante (550 rpm) durante 90 min. A emulsão resultante é, então, adicionada a 1 litro de água destilada. A suspensão resultante é, então, filtrada *in vacuo*. As microesferas são, então, lavadas com 1 litro de água destilada e secas em temperatura ambiente durante 24 h.

EXEMPLO 2: PREPARO DE MICROCÁPSULAS DE POLI(ϵ)CAPROLACTONA

ENCAPSULANDO ÁGUA

[090] O mesmo processo conforme no Exemplo 1 é usado para produzir microcápsulas de poli(ϵ)caprolactona encapsulando água, exceto quanto à adição de água no polímero antes da emulsão.

EXEMPLO 3: PREPARO E CARACTERIZAÇÃO DE CIMENTOS DE FOSFATO DE CÁLCIO**APATÍTICOS DE ACORDO COM A INVENÇÃO**

[091] O componente inorgânico consiste de α -TCP.

[092] O componente orgânico consiste de microesferas ou microcápsulas de poli(ϵ)caprolactona encapsulando água.

[093] Uma solução aquosa de Na_2HPO_4 (3%) é usada como fase líquida.

[094] Diferentes cimentos com diferentes proporções de líquido/pó (L/P) foram preparados ($0,32 \text{ ml.g}^{-1} < \text{L/P} < 0,40 \text{ ml.g}^{-1}$) e diferentes percentuais de micropartículas de poli(ϵ)caprolactona, de 0 a 10%.

[095] Os componentes inorgânicos e orgânicos são misturados com a fase líquida e a mistura é colocada em um molde de formato cilíndrico. Após 15 min, o molde é colocado em uma solução de NaCl a 0,9% a 37 °C. Essas condições simulam as condições *in vivo*. A solução salina é trocada a cada três dias. O tempo de incubação é de uma semana ou um mês.

[096] Após o período de incubação, os cilindros são tirados dos moldes e ensaiados.

[097] A Tabela 1 resume as diferentes condições.

TABELA 1

Nº	L/P (mL.g ⁻¹)	α -TCP peso (g)	Fase líquida Volume (ml)	Micro-partículas (%)	Micro-partículas peso (g)	Tempo de incubação
1	0,32	6,25	2	0	0	1 semana
2	0,40	5,00	2	0	0	1 semana
3	0,32	6,25	2	0	0	1 semana
4	0,40	5,00	2	0	0	1 semana
5	0,32	2,94	2	5	0,31	1 semana
6	0,40	7,13	3	5	0,38	1 semana
7	0,32	5,94	2	5	0,31	1 mês
8	0,40	6,75	3	10	0,75	1 mês
9	0,32	5,63	2	10	0,63	1 mês
10	0,32	2,87	1	10 (encapsulando água)	0,32	1 semana

[098] As amostras foram ensaiadas através de porosimetria de mercúrio e os resultados são resumidos na Tabela 2.

TABELA 2

Nº	Porosidade (%)	Densidade (g/ml)	Diâmetro médio (μm)
1	27	1,85	0,018
2	36	2,5	0,011
5	27	2,20	0,011
6	37	1,98	0,012
7	27	2,34	0,011
8	37	2,10	0,012
9	28	2,19	0,011
10	45	2,74	0,0154

EXEMPLO 4: PREPARO DE FOSFATO DE α -TRICÁLCIO

[099] O preparo de fosfato de α -tricálcio (α -TCP) foi realizado reagindo, em estado sólido, uma mistura estequiométrica (proporção molar = 2:1) de CaHPO_4 e CaCO_3 e subsequente resfriamento (resfriamento rápido) em ar para a temperatura ambiente.

[0100] O produto da reação foi obtido como um α -TCP contendo impurezas de β -TCP em virtude do resfriamento rápido.

[0101] Após trituração do α -TCP, uma fração peneirada foi selecionada com diâmetros oscilando de 0,1 a 80 μm , em que cerca de 60% das partículas tinham um tamanho médio de partícula de 15 μm .

[0102] Esse α -TCP em pó foi usado como a principal parte da fase sólida inorgânica dos CPCs preparados em todos os experimentos a seguir.

EXEMPLO 5: MATERIAIS E MÉTODOS DO PREPARO DOS CPCs BASEADOS EM α -TCP

ENSAIADOS NOS EXEMPLOS A SEGUIR

[0103] Os polímeros a seguir foram introduzidos nos cimentos de fosfato de cálcio em pó baseados em α -TCP: hidróxipropil metil celulose (HPMC), carbóximetil celulose (CMC), alginato de sódio e poli(ϵ)caprolactona.

[0104] HPMC and CMC (Colorcon, Inc.) foram usados conforme

adquirido. Três tipos de HPMC (E4M, F4M and K15M) foram usados. Eles têm estrutura química idêntica, mas diferem quanto a seu teor de hidróxiopila, hidróxieta ou metoxila e graus de substituição (Tabela 3). K15M tem um alto peso molecular comparado com E4M e F4M, os quais têm ambos pesos moleculares ligeiramente diferentes.

TABELA 3

DIFERENTES HPMCs USADOS COMO PÓS

HPMC	DS metoxila	Metoxila %	MS hidróxiopila	Hidróxiopila %
METHOCEL E (E4M)	1,9	29	0,23	8,5
METHOCEL F (F4M)	1,8	28	0,13	5,0
METHOCEL K (K15m)	1,4	22	0,21	8,1

[0105] Poli(ϵ)caprolactona foi preparada através do método de LeRay, AM. e colaboradores (Biomaterials. Outubro de 2001; 22(20): 2785-94) e uma fração peneirada de 80-200 μ m foi usada como microesferas.

[0106] Alginato de sódio foi usado conforme adquirido.

[0107] As proporções de líquido-para-pó (L/P) usadas para os experimentos foram 0,40 e 0,50 ml/g. Os líquidos usados como fases líquidas dos cimentos eram solução a 3% de Na₂HPO₄ em água destilada, solução a 3% de Na₂HPO₄/NaH₂PO₄ (pH de 7,4) em água destilada e solução salina (NaCl a 0,9%).

[0108] Os diferentes CPCs foram moldados em cilindros, de 12 mm de altura e 6 mm de diâmetro, os quais foram armazenados durante 24 h e 36 h em solução salina a 37 °C. Os cilindros endurecidos foram removidos dos moldes antes de determinação da resistência à compressão e medições da porosidade.

[0109] Os tempos inicial e final de cura foram determinados em temperatura ambiente (20 °C \pm 1) de acordo com a norma ASTM C266-8 por meio de agulhas de Gilmore.

[0110] A resistência à compressão foi determinada usando um Analisador de Textura. O produto de reação final foi determinado por meio de difractometria de raios X.

[0111] O estudo da evolução de morfologia das estruturas cristalinas formadas durante o processo de cura do cimento foi realizado examinando as superfícies fraturadas de amostras através de microscopia por exploração eletrônica.

**EXEMPLO 6: COMPARAÇÃO DE DIFERENTES FASES LÍQUIDAS E DIFERENTES
CONCENTRAÇÕES DE HPMC**

[0112] O componente inorgânico dos cimentos em pó era composto de α -TCP (79%), dihidrato de fosfato de dicálcio (DCPD; $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) (10%) e monohidrato de fosfato de monocálcio (MCPH; $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4) \cdot \text{H}_2\text{O}$) (10%).

[0113] Diferentes combinações com HPMC (E4M) e fases líquidas foram ensaiadas. Para preparar amostras de cimento, o cimento em pó foi misturado com a fase líquida durante 30 segundos em uma proporção L/P de 0,40 ml/g. A Tabela 4 a seguir resume os resultados dos tempos de cura, resistências à compressões e morfologias das amostras curadas.

TABELA 4

α -TCP (%)	DCPD (%)	MCPH (%)	HPMC (%)	Fase líquida	Tempo de cura inicial (min)	Resistência à compressão (MPa)
79	10	10	E4M 1%	$\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$	34	12
				NaCl (0,9 %)	25	11
				Na_2HPO_4	16	11
78	10	10	E4M 2%	$\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$	45	10
				NaCl (0,9 %)	28	12
				Na_2HPO_4	25	10

[0114] A natureza da fase líquida e a concentração de polímero influenciam o tempo de cura do cimento, enquanto que a resistência à compressão é apenas ligeiramente afetada por esses parâmetros.

[0115] Microscopia por exploração eletrônica (SEM) mostrou

uma morfologia aberta (Fig. 1) e a presença de macroporosidade após 24 horas de cura, com macroporos de cerca de 150 μm de diâmetro principal.

[0116] O produto final da reação era uma apatita cálcio-deficiente, conforme determinado através de difração de raios X (Fig. 2).

EXEMPLO 7: COMPARAÇÃO DE DIFERENTES TIPOS DE HPMC

[0117] Amostras de cimento em pó foram preparadas com α -TCP (84%), DCPD (5%) e MCPH (10%) combinados com diferentes amostras de HPMC (E4M, F4M e K15M) a 1% em peso.

[0118] As pastas de cimento foram preparadas em uma solução a 3% de $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$ (pH de 7,4) e uma proporção L/P de 0,40 ml/g.

[0119] Após mistura da fase líquida e do cimento em pó durante 30 segundos em um pilão, as pastas resultantes tinham tempos de cura iniciais de 17 min, 25 min e 27 min, respectivamente, para os cimentos preparados com K15M, F4M e E4M.

[0120] Os resultados mostraram que o teor de metoxila da HPMC é um parâmetro o qual influencia o tempo de cura da reação. Pelo contrário, o peso molecular e o teor de hidróxipropila têm um menor impacto sobre o tempo de cura.

[0121] O produto final da reação de cura para todas as amostras era uma apatita cálcio-deficiente.

EXEMPLO 8: COMPARAÇÃO DE UMA COMBINAÇÃO DE α -TCP/DCPD/HPMC COM UMA COMBINAÇÃO DE α -TCP/MCPH/HPMC

[0122] Amostras de cimento em pó foram preparadas com α -TCP (88%) e DCPD (10%) ou MCPH (10%) combinado com HPMC (E4M) a 2% em peso.

[0123] As pastas de cimento foram preparadas com diferentes fases líquidas: solução a 3% de $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$ (pH de 7,4) em água destilada ou solução a 3% de Na_2HPO_4 em água destilada ou solução a 0,9%

de NaCl. A proporção L/P era de 0,40 ml/g.

[0124] Após mistura da fase líquida e do cimento em pó durante 30 segundos em um pilão, as pastas resultantes mostraram os resultados a seguir (Tabela 5).

[0125] As amostras preparadas com α -TCP e DCPD mostraram um tempo de cura mais longo comparado com aquelas preparadas com α -TCP e MCPH.

[0126] Após cura, o produto de reação final era uma apatita cálcio-deficiente e macroporosidade evidente foi observada após 24 horas de cura para todas as amostras de cimento.

[0127] Os poros criados pela combinação de α -TCP (88%), DCPD (10%) (Fig. 3a) eram maior do que aqueles criados pela combinação de α -TCP (88%), MCPH (10%) (Fig.3b).

TABELA 5

α -TCP (%)	DCPD (%)	MCPH (%)	HPMC (%)	Fase líquida	Tempo de cura inicial (min)	Resistência à compressão (MPa)
88	10	0	E4M 2%	Na ₂ HPO ₄ /NaH ₂ PO ₄	>60	—
				NaCl (0,9 %)	>60	—
				Na ₂ HPO ₄	>60	14
88	0	10	E4M 2%	Na ₂ HPO ₄ /NaH ₂ PO ₄	33	—
				NaCl (0,9 %)	28	—
				Na ₂ HPO ₄	20	8

EXEMPLO 9: PREPARO DE CPCs COM CMC E ALGINATO DE SÓDIO

[0128] Amostras de cimento em pó foram preparadas com α -TCP (86%) e DCPD (10%) combinados com alginato de sódio ou CMC a 4% em peso.

[0129] Os cimentos foram preparados com a fase líquida de NaCl (0,9%) e uma proporção L/P de 0,40 ml/g.

[0130] Após mistura da fase líquida e do cimento em pó durante 30 segundos em um pilão, as pastas resultantes mostraram os resultados a

seguir (Tabela 6).

[0131] As amostras preparadas com alginato de sódio mostraram um tempo de cura drasticamente retardado (> 120 minutos). Após 24h de cura, a presença de DCPD ainda era evidente, a hidratação de α -TCP e sua precipitação na apatita não foram completas.

[0132] As amostras de cimento preparadas com CMC mostraram uma evidente estrutura aberta com macroporosidade. A CMC permitiu a transformação de α -TCP em apatita cálcio-deficiente.

TABELA 6

α -TCP (%)	DCPD (%)	Polímero (%)	Fase líquida	Resistência à compressão (MPa)
86	10	Alginato de sódio (4%)	NaCl (0,9 %)	4 (24 h) 6 (36 h)
86	10	CMC (Blanose 7HXF) (4%)	NaCl (0,9 %)	10 (24 h) 13 (36 h)

EXEMPLO 10: IMPLANTE *IN VIVO* DE CPCs BASEADOS EM α -TCP COM HPMC OU MICROESFERAS DE POLI(ϵ)CAPROLACTONA DURANTE 3 SEMANAS

[0133] Duas formulações de cimento em pó foram ensaiadas para estudos com animais:

(a) α -TCP (62%), CaHPO₄ (26%), CaCO₃ (8%) e HPMC (K15M) (4%) e

(b) α -TCP (51%), CaHPO₄ (20%), CaCO₃ (4%) e microesferas de poli(ϵ)caprolactona (25%).

[0134] As pastas de cimento foram preparadas através de mistura do cimento em pó esterilizado e uma solução esterilizada de NaCl (0,9%). A proporção L/P era de 0,40 ml/g.

[0135] Ambos os cimentos mostraram uma resistência à compressão de 25 MPa após 48 h de cura.

[0136] As pastas de cimento foram injetadas em um defeito ósseo cirurgicamente criado (6 mm de diâmetro) no fêmur de um coelho. Os

implantes foram realizados sob anestesia geral. Os coelhos foram sacrificados após 3 semanas do implante.

[0137] Os resultados mostraram que o novo osso formado com a composição (a) tinha boa qualidade e era comparável ao osso do hospedeiro. O novo osso foi observado diretamente em contato com o implante sem uma camada interveniente. Após 3 semanas, uma estrutura aberta e porosidade foram observadas no cimento curado (Fig. 4).

[0138] A composição (b) mostrou uma boa distribuição das microesferas de poli(ϵ) caprolactona na matriz do cimento. Após degradação, elas permitiram criar uma estrutura aberta com macroporos oscilando de 80 a 200 μm (Fig. 5).

EXEMPLO 11: IMPLANTE *IN VIVO* DE CPCs BASEADOS EM α -TCP COM HPMC

DURANTE 6 SEMANAS

[0139] Uma formulação de α -TCP (88%), DCPD (5%), MCPM (5%) e E4M (2%) foi ensaiada para estudos com animais durante 6 semanas. As pastas de cimento foram preparadas através de mistura de cimento em pó esterilizado e a fase líquida.

[0140] A proporção L/P era de 0,50 ml/g. A fase líquida era uma solução a 3% de $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$ (pH de 7,4) em água destilada.

[0141] As pastas de cimento foram injetadas em um defeito ósseo cirurgicamente criado (6 mm de diâmetro) no fêmur de um coelho. Os implantes foram realizados sob anestesia geral. Os coelhos foram sacrificados após 6 semanas do implante.

[0142] O novo osso foi observado em diretamente em contato com o implante sem uma camada interveniente. Após 6 semanas, o novo osso foi formado envolvendo o implante e o crescimento ósseo foi iniciado com uma grande dissolução do implante da periferia (contato com o osso do hospedeiro) para o núcleo do implante (Fig. 6).

REIVINDICAÇÕES

1. PÓ DE CIMENTO útil como cimento ósseo, caracterizado por compreender um componente orgânico que consiste em um ou mais polímeros biocompatíveis e bioreabsorvíveis, e um componente inorgânico que consiste em um ou mais compostos de fosfato de cálcio,

em que tais polímeros biocompatíveis e bioreabsorvíveis são utilizados como micropartículas que apresentam um diâmetro entre 20 e 300 μm e são selecionados a partir do grupo que consiste em hidroxipropilmetil celulose (HPMC) e carboximetil celulose (CMC),

referidos pós de cimento compreendendo pelo menos 70% de α -TCP.

2. PÓ DE CIMENTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por tais micropartículas serem microesferas ou microcápsulas, preferencialmente sacarose, glicose, água, gás como ar, antibiótico, fármaco anti-inflamatório, fármaco anti-câncer, fármaco contra osteoporose, fator de crescimento ou mistura destes encapsulados.

3. PÓ DE CIMENTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 2, caracterizado por tais compostos de fosfato de cálcio serem selecionados a partir do grupo que consiste de HA, ACP, MCPH, DCPD, DCPA, CDA, α -TCP, β -TCP, TTCP e suas misturas.

4. PÓ DE CIMENTO, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por tais compostos de fosfato de cálcio serem selecionados a partir do grupo que consiste de α -TCP, MCPH, DCPD e suas misturas.

5. PÓ DE CIMENTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo componente inorgânico consistir de α -TCP e DCPD.

6. PÓ DE CIMENTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pela quantidade de polímero estar na faixa

de 1 a 5% da quantidade total de pó.

7. PÓ DE CIMENTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado por consistir de uma mistura de α -TCP, DCPD e HPMC.

8. CIMENTO APATÍTICO DE FOSFATO DE CÁLCIO (CPC) caracterizado por ser resultante da mistura de um cimento em pó conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7 em uma fase líquida.

9. CIMENTO, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pela fase líquida ser uma solução de NaCl, uma solução aquosa de Na_2HPO_4 ou uma solução aquosa de $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$.

10. CIMENTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 8 a 9, caracterizado pela razão fase líquida/cimento em pó (L/S) estar entre 0,3 e 0,6 ml/g, preferencialmente 0,4 ml/g.

11. CIMENTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 8 a 10, caracterizado por ser injetável.

12. CIMENTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 8 a 11, caracterizado por adicionalmente compreender um ou mais ingredientes selecionados a partir do grupo de antibióticos, fármacos anti-inflamatórios, fármacos anti-câncer, fármacos contra osteoporose, fatores de crescimento.

13. USO DE CPC INJETÁVEL, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 8 a 12, caracterizado por ser para a preparação de um medicamento para o tratamento de um defeito ósseo ou uma fratura causada por trauma ou associada a osteoporose.

14. USO *IN VITRO* OU *EX VIVO* DE UM CPC, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 8 a 12, caracterizado por ser como um andaime para a engenharia tecidual.

15. USO *IN VITRO* OU *EX VIVO* DE UM CPC, conforme

definido em qualquer uma das reivindicações 8 a 12, caracterizado por ser para produzir um implante dentário ou ósseo.

16. IMPLANTE DENTÁRIO OU ÓSSEO, caracterizado por consistir de um molde de CPC conforme definido em qualquer uma das reivindicações 8 a 12.

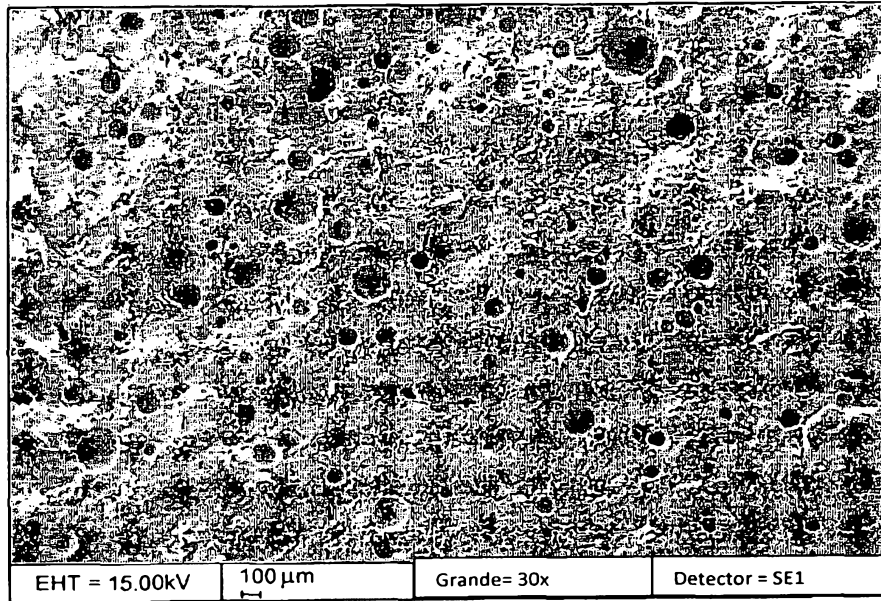


Fig. 1

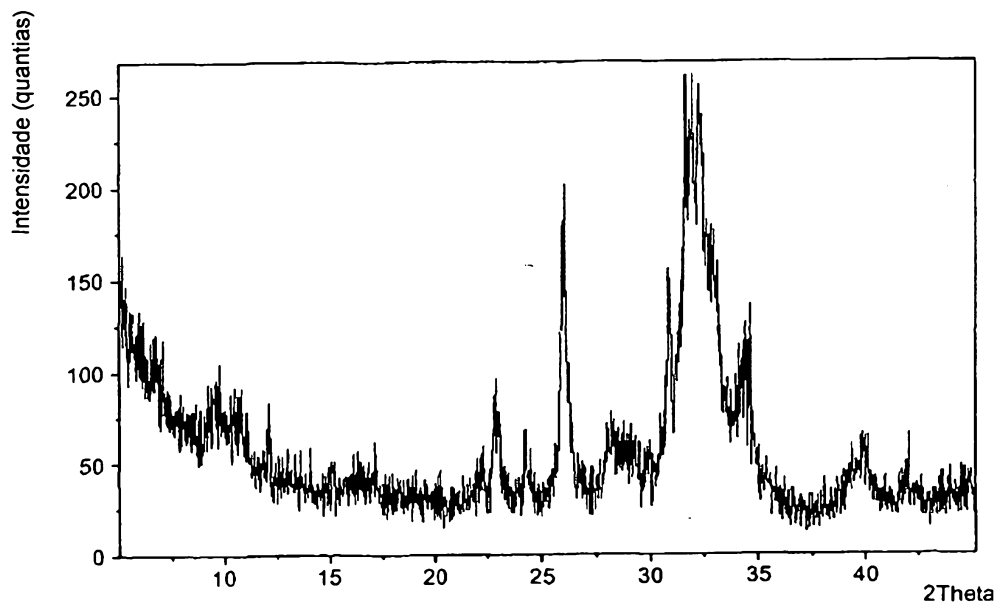


Fig. 2

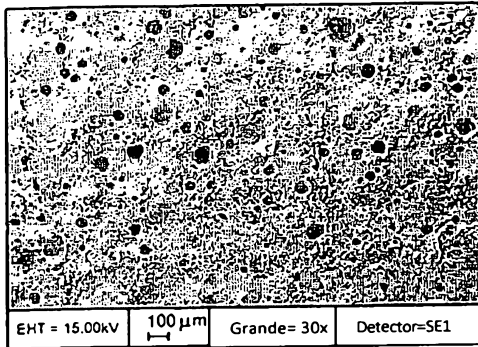


Fig. 3A

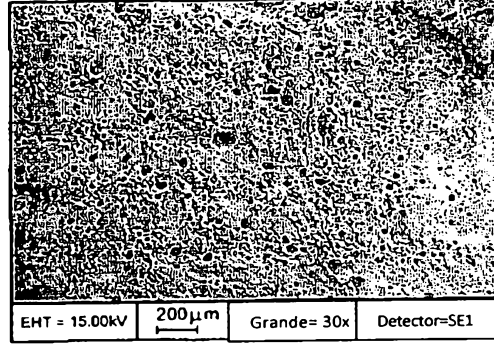


Fig. 3B

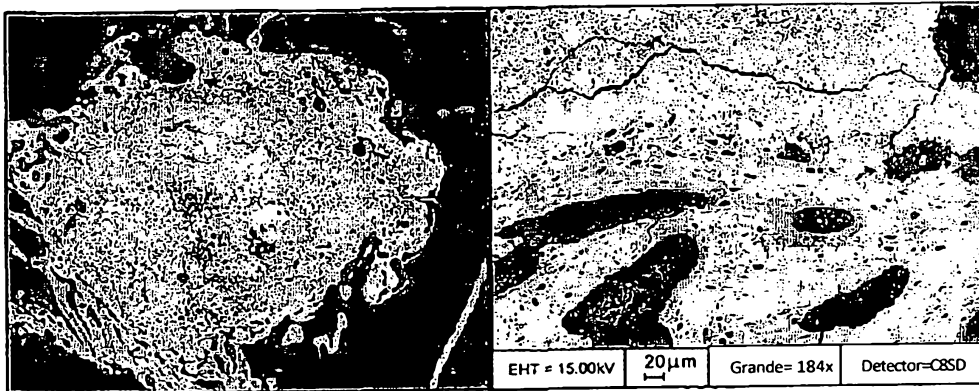


Fig. 4

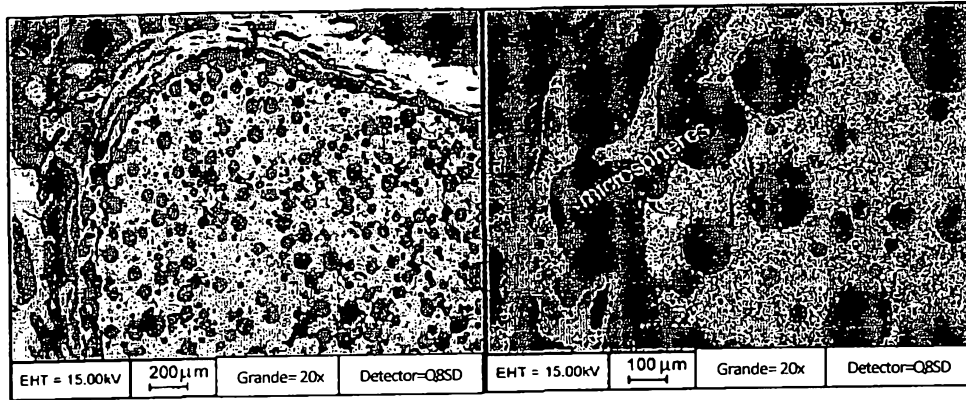


Fig. 5

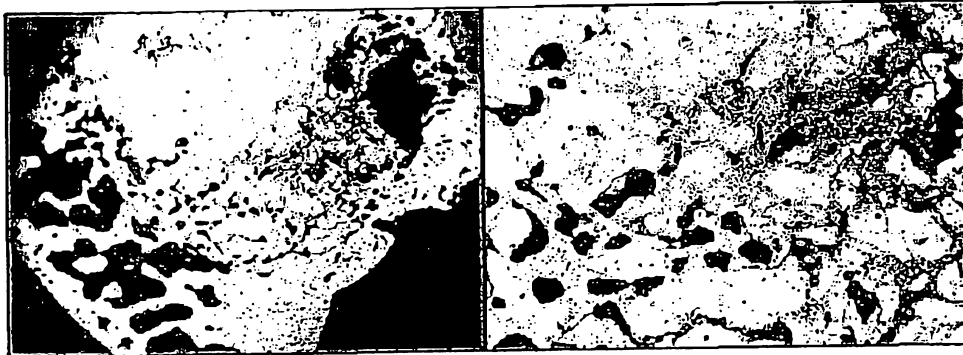


Fig. 6