

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 558 381**

51 Int. Cl.:

**A61L 27/46** (2006.01)

**A61L 27/56** (2006.01)

**A61L 27/58** (2006.01)

**A61L 24/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.08.2007 E 07804808 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.10.2015 EP 2054090**

54 Título: **Cemento a base de fosfato de calcio apatítico macroporoso y altamente reabsorbible**

30 Prioridad:

**24.08.2006 EP 06291352**

**24.08.2006 US 839697 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**03.02.2016**

73 Titular/es:

**GRAFTYS (50.0%)  
EIFFEL PARK 415, RUE CLAUDE NICOLAS  
LEDOUX POLE ACTIVITES AIX EN PROVENCE  
13854 AIX EN PROVENCE CEDEX 3, FR y  
UNIVERSITE DE NANTES (50.0%)**

72 Inventor/es:

**KHAIROUN, IBRAHIM;  
WEISS, PIERRE y  
BOULER, JEAN-MICHEL**

74 Agente/Representante:

**PONTI SALES, Adelaida**

**ES 2 558 381 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Cemento a base de fosfato de calcio apatítico macroporoso y altamente reabsorbible

5 Campo de la invención

[0001] La presente invención se refiere a un cemento de fosfato de calcio apatítico macroporoso y altamente reabsorbible con una alta resistencia a la compresión útil como cemento óseo.

10 Antecedentes de la invención

[0002] El hueso es un material compuesto de biopolímeros, principalmente colágeno, y un componente inorgánico identificado como hidroxiapatita carbonato, aproximado como  $(Ca, Mg, Na, M)_{10} (PO_4, CO_3, HPO_4)_6 (OH, Cl)_2$ .

15 [0003] Hasta la fecha, se han utilizado una gran variedad de materiales de implante para reparar, restaurar y aumentar hueso. Los implantes más utilizados habitualmente incluyen hueso autólogo, polímeros sintéticos y metales inertes. Los protocolos que utilizan estos materiales tienen desventajas significativas que pueden incluir dolor del paciente, el riesgo de infección durante las operaciones, la falta de biocompatibilidad, el coste y el riesgo de que el hardware insertado puede dañar adicionalmente el hueso. Por lo tanto, un objetivo importante de los científicos de biomateriales ha sido desarrollar nuevos sustitutos óseos que puedan ser utilizados como alternativas a estas técnicas convencionales para la reparación esquelética.

20 [0004] Los cementos óseos, tales como cementos basados en polimetilmetacrilato (PMMA) ofrecen ciertas ventajas al evitar el uso de implantes sólidos, pero también tienen varias desventajas. Los metacrilatos y ácido metacrílico son conocidos irritantes para los tejidos vivos, y cuando los cementos a base de PMMA se curan in vivo, se generan radicales libres que puede dañar los tejidos circundantes. Además, la reacción de polimerización para estos materiales es altamente exotérmica, y el calor desprendido durante el curado puede dañar los tejidos.

25 [0005] El concepto y las posibles ventajas de un cemento apatítico o de fosfato de calcio (CPC) como posible material de restauración se introdujo por primera vez por LeGeros et al en 1982 ("Apatitic calcium phosphates: possible restorative materials", J Dent Res 61 (publicación especial): 343).

30 [0006] En la actualidad existen varios productos comerciales de CPC. El CPC tiene las siguientes ventajas: maleabilidad lo que les permite adaptarse al sitio y la forma del defecto. La introducción de cementos de fosfato de calcio inyectables mejoró ampliamente la manipulación y la liberación de los cementos y abrió áreas de nuevas aplicaciones para el CPC.

35 [0007] Los sistemas de CPC consisten en un polvo y un componente líquido. El componente en polvo se compone generalmente de uno o más compuestos de fosfato de calcio con o sin sales de calcio adicionales. Otros aditivos se incluyen en pequeñas cantidades para ajustar los tiempos de fraguado, aumentar la inyectabilidad, reducir el tiempo de cohesión o hinchado y/o introducir macroporosidad.

40 [0008] El componente líquido puede consistir en uno o más de los siguientes: solución salina, agua desionizada, ácido fosfórico diluido, ácidos orgánicos diluidos (ácido acético, cítrico, succínico), fosfato de sodio (alcalino o neutro), carbonato o bicarbonato sódico, alginato de sodio, bicarbonato de sodio, citrato de sodio, y/o sulfato de condroitina de sodio.

45 [0009] Los CPC comerciales disponibles en la actualidad sufren de algunas deficiencias, tales como la ausencia de macroporosidad, velocidad lenta de bioreabsorbibilidad y una resistencia a la compresión frágil. Esto conduce a fracturas por estrés peligrosas.

50 [0010] La macroporosidad es de gran importancia para la regeneración ósea, ya que facilita la colonización de las células óseas del material, la angiogénesis, el crecimiento del tejido y la reabsorción del material.

55 [0011] Se han descrito varios métodos para introducir macroporosidad en los CPC.

[0012] Uno de ellos consiste en la liberación de  $CO_2$  durante la reacción del ácido y  $NaHCO_3$  en el suministro de ácido (ácido cítrico) y  $NaHCO_3$  o la adición de una solución de fosfato ácido de sodio ( $NaH_2PO_4$ ) a  $NaHCO_3$ .

60 [0013] Otros métodos se han recomendado como introducción de fibras reabsorbibles, por ejemplo poligalactina; adición de sales solubles (por ejemplo, cloruro de calcio e hidróxido de sodio o potasio; la adición de agentes formadores de poros (por ejemplo, azúcar,  $NaHCO_3$ , sales de calcio); utilizando partículas en solución de fosfato de sodio ( $NaH_2PO_4$ ) congelado.

**[0014]** El documento WO2006030054 sugiere la formación de espuma de un cemento de fosfato de calcio con la adición de agentes de superficie activa y el golpeo o agitación mecánica de la misma para formar burbujas de aire proporcionar microporosidad.

- 5 **[0015]** Se han descrito cementos de fosfato de calcio porosos que comprenden  $\alpha$ -TCP y un 10% en peso de microesferas de poli( $\epsilon$ -caprolactona) (I. Khairoun et al. Key Engineering Materials Vol. 284-286, pág. 129-132).

#### Características de la invención

10 **[0016]** En resumen, por lo tanto, la presente invención se refiere a un nuevo polvo de cemento que comprende un componente orgánico que consiste en uno o más polímeros biocompatibles y bioreabsorbibles y un componente inorgánico que consiste en uno o más compuestos de fosfato de calcio. Preferiblemente, después de la mezcla con una fase líquida y fraguado, esta cemento produce un cemento de fosfato cálcico apatítico con una macroporosidad por encima de 100  $\mu\text{m}$  y una resistencia a la compresión por encima de 10 MPa. El polvo de cemento según la invención es útil como un cemento óseo.

15 **[0017]** El componente inorgánico precipita después de la disolución en la fase líquida en una apatita deficiente en calcio. Esta apatita obtenida de este modo se degrada por procesos químicos y celulares favorecidos por la microporosidad.

20 **[0018]** Los polímeros del componente orgánico se hinchan en contacto con la fase líquida. Después del fraguado, los polímeros se integran en la parte mineral. Actúan como aglutinantes entre las partículas de mineral y confieren las propiedades biomecánicas reológicas y elásticas al CPC. Su degradación posterior da lugar a túneles y macroporos interconectados. Los macroporos interconectados en el cemento apatítico permiten su reabsorción pasiva por disolución a través de los fluidos biológicos y su reabsorción activa a través de la colonización de los macroporos por los osteoclastos.

25 **[0019]** La presente invención también se refiere al CPC apatítico resultante de la mezcla de dicho polvo de cemento con una fase líquida y el fraguado. Este CPC según la invención presenta macroporosidad no mostrada por los CPC apatíticos actualmente descritos y una alta resistencia a la compresión. Estas propiedades confieren ventajas particulares como una alta tasa de reabsorción y una elasticidad muy próxima a los huesos naturales.

30 **[0020]** El CPC según la invención se puede utilizar para aplicaciones dentales y médicas relacionadas con la reparación, el aumento, la reconstrucción, la regeneración de hueso y tratamiento de la osteoporosis, y también para la administración de fármacos, y como andamios para la ingeniería de tejidos. Otras aplicaciones dentales potenciales son: reparación de defectos periodontales, aumento de senos, reconstrucción maxilofacial, materiales de recubrimiento pulpar, reparación de la hendidura del paladar, y como adyuvantes a los implantes dentales. Aplicaciones médicas adicionales incluyen la reparación de grandes defectos óseos, reparación de fracturas óseas causadas por un traumatismo, o asociadas con osteoporosis; para la fusión de columna vertebral, revisión quirúrgica, aumento óseo, y para las reconstrucciones óseas asociadas con la terapia del cáncer.

#### Definiciones

35 **[0021]** "Biocompatible" tal como se usa aquí significa bien tolerado por el organismo huésped y que no causa una reacción de rechazo, reacción tóxica, lesión nociva o efecto nocivo en sus funciones biológicas.

**[0022]** Tal como se usa aquí, un "polímero bioreabsorbible" es un polímero cuyos productos de degradación son metabolizados in vivo o excretado del cuerpo a través de vías naturales.

50 **[0023]** Un "cemento" es el resultado del fraguado de una pasta resultante de la mezcla de una fase sólida pulverulenta y una fase líquida.

**[0024]** El "fraguado" de un cemento significa el autoendurecimiento sin manipulación a temperatura ambiente o corporal de la pasta resultante de la mezcla de la fase sólida y la fase líquida.

55 **[0025]** Un "cemento inyectable" significa una pasta de cemento suficientemente fluida para fluir a través de una aguja de un diámetro de unos milímetros, preferiblemente entre 1 y 5 mm.

60 **[0026]** Un "cemento de fosfato de calcio" es un cemento en el que la fase sólida pulverulenta está compuesta de un compuesto de fosfato de calcio o una mezcla de compuestos de calcio y/o fosfato.

**[0027]** Un cemento de fosfato de calcio "apatítico" cristaliza en el sistema hexagonal que tiene la fórmula  $\text{Ca}_{5x}(\text{PO}_4)_{3x}(\text{OH}, \text{Cl}, \text{F})_x$  con  $x \geq 1$ .

65 **[0028]** Un fosfato de calcio se dice "amorfo" sin estructura cristalina.

[0029] Un "macroporo" es un poro con un diámetro por encima de 100  $\mu\text{m}$ . La "macroporosidad" es el estado del cemento que contiene macroporos con un diámetro por encima de 100  $\mu\text{m}$ , preferiblemente entre 100 y 300  $\mu\text{m}$ .

5 [0030] Un "macroporosidad por encima de 200" significa que los macroporos del cemento tienen en promedio un diámetro por encima de 200  $\mu\text{m}$ .

[0031] La "resistencia a la compresión" es la tensión de compresión máxima soportada por la muestra de cemento en caso de rotura. Se expresa en MPa [Mnewtons/m<sup>2</sup>].

10 [0032] Una "micropartícula" tiene un diámetro inferior a 1 mm.

[0033] Una "microesfera" de polímero es una micropartícula formada por una matriz polimérica homogénea con un diámetro inferior a 1 mm, preferiblemente entre 100 y 300  $\mu\text{m}$ , preferiblemente entre 150 y 250  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente entre 80 y 200  $\mu\text{m}$ .

15 [0034] Una "microcápsula" de polímero es una microesfera hueca constituida por una envoltura polimérica que rodea un depósito con un diámetro inferior a 1 mm, preferiblemente entre 100 y 300  $\mu\text{m}$ , preferiblemente 150 y 250  $\mu\text{m}$ .

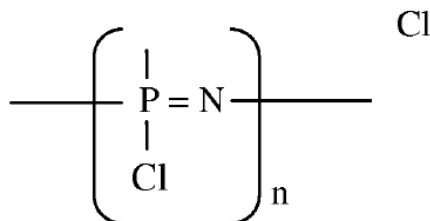
20 [0035] Un "implante" es un objeto introducido en el cuerpo para reemplazar en parte o en su totalidad un diente, una articulación, un hueso o cartílago.

[0036] Una "cirugía mínimamente invasiva" significa una técnica de cirugía que no requiere una gran incisión, sino una incisión de unos pocos centímetros, preferiblemente  $\leq 5$  cm.

25 [0037] Los dendrímeros son polímeros arborescente (dendríticos) de gran tamaño producidos mediante procesos iterativos a partir de una molécula con al menos tres sitios reactivos.

[0038] Los polisacáridos son una clase de hidratos de carbono, tales como almidón y celulosa, que consiste en un número de monosacáridos unidos por enlaces glucosídicos.

30 [0039] Los polifosfacenos tienen la siguiente fórmula general con  $n > 1$ .



Descripción detallada de la invención

45 [0040] El primer objeto según la invención consiste en un polvo de cemento que comprende un componente orgánico que consiste en uno o más polímeros biocompatibles y bioreabsorbibles y un componente inorgánico que consiste en uno o más compuestos de fosfato de calcio tal como se definen en la reivindicación 1. Este cemento en polvo se fragua con una fase líquida en un cemento de fosfato cálcico apatítico con una macroporosidad por encima de 100  $\mu\text{m}$ , preferiblemente entre 100 y 300  $\mu\text{m}$ , lo más preferiblemente entre 200 y 300  $\mu\text{m}$  y una resistencia a la compresión por encima de aproximadamente 10 MPa, preferiblemente por encima de aproximadamente 20 MPa, lo más preferiblemente por encima de aproximadamente 25 MPa.

50 [0041] Esta resistencia a la compresión se logra con una cantidad de polímero en el polvo de cemento entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 5%.

55 [0042] Esta macroporosidad se consigue con la degradación de las micropartículas de polímero integradas en la parte mineral después del fraguado. Preferiblemente, el diámetro apropiado de las micropartículas de polímero está entre 20 y 300  $\mu\text{m}$ , preferiblemente entre 50 y 250  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente entre 80 y 200  $\mu\text{m}$ , lo más preferiblemente entre 100 y 200  $\mu\text{m}$ .

60 [0043] Los polímeros biocompatibles y bioreabsorbibles útiles incluyen polisacáridos y sus sales y mezclas de los mismos. Además de sus propiedades físicas y buena resistencia a la compresión, se pueden producir con una velocidad de reabsorción, propiedades hidrófilas y solubilidad apropiadas. Entonces, esto permite el control de su reabsorbabilidad y la sustitución por reabsorción guiada del CPC.

65

[0044] El componente orgánico del polvo de cemento según la invención se selecciona del grupo que consiste en hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa (CMC).

[0045] Los polímeros biocompatibles y bioreabsorbibles según la invención se utilizan como micropartículas.

[0046] Las micropartículas de polímero pueden ser microesferas o microcápsulas, preferiblemente que encapsulan uno o varios excipientes, tales como sacarosa, glucosa, agua, un gas como aire, o una o varias sustancias farmacéuticamente activas como un antibiótico, un fármaco antiinflamatorio, un fármaco contra el cáncer, un fármaco contra la osteoporosis, un factor de crecimiento o una mezcla de los mismos. Los métodos de encapsulación son bien conocidos por el experto en la técnica.

[0047] El componente orgánico varía entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5% en peso de la cantidad total del polvo de cemento según la invención.

[0048] Preferiblemente, la cantidad de éteres de celulosa varía entre aproximadamente 1 y aproximadamente 3%, más preferiblemente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2% en peso de la cantidad total del polvo de cemento según la invención.

[0049] El componente inorgánico comprende  $\alpha$ -TCP. El  $\alpha$ -TCP tiene la fórmula  $\alpha$ -Ca<sub>3</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>.  $\alpha$ -TCP se transforma fácilmente en hidroxiapatita deficiente de calcio (CDA) en solución acuosa. Esta propiedad se utiliza para formar CPC apatíticos. Preferiblemente, el polvo de cemento consiste en una mezcla de alfa-TCP, DCPD y HPMC.

[0050] El polvo de cemento según la invención comprende al menos aproximadamente el 70%, lo más preferiblemente aproximadamente el 80% de  $\alpha$ -TCP.

[0051] En una realización, el componente inorgánico incluye  $\alpha$ -TCP y ACP. El ACP es el más soluble en el grupo de compuestos de fosfato de calcio utilizados en muchos CPC. El ACP se puede hacer más o menos estable (es decir, más o menos soluble o más o menos susceptible para transformarse a otros fosfatos de calcio) en función de los iones incorporados en el mismo. (LeGeros et al., (1973), "Amorphous calcium phosphates: synthetic and biological).

[0052] Es preferido un componente inorgánico que consiste en  $\alpha$ -TCP y DCPD o  $\alpha$ -TCP y MCPM, o  $\alpha$ -TCP y DCPD y MCPM.

[0053] El polvo de cemento más preferido según la invención comprende un componente inorgánico que consiste en  $\alpha$ -TCP y DCPD, o  $\alpha$ -TCP y MCPM, o  $\alpha$ -TCP y DCPD y MCPM y un componente orgánico que consiste en HPMC o CMC o una mezcla de los mismos.

[0054] El componente inorgánico también puede comprender estroncio (Sr), magnesio (Mg), galio, o iones sulfatos. Por ejemplo, se utiliza nitrato de estroncio Sr(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. La adición de estos iones permite un mejor control del fraguado y mejorar la disolución del producto final.

[0055] Un segundo objeto según la invención es un cemento de fosfato cálcico apatítico como producto final resultante de la mezcla entre un polvo de cemento según la invención y una fase líquida y fraguado. Un CPC según la invención tiene una macroporosidad por encima de 100  $\mu$ m, preferiblemente entre 100 y 300  $\mu$ m, lo más preferiblemente entre 200 y 300  $\mu$ m y una resistencia a la compresión por encima de 10 MPa, preferiblemente por encima de aproximadamente 20 MPa, lo más preferiblemente por encima de aproximadamente 25 MPa.

[0056] El componente inorgánico del CPC permite un enlace íntimo con las propiedades de los huesos y osteogénicas nativas. El componente orgánico permite la macroporosidad interconectada en la matriz mineral y mejora la cohesión, la elasticidad, las propiedades reológicas y la inyectabilidad del cemento.

[0057] Una fase líquida apropiada incluye uno o más de los siguientes: solución salina, agua desionizada, ácido fosfórico diluido, ácidos orgánicos diluidos (acético, cítrico, ácido succínico), fosfato de sodio, carbonato o bicarbonato de sodio, alginato de sodio, bicarbonato de sodio, sulfato de condroitina de sodio y/o una solución acuosa de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> y/o una solución acuosa de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>/NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>.

[0058] Se prefieren agua, una solución acuosa de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>/NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, una solución acuosa de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, una solución acuosa de NaCl o una solución de citrato de sodio. Por ejemplo, se puede utilizar una solución de 2 a 3% en peso de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> en agua destilada o una solución de NaCl al 0,9%.

[0059] El pH de la fase líquida debe estar entre 5 a 10, preferiblemente entre 5 y 9, lo más preferiblemente entre 5 y 7.

**[0060]** Preferiblemente, la relación fase líquida/fase sólida (L/S) es entre aproximadamente 0,25 y aproximadamente 0,7 ml/g, más preferiblemente entre aproximadamente 0,3 y aproximadamente 0,6 ml/g, lo más preferiblemente es de aproximadamente 0,4 ml/g o aproximadamente 0,5 ml/g

5 **[0061]** El tiempo de fraguado, que puede variar de aproximadamente 10 a aproximadamente 60 min, preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 min, depende de la composición del polvo y los componentes líquidos, la relación de polvo a líquido, la proporción de los componentes de fosfato de calcio y los tamaños de partícula de los componentes del polvo. El tiempo de fraguado del cemento es una propiedad importante del  
10 que sea duro. Si el tiempo de fraguado es demasiado rápido, el cirujano no tiene tiempo para utilizar el cemento antes de la herida. Si el tiempo de fraguado es demasiado largo, el cirujano debe esperar hasta que él/ella pueda cerrar la herida.

**[0062]** En una realización preferida, al menos uno de los componentes comprende un regulador de fraguado, un acelerador de fraguado o un retardador de fraguado o ambos.

15 **[0063]** Un medio muy eficaz para acelerar el tiempo de fraguado es tener grandes concentraciones de iones fosfato en la solución de mezcla. Esto puede ocurrir a través de dos maneras: (i) se añade una sal de fosfato soluble como un polvo en la formulación de cemento. Al entrar en contacto con la solución de mezcla, se disuelve la sal de fosfato, y por lo tanto, acelera la reacción química utilizando todo el fosfato (principio de Le Chatelier); (ii) se predisuelve una  
20 sal de fosfato soluble en la fase líquido de mezcla. Ejemplos de sales de fosfato solubles son  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ,  $\text{K}_2\text{HPO}_4$ ,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ,  $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ . Las concentraciones habituales en la fase líquida de mezcla están en el intervalo de 0,05 a 1,00 M. Otra forma para acelerar la reacción de fraguado es añadir gérmenes para el crecimiento de cristales de apatita, ya que la etapa de nucleación de la reacción de fraguado es un factor limitante. Habitualmente, se pueden utilizar cristales de apatita, preferentemente un polvo de hidroxiapatita o hidroxiapatita deficiente en calcio.  
25 Pequeñas cantidades (un porcentaje en peso pequeño) son suficientes para reducir drásticamente el tiempo de fraguado.

**[0064]** Cuando el tiempo de fraguado es demasiado corto, se pueden añadir diversos aditivos de fraguado para aumentar el tiempo de fraguado. Los ejemplos habituales son compuestos que inhiben la nucleación y/o el  
30 crecimiento de cristales de apatita. Los ejemplos comunes son iones de pirofosfato, citrato o magnesio. Un compuesto particularmente interesante es el carbonato de calcio. El experto en la técnica obtendría el tiempo de fraguado apropiado con ensayos de rutina.

**[0065]** Preferiblemente, un CPC según la invención es inyectable. De hecho, en los últimos años, la aparición de fracturas osteoporóticas ha aumentado dramáticamente. Teniendo en cuenta la falta de cuidados adecuados y el  
35 creciente número de personas de edad avanzada, se espera que esta tendencia continúe. Las fracturas osteoporóticas son a menudo muy difíciles de reparar porque el hueso es muy débil. Por tanto no es posible insertar tornillos para sujetar las placas de osteosíntesis. Una manera de resolver el problema es inyectar un CPC en el hueso osteoporótico para reforzarlo. La inyección de un CPC en un hueso osteoporótico sólo es posible si el cemento está bien inyectable.  
40

**[0066]** Con el fin de evitar cualquier extravasación del cemento en los tejidos circundantes del hueso, es muy importante visualizar el cemento. La manera más fácil es aumentar la radiopacidad del cemento, por ejemplo por  
45 medio de agentes de contraste. Por ejemplo, se pueden usar polvos metálicos de tántalo, titanio o tungsteno. Podría ser preferible usar agentes líquidos en cementos parcialmente bioreabsorbibles, tales como compuestos de yodo como iopamidol, iohexol y iotrolan. Preferiblemente, se usa sulfato de bario.

**[0067]** Muy a menudo, los defectos óseos no se deben a un suceso traumático, sino a una enfermedad, por ejemplo, tumor óseo, infecciones, etc... En estos casos, es interesante incorporar fármacos en el cemento, en particular,  
50 sustancias farmacéutica o fisiológicamente activas, preferentemente antibióticos, fármacos antiinflamatorios, fármacos contra el cáncer, fármacos contra la osteoporosis, péptidos y proteínas, tales como factores de crecimiento. Debido a su estructura y su propiedad de disolución, los cementos de fosfato de calcio son capaces de liberar lentamente los principios activos en el medio dentro de unos pocos días después de la implantación. Estos principios activos también se pueden encapsular en una microcápsula de un polímero biocompatible y  
55 bioreabsorbible del componente orgánico del CPC según la invención.

**[0068]** Otro objeto de la invención es el uso *in vivo*, *in vitro* o *ex vivo* de un CPC según la invención como un andamio para la ingeniería de tejidos.

60 **[0069]** El CPC según la invención puede emplearse también *in vivo*, *in vitro* o *ex vivo* para producir un implante dental u óseo.

**[0070]** Un objeto adicional de la invención es un implante dental u óseo que consiste en un moldeado de un CPC según la invención.

65

**[0071]** Un objeto adicional de la invención es el uso de un CPC inyectable según la invención para llenar un defecto óseo o fractura causada por un traumatismo o asociado con osteoporosis. Esto incluye una etapa de cirugía, pero los CPC inyectables según la invención, pueden llegar a partes inaccesibles del cuerpo y son adecuados para los procedimientos de cirugía mínimamente invasivos que están destinados a reducir el daño y el dolor, a la vez que aceleran el retorno a la función. Este método de tratamiento comprende la introducción en el defecto óseo o fractura a través de una aguja de un CPC inyectable según la invención.

**[0072]** Un objeto adicional de la invención es el uso de un CPC inyectable según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un defecto óseo o fractura causados por un traumatismo o asociados con osteoporosis.

**[0073]** Por ejemplo, se pueden emplear en vertebroplastia percutánea. Ésta consiste en un método de punción percutánea para estabilizar y enderezar la fractura vertebral de la columna vertebral torácica y lumbar, muy a menudo como resultado de osteoporosis.

**[0074]** En la evolución de la osteoporosis, puede tener lugar una fractura vertebral muy dolorosa en la región de la columna vertebral torácica (TSC) y lumbar (LSC), como resultado de la capacidad reducida de soporte de carga de la estructura esquelética. Esto da lugar a una deformación más o menos distinta de las vértebras, e incluso a la fractura vertebral. Ambos casos son fácilmente reconocibles por radiografía. Incluso es posible una fractura vertebral completa y una deformación distinta de toda la columna vertebral.

**[0075]** Bajo anestesia local, o si se desea, bajo narcosis total, se inserta una aguja de punción fina en la vértebra, por ejemplo, bajo la guía de rayos x. En un punto determinado de la vértebra (el llamado pedículo), el hueso puede ser perforado por la aguja sin riesgo. A continuación, se inyecta cemento óseo líquido en la vértebra a través de la aguja de punción; después de endurecerse el cemento, la vértebra se estabiliza (vertebroplastia). Si la vértebra está deformada de forma severa (por ejemplo, en el caso de una formación en forma de cuña), la vértebra fracturada se endereza antes de inyectar el cemento. Un globo se inserta en la vértebra a través de la aguja de punción y se infla con un fluido bajo alta presión. Después de un enderezamiento satisfactorio, el globo se retira y la cavidad resultante se rellena con cemento óseo (cifoplastia con globo).

Figura 1: Microscopía electrónica de barrido (SEM) después de 24 horas de fraguado de un CPC preparado con un polvo de cemento que consiste en  $\alpha$ -TCP (79%), DCPD (10%), MCPH (10%) y HMPC que muestra macroporos de aproximadamente 150  $\mu$ m de diámetro principal.

Figura 2: Espectro de difracción de rayos X del producto final de la reacción de un CPC preparado con un polvo de cemento que consiste en  $\alpha$ -TCP (79%), DCPD (10%), MCPH (10%) y HMPC.

Figura 3: Microscopía electrónica de barrido (SEM) después de 24 horas de fraguado de un CPC preparado con un polvo de cemento que consiste en  $\alpha$ -TCP (88%), HPMC (%), y DCPD (10%) (Figura 3a) o MCPH (10%) (Figura 3b).

Figura 4: Microscopía electrónica de barrido (SEM) de un defecto de fémur de conejo 3 semanas después de la implantación de un CPC preparado con un polvo de cemento que consiste en  $\alpha$ -TCP (62%),  $\text{CaHPO}_4$  (26%),  $\text{CaCO}_3$  (8%) y HPMC (K15M) (4%).

Figura 5 (no forma parte de la invención): Microscopía electrónica de barrido (SEM) de un defecto de fémur de conejo 3 semanas después de la implantación de un CPC preparado con un polvo de cemento que consiste en  $\alpha$ -TCP (51%),  $\text{CaHPO}_4$  (20%),  $\text{CaCO}_3$  (4%) y microesferas de poli ( $\epsilon$ )caprolactona (25%).

Figura 6: Microscopía electrónica de barrido (SEM) de un defecto de fémur de conejo 6 semanas después de la implantación de un CPC preparado con un polvo de cemento que consiste en  $\alpha$ -TCP (88%), DCPD (5%), MCPM (5%), y E4M (2%).

**[0076]** Los siguientes ejemplos ilustran y describen las realizaciones preferidas de la invención.

#### Ejemplos

Ejemplo 1 (no forma parte de la invención): Preparación de microesferas de PCL.

**[0077]** Se ha disuelto 1 g de poli ( $\epsilon$ -caprolactona) (Tone® P787, Union Carbide SA, Francia) en 15 ml de diclorometano Recaptur (Prolabo, Francia). Esta solución se ha emulsionado en una solución acuosa (1 L) de metilcelulosa (Methocel® A15LV Premium EP, Colorcon, Francia) (0,75 g) a 4°C, bajo agitación constante (550 rpm), durante 90 min. La emulsión resultante se añade a continuación a 1 litro de agua destilada. La suspensión resultante se filtra a continuación al vacío. Las microesferas se lavan a continuación con 1 litro de agua destilada y se secan a temperatura ambiente durante 24 h.

Ejemplo 2: Preparación de microcápsulas de poli ( $\epsilon$ -caprolactona) que encapsulan agua (que no forman parte de la invención)

5 **[0078]** Se utiliza el mismo proceso que en el Ejemplo 1 para producir microcápsulas de poli ( $\epsilon$ -caprolactona) que encapsulan agua a excepción de la adición de agua en el polímero antes de la emulsión.

Ejemplo 3: Preparación y caracterización de cementos de fosfato de calcio apatíticos (no forma parte de la invención)

10 **[0079]** El componente inorgánico consiste en  $\alpha$ -TCP.

**[0080]** El componente orgánico consiste en microsferas o microcápsulas de poli ( $\epsilon$ -caprolactona) que encapsula agua.

15 **[0081]** Se utiliza una solución acuosa de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  (3%) como fase líquida.

**[0082]** Se han preparado diferentes cementos con diferentes relaciones de líquido/polvo (L/P) ( $0,32 \text{ ml.g}^{-1} < \text{L/P} < 0,40 \text{ ml.g}^{-1}$ ) y diferentes porcentajes de micropartículas de poli ( $\epsilon$ -caprolactona) de 0 a 10%.

20 **[0083]** Los componentes inorgánicos y orgánicos se mezclan con la fase líquida y la mezcla se coloca en un molde en forma de cilindro. Después de 15 min, el molde se coloca en una solución de NaCl al 0,9% a 37°C. Estas condiciones simulan las condiciones in vivo. La solución salina se cambia cada tres días. El tiempo de incubación es de una semana o un mes.

25 **[0084]** Después del período de incubación, los cilindros se sacan de los moldes y se ensayan.

**[0085]** La Tabla 1 resume las diferentes condiciones.

Tabla 1

30

Nº	L/P ( $\text{ml.g}^{-1}$ )	Peso de $\alpha$ -TCP (g)	Volumen de la fase líquida (ml)	Micropartículas (%)	Peso de las micropartículas (g)	Tiempo de incubación
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 mes
8	0,40	6,75	3	10	0,75	1 mes
9	0,32	5,63	2	10	0,63	1 mes
10	0,32	2,87	1	10 (agua de encapsulamiento)	0,32	1 semana

Las muestras se ensayan mediante porosimetría de mercurio y los resultados se resumen en la tabla 2.

Tabla 2:

Nº	Porosidad (%)	Densidad (g/ml)	Diámetro en promedio ( $\mu\text{m}$ )
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

35 Ejemplo 4: Preparación de fosfato  $\alpha$ -tricálcico

**[0086]** La preparación de fosfato  $\alpha$ -tricálcico ( $\alpha$ -TCP) se llevó a cabo por reacción en estado sólido de una mezcla estequiométrica (relación molar = 2:1) de  $\text{CaHPO}_4$  y  $\text{CaCO}_3$ , y posterior enfriamiento (enfriamiento rápido) en aire hasta temperatura ambiente.



[0087] El producto de reacción obtenido fue  $\alpha$ -TCP que contiene impurezas de  $\beta$ -TCP debido al enfriamiento rápido.

5 [0088] Después de la trituración y molienda del  $\alpha$ -TCP, se seleccionó una fracción tamizada con diámetros que variaban de 0,1 a 80  $\mu\text{m}$ , en el que aproximadamente el 60% de las partículas tenían un tamaño de partícula promedio de 15  $\mu\text{m}$ .

[0089] Este polvo  $\alpha$ -TCP fue utilizado como la parte principal de la fase sólida inorgánica de los CPC preparados en los siguientes experimentos.

10 Ejemplo 5: Material y métodos para la preparación de los CPC a base de  $\alpha$ -TCP ensayados en los siguientes ejemplos:

15 [0090] Se han introducido los siguientes polímeros en los cementos de fosfato de calcio en polvo a base de  $\alpha$ -TCP: hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa (CMC), alginato de sodio y poli ( $\epsilon$ )caprolactona.

[0091] Se utilizaron HPMC y CMC (Colorcon, Inc.) tal como se adquirieron.

20 [0092] Se han utilizado tres tipos de HPMC (E4M, F4M y K15M). Tienen una estructura química idéntica, pero difieren en su contenido de hidroxipropilo, hidroxietilo o metoxilo y grados de sustitución (Tabla 3). K15M tiene un peso molecular elevado en comparación con E4M y F4M, que tienen ambos pesos moleculares ligeramente diferentes.

Tabla 3: Diferentes HPMC utilizado como polvos

HPMC	DS Metoxil	% de metoxilo	MS Hidroxipropil	% de hidroxipropilo
METHOCELE (E4M)	1,9	29	0,23	8,5
METHOCELF (F4M)	1,8	28	0,13	5,0
METHOCELK (K15M)	1,4	22	0,21	8,1

25 [0093] Se preparó poli ( $\epsilon$ )caprolactona por el método de LeRay AM et al (Biomaterials 2001 Oct; 22 (20): 2785-94) y se utilizó una fracción tamizada de 80-200  $\mu\text{m}$  como microesferas.

[0094] Se utilizó alginato de sodio tal como se adquirió.

30 [0095] Las relaciones de líquido a polvo (L/P) utilizadas para los experimentos fueron 0,40 y 0,50 ml/g. Los líquidos utilizados como fases líquidas de los cementos fueron una solución al 3% de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  en agua destilada, una solución al 3% de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (pH 7,4) en agua destilada y solución salina (NaCl al 0,9%).

35 [0096] Los diferentes CPC fueron moldeados en cilindros, 12 mm de altura y 6 mm de diámetro, que se almacenaron durante 24 h y 36h en solución salina a 37°C. Los cilindros endurecidos se extrajeron de los moldes antes de la determinación de las mediciones de la resistencia a la compresión y porosidad.

40 [0097] Los tiempos de fraguado inicial y final se determinaron a temperatura ambiente (20°C  $\pm$  1) según la norma ASTM C266-8 por medio de agujas de Gilmore.

[0098] La resistencia a la compresión se determinó usando un analizador de textura. El producto de reacción final se determinó por medio de difracción de rayos X.

45 [0099] El estudio de la evolución de la morfología de las estructuras cristalinas que se forman durante el proceso de fraguado del cemento se llevó a cabo mediante el examen de las superficies fracturadas de las muestras mediante microscopía electrónica de barrido.

Ejemplo 6: Comparación de diferentes fases líquidas y diferentes concentraciones de HPMC

50 [0100] El componente inorgánico de los polvos de cemento estaba compuesto de  $\alpha$ -TCP (79%), fosfato dicálcico dihidratado (DCPD;  $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) (10%) y fosfato monocálcico monohidratado (MCPH;  $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4) \cdot \text{H}_2\text{O}$ ) (10%).

55 [0101] Se ensayaron diferentes combinaciones con HPMC (E4M) y fases líquidas. Para preparar las muestras de cemento, el polvo de cemento se mezcló con la fase líquida durante 30 segundos en una relación L/P de 0,40 ml/g. La siguiente Tabla 4 resume los resultados de los tiempos de fraguado, resistencias a la compresión y morfologías del conjunto de muestras.

Tabla 4

$\alpha$ -TCP (%)	DCPD (%)	MCPH (%)	HPMC (%)	Líquido	Tiempo de fraguado inicial (min)	Resistencia a la compresión (MPa)
79	10	10	E4M 1%	Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> /NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	34	12
				NaCl (0,9%)	25	11
				Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	16	11
78	10	10	E4M 2%	Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> /NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	45	10
				NaCl (0,9%)	28	12
				Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	25	10

5 [0102] La naturaleza de la fase líquida y la concentración de polímero influyen en el tiempo de fraguado del cemento, mientras que la resistencia a la compresión está sólo ligeramente afectada por estos parámetros.

10 [0103] La microscopía electrónica de barrido (SEM) mostró una morfología abierta (Figura 1) y la presencia de macroporosidad después de 24 horas de fraguado con macroporos de aproximadamente 150  $\mu$ m de diámetro principal.

15 [0104] El producto final de la reacción fue una apatita deficiente de calcio tal como se determina por difracción de rayos X (Figura 2)

#### 15 Ejemplo 7: Comparación de los diferentes tipos de HPMC

20 [0105] Se prepararon muestras de polvo de cemento con  $\alpha$ -TCP (84%), DCPD (5%) y MCPH (10%) combinadas con diferentes muestras de HPMC (E4M, F4M y K15M) al 1% en peso.

25 [0106] Las pastas de cemento se prepararon con una solución al 3% de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>/NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (pH 7,4) y una relación L/P de 0,40 ml/g.

30 [0107] Después de mezclar la fase líquida y el polvo de cemento durante 30 segundos en un mortero, las pastas resultantes tenían tiempos de fraguado inicial, respectivamente, de 17 min, 25 min y 27 min para los cementos preparados con K15M, F4M y E4M.

35 [0108] Los resultados mostraron que el contenido de metoxilo de HPMC es un parámetro que influye en el tiempo de fraguado de la reacción. Por el contrario, el peso molecular y el contenido hidroxipropilo tienen un menor impacto en el tiempo de fraguado.

40 [0109] El producto final de la reacción de fraguado para todas las muestras fue una apatita deficiente en calcio.

#### 40 Ejemplo 8: Comparación de una combinación $\alpha$ -TCP/DCPD/HPMC con una combinación $\alpha$ -TCP/MCPH/HPMC

45 [0110] Se prepararon muestras de polvo de cemento con  $\alpha$ -TCP (88%) y DCPD (10%) o MCPH (10%) combinadas con HPMC (E4M) al 2% en peso.

50 [0111] Las pastas de cemento se prepararon con diferentes fases líquidas: solución al 3% de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>/NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (pH 7,4) en agua destilada o solución al 3% de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> en agua destilada o solución al 0,9% de NaCl. La relación L/P fue de 0,40 ml/g.

[0112] Después de mezclar la fase líquida y el polvo de cemento durante 30 segundos en un mortero, las pastas resultantes mostraron los siguientes resultados (Tabla 5).

[0113] Las muestras preparadas con  $\alpha$ -TCP y DCPD mostraron un tiempo de fraguado más largo en comparación con las preparadas con  $\alpha$ -TCP y MCPH.

[0114] Después del fraguado, el producto final de reacción fue una apatita deficiente en calcio, y se observó una macroporosidad evidente después de 24 horas del fraguado para todas las muestras de cemento.

[0115] Los poros creados por la combinación  $\alpha$ -TCP (88%), DCPD (10%) (Figura 3a) fueron mayores que los creados por la combinación  $\alpha$ -TCP (88%), MCPH (10%) (Figura 3b).

Tabla 5

$\alpha$ -TCP (%)	DCPD (%)	MCPH (%)	HPMC (%)	Líquido	Tiempo de fraguado inicial (min)	Resistencia a la compresión (MPa)
88	10	0	E4M 2%	Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> /NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	> 60	--
				NaCl (0,9%)	> 60	--
				Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	> 60	14
88	0	10	E4M 2%	Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> /NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	33	--
				NaCl (0,9%)	28	--
				Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	20	8

Ejemplo 9: Preparación de CPC con CMC y alginato de sodio

- 5 [0116] Se prepararon muestras de polvo de cemento con  $\alpha$ -TCP (86%) y DCPD (10%) combinadas con alginato de sodio o CMC al 4% en peso.
- 10 [0117] Los cementos se prepararon con la fase líquida NaCl (0,9%) y una relación L/P de 0,40 ml/g.
- [0118] Después de mezclar la fase líquida y el polvo de cemento durante 30 segundos en un mortero, las pastas resultantes mostraron los siguientes resultados (Tabla 6).
- 15 [0119] Las muestras preparadas con alginato de sodio mostraron un tiempo de fraguado drásticamente retrasado (>120 minutos). Después de 24 h de fraguado, la presencia de DCPD era todavía evidente, la hidratación de  $\alpha$ -TCP y su precipitación en apatita no fue completa.
- 20 [0120] Las muestras de cemento preparadas con CMC mostraron una estructura abierta evidente con macroporosidad. El CMC permitió la transformación de  $\alpha$ -TCP a apatita deficiente en calcio.

Tabla 6

$\alpha$ -TCP	DCPD (%)	Polímero (%)	Líquido	Resistencia a la compresión (MPa)
86	10	Alginato de sodio (4%)	NaCl (0,9%)	4 (24 h) 6 (36 h)
			NaCl (0,9%)	10 (24 h) 13 (36 h)

Ejemplo 10: Implantación in vivo de CPC a base de  $\alpha$ -TCP con HPMC o microesferas de poli ( $\epsilon$ )caprolactona durante 3 semanas

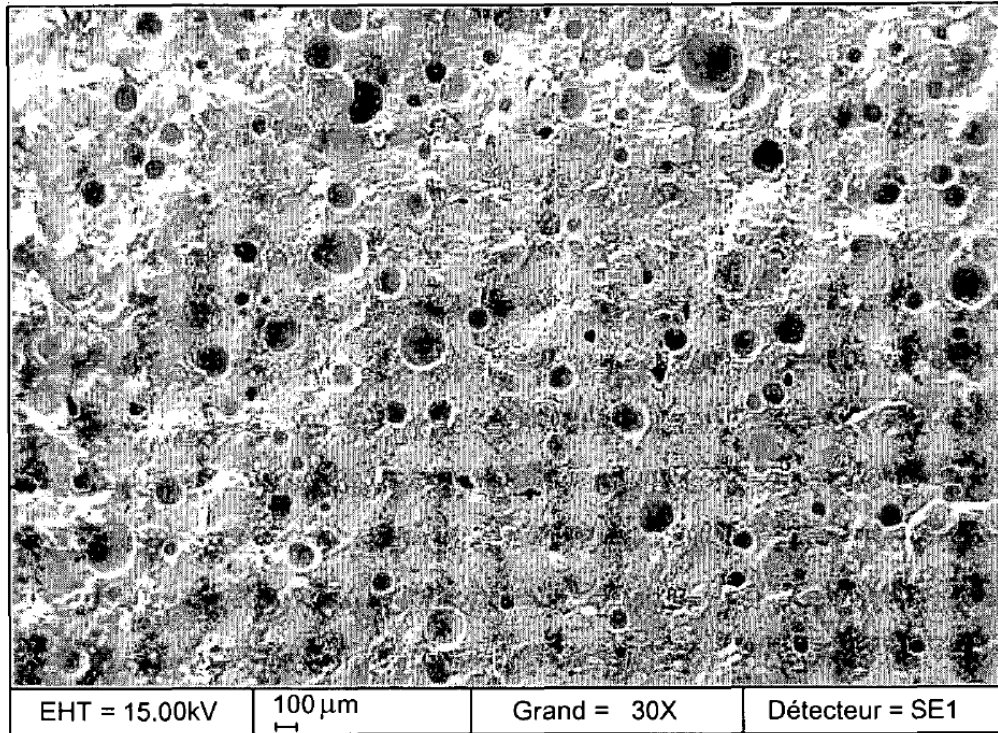
- 25 [0121] Se analizaron dos formulaciones de polvo de cemento para estudios en animales:  
(a)  $\alpha$ -TCP (62%), CaHPO<sub>4</sub> (26%), CaCO<sub>3</sub> (8%) y HPMC (K15M) (4%), y  
(b)  $\alpha$ -TCP (51%), CaHPO<sub>4</sub> (20%), CaCO<sub>3</sub> (4%) y microesferas de poli ( $\epsilon$ ) caprolactona (25%).
- 30 [0122] Las pastas de cemento se prepararon mezclando el polvo de cemento esterilizado y una solución esterilizada de NaCl (0,9%). La relación UP fue de 0,40 ml/g.
- 35 [0123] Ambos cementos mostraron una resistencia a la compresión de 25 MPa después de 48 h de fraguado.
- [0124] Las pastas de cemento se inyectaron en un defecto óseo creado quirúrgicamente (diámetro de 6 mm) en un fémur de conejo. Las implantaciones se realizaron bajo anestesia general. Los conejos fueron sacrificados después de 3 semanas de la implantación.
- 40 [0125] Los resultados mostraron que el nuevo hueso formado con la composición (a) tenía una buena calidad y era comparable al hueso huésped. El hueso nuevo se observó directamente en contacto con el implante sin una capa intermedia. Después de 3 semanas, se observó una estructura abierta y porosidad en el cemento fraguado (Figura 4).
- 45 [0126] La composición (b) mostró una buena distribución de las microesferas de poli ( $\epsilon$ )caprolactona en la matriz de cemento. Después de la degradación, permitieron crear una estructura abierta con macroporos que variaban de 80 a 200  $\mu$ m (Figura 5).

Ejemplo 11: Implantación *in vivo* de CPC a base de  $\alpha$ -TCP con HPMC durante 6 semanas

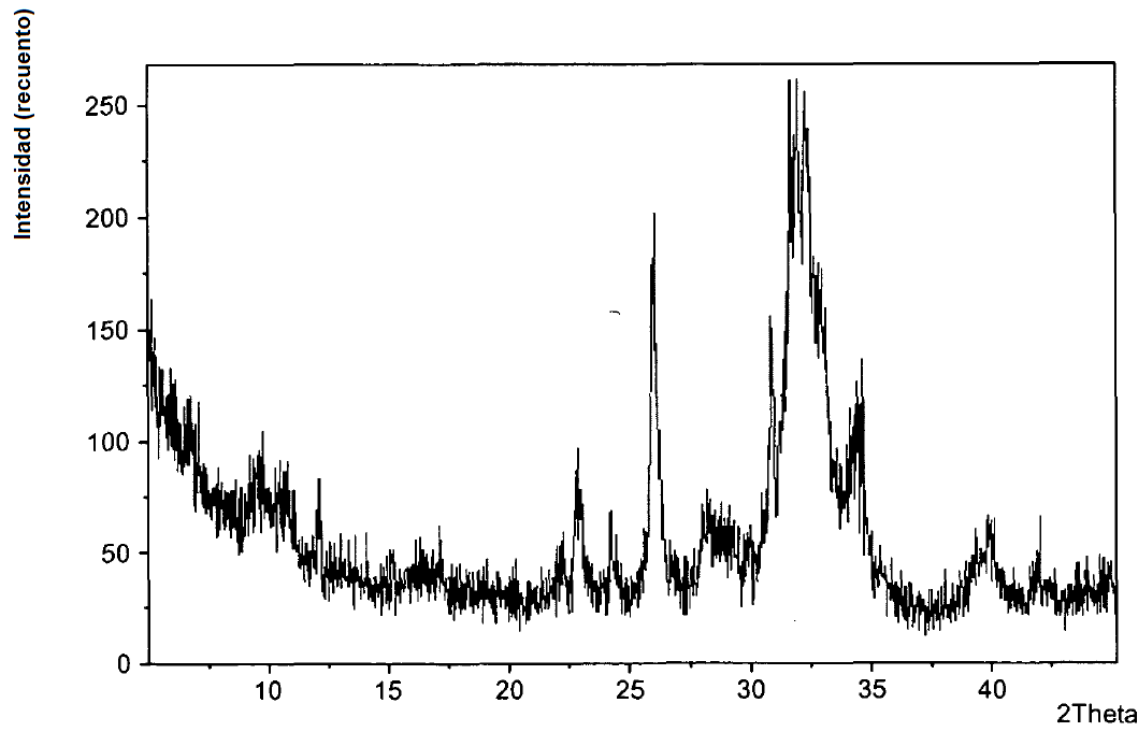
- 5 [0127] Se analizó una formulación de  $\alpha$ -TCP (88%), DCPD (5%), MCPM (5%), y E4M (2%) para estudios en animales durante 6 semanas. Las pastas de cemento se prepararon mezclando polvo de cemento esterilizado y fase líquida.
- 10 [0128] La relación L/P fue de 0,50 ml/g. La fase líquida fue una solución al 3% de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (pH 7,4) en agua destilada.
- 15 [0129] Las pastas de cemento se inyectaron en un defecto óseo creado quirúrgicamente (diámetro de 6 mm) en un fémur de conejo. Las implantaciones se realizaron bajo anestesia general. Los conejos fueron sacrificados después de 6 semanas de la implantación.
- [0130] El hueso nuevo se observó directamente en contacto con el implante sin una capa intermedia. Después de 6 semanas, se formó un hueso nuevo alrededor del implante, y el crecimiento de hueso ha empezado con una gran disolución del implante desde la periferia (contacto con el hueso huésped) al núcleo del implante (Figura 6).

## REIVINDICACIONES

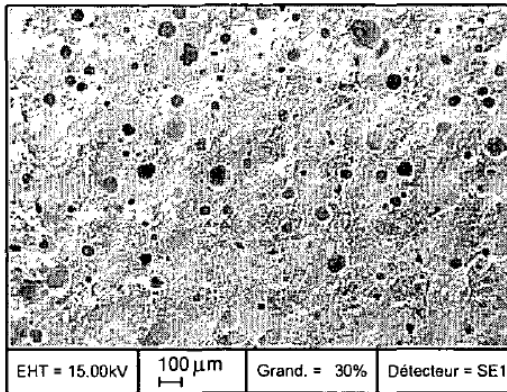
- 5 1. Polvo de cemento útil como cemento óseo que comprende un componente orgánico que consiste en uno o más polímeros biocompatibles y bioreabsorbibles, y un componente inorgánico que consiste en uno o más compuestos de fosfato de calcio, en el que dichos compuestos de fosfato de calcio comprenden  $\alpha$ -TCP, y en el que dichos polímeros biocompatibles y bioreabsorbibles se seleccionan del grupo que consiste en hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y carboximetilcelulosa (CMC) y sus sales y están presentes en una cantidad en el intervalo de 1 a 5% de la cantidad total de polvo.
- 10 2. Polvo de cemento, según la reivindicación 1, en el que dichos polímeros biocompatibles y bioreabsorbibles se utilizan como micropartículas.
- 15 3. Polvo de cemento, según la reivindicación 2, en el que dichas micropartículas tienen un diámetro entre 20 y 300  $\mu\text{m}$ .
- 20 4. Polvo de cemento, según la reivindicación 2 ó 3, en el que dichas micropartículas son microesferas o microcápsulas, preferiblemente que encapsulan sacarosa, glucosa, agua, un gas como aire, un antibiótico, un fármaco antiinflamatorio, un fármaco contra el cáncer, un fármaco contra la osteoporosis, un factor de crecimiento o una mezcla de los mismos.
- 25 5. Polvo de cemento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende al menos 70% de  $\alpha$ -TCP.
6. Polvo de cemento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el componente inorgánico consiste en  $\alpha$ -TCP y DCPD.
- 30 7. Polvo de cemento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que consiste en una mezcla de  $\alpha$ -TCP, DCPD y HPMC.
- 35 8. Cemento de fosfato de calcio apatítico resultante de la mezcla de un cemento en polvo, según las reivindicaciones 1 a 7, y una fase líquida, y fraguado.
9. Cemento de fosfato de calcio apatítico, según la reivindicación 8, en el que la fase líquida es una solución de NaCl, una solución acuosa de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  o una solución acuosa de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$ .
- 40 10. Cemento de fosfato de calcio apatítico, según cualquiera de las reivindicaciones 8 ó 9, en el que la relación de fase líquida /cemento en polvo (US) es entre 0,3 y 0,6 ml/g.
- 45 11. Cemento de fosfato de calcio apatítico, según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, que es inyectable.
- 50 12. Cemento de fosfato de calcio apatítico, según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, que comprende además uno o más ingredientes seleccionados del grupo de antibióticos, fármacos antiinflamatorios, fármacos contra el cáncer, fármacos contra la osteoporosis, factores de crecimiento.
13. CPC inyectable, según las reivindicaciones 8 a 12, para su uso para el tratamiento de un defecto óseo o una fractura causada por un traumatismo o asociado con osteoporosis.
14. Uso *in vitro* o *ex vivo* de un CPC, según las reivindicaciones 8 a 12, como andamio para la ingeniería de tejidos.
15. Uso *in vitro* o *ex vivo* de un CPC, según las reivindicaciones 8 a 12, para producir un implante dental u óseo.
16. Implante dental u óseo que consiste en un molde de un CPC, según las reivindicaciones 8 a 12.



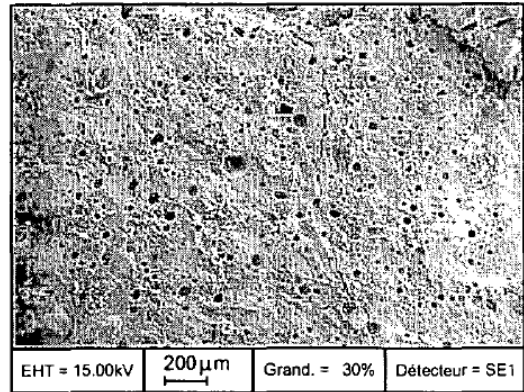
***FIG.1***



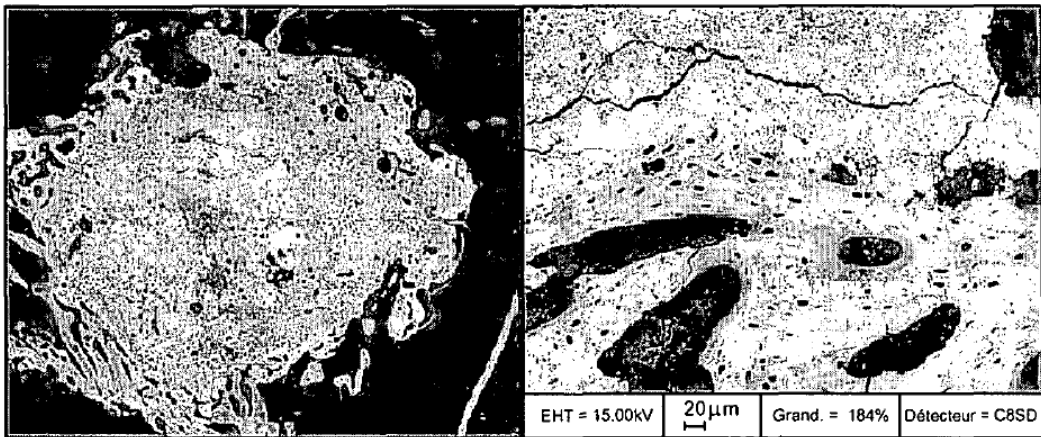
***FIG.2***



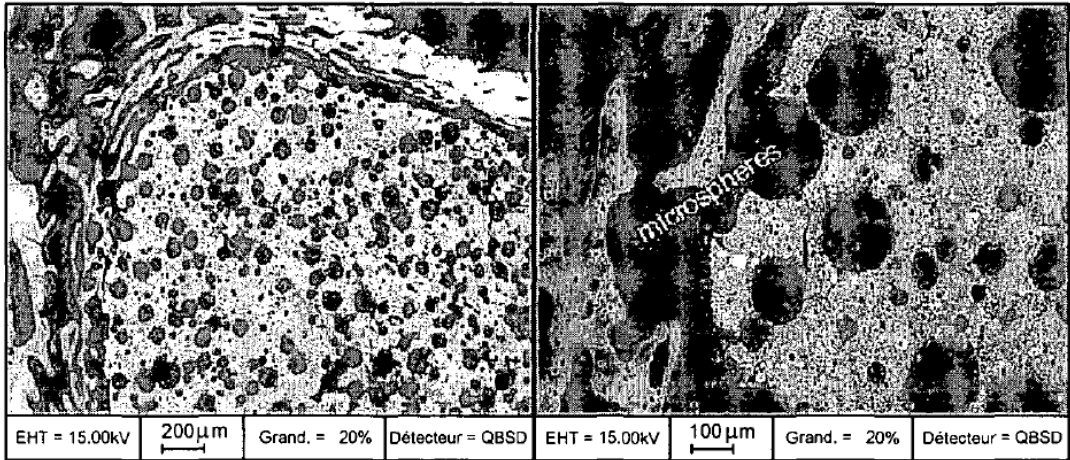
***FIG.3a***



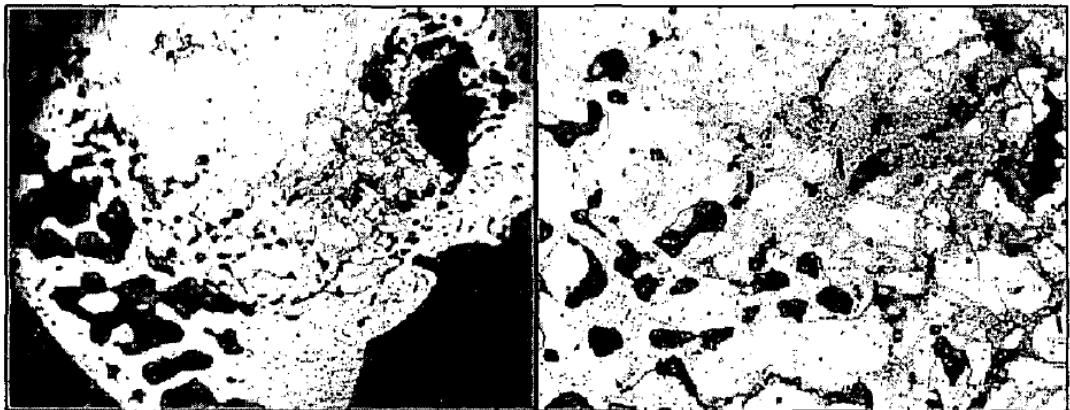
***FIG.3b***



***FIG.4***



***FIG.5***



***FIG.6***