

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication :
MA 30442 B1

(51) Cl. internationale :
A61K 6/00

(43) Date de publication :
01.06.2009

(21) N° Dépôt :
30308

(22) Date de Dépôt :
22.10.2007

(71) Demandeur(s) :
HASSAN CHAAIR, CITE LA COLINE N° 599 MOHAMMEDIA (MA)

(72) Inventeur(s) :
**HASSAN CHAAIR ; SOUMIA BELOUFAFA ; KHALID DIGUA ; BRAHIM SALLEK ; ALI
ESSAADANI ; MILOUD ELMAJDOUBI**

(54) Titre : **APATITES ANTISEPTIQUES ET LEUR PROCEDE DE PREPARATION**

(57) Abrégé : « Apatites antiseptiques et leur procédé de préparation » Les inventaires : - Hassan CHAAIR - Soumia BELOUFAFA - Khalid DIGUA - Brahim SALLEK - Ali ESSAADANI - Miloud ELMAJDOUBI L'invention concerne des apatites antiseptiques et leur procédé de préparation. Elle vise à fournir des biomatériaux ayant une compatibilité biologique en vue d'une application biomédicale et des propriétés antiseptiques permettant de limiter la prolifération des micro-organismes dans les sites d'implant. Les apatites conformes à l'invention sont à base de phosphate de calcium oxygéné.

« Apatites antiseptiques et leur procédé de préparation »

Les inventaires :

- Hassan CHAAIR
- Soumia BELOUAGA
- Khalid DIGUA
- Brahim SALLEK
- Ali ESSAADANI
- Miloud ELMAJDOUBI

Abrégé

L'invention concerne des apatites antiseptiques et leur procédé de préparation. Elle vise à fournir des biomatériaux ayant une compatibilité biologique en vue d'une application biomédicale et des propriétés antiseptiques permettant de limiter la prolifération des micro-organismes dans les sites d'implant. Les apatites conformes à l'invention sont à base de phosphate de calcium oxygéné.

« Apatites antiseptiques et leur procédé de préparation »

L'invention concerne un procédé de fabrication des apatites antiseptiques à partir d'une solution aqueuse de phosphate et d'une solution aqueuse de sel calcique. Elle vise en particulier à produire des apatites antiseptiques permettant de répondre aux attentes des chirurgiens pour la reconstruction osseuse en chirurgie orthopédique et dentaire.

Les procédés de fabrication des apatites antiseptiques exploités à l'heure actuelle sont très limités. Le brevet FR 2 652 748 – A1 décrit deux procédés, l'un consiste à hydrolyser le phosphate tricalcique β , l'autre à mélanger dans un conteneur une solution aqueuse de nitrate de calcium et une solution aqueuse de phosphate diammonique, toujours en présence du peroxyde d'hydrogène. Par ailleurs, il convient de mentionner l'existence d'un brevet marocain MA 25548NA qui évoque un procédé, de fabrication d'une apatite antiseptique stœchiométrique dans lequel une réaction de précipitation aura lieu entre l'hydroxyde de calcium ou le carbonate de calcium et l'acide phosphorique en présence du peroxyde d'hydrogène. Les défauts essentiels de ce procédé résident, d'une part, dans le fait qu'il conduit toujours à un mélange de produits (apatite, chaux), d'autre part, la balance de charge ne permet pas d'avoir un tel composé sous sa forme stœchiométrique. Ce brevet peu explicite à la connaissance de leur inventeurs, n'a jamais fait l'objet d'une quelconque exploitation.

La présente invention se propose de fournir un nouveau procédé de fabrication des apatites antiseptiques dont la mise en œuvre permet d'obtenir de façon reproductible une apatite de cristallinité similaire à celle de la partie minérale de l'os humain et ayant différents états morphologiques allant de l'état poreux à l'état dense pour élargir leur domaine d'application biomédicale.

A cet effet, le procédé conforme à l'invention, pour fabriquer une apatite antiseptique à partir d'une solution aqueuse de phosphate, en particulier l'acide orthophosphorique, et d'une solution aqueuse calcique, soit le carbonate de calcium, le chlorure de calcium ou le nitrate de calcium, se décrit comme suit :

A/ La première étape consiste à préparer les solutions :

- La solution calcique est obtenue par addition du sel calcique au peroxyde d'hydrogène.



- La solution de phosphate est préparée par addition d'acide orthophosphorique (84 % en poids) au peroxyde d'hydrogène.

B/ La seconde étape consiste à placer la solution calcique dans un réacteur (figure 1) maintenu à la température de la synthèse. Après ajustement du pH par addition d'ammoniaque ($d = 0.92$), la solution de phosphate est introduite rapidement dans le réacteur. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation permanente à pH constant pendant la durée de maturation, puis filtré, lavé à l'eau distillée et séché dans un dessiccateur à la température ambiante.

Les expérimentations ont permis de constater que les apatites obtenues sont oxygénées, exemptes de chaux et de caractéristiques physico-chimiques reproductibles, susceptibles d'être ajustées en fonction de l'application (à la précision des techniques d'analyse utilisées : dosages chimiques, spectroscopie d'absorption infrarouge et diffraction des rayons X, microscopie électronique à balayage).

Les conditions optimales de mise en œuvre du procédé sont les suivantes :

- solution aqueuse de sel calcique de concentration molaire comprise entre 0.4 et 1 M, la concentration de la solution de phosphate étant définie en fonction du rapport atomique Ca/P désiré,
- température de synthèse est comprise entre l'ambiante et 100 °C,
- durée de maturation comprise entre 1 heure et 5 jours,
- régulation du pH dans la plage 6 à 8,5 effectuée par l'addition de l'ammoniaque concentrée ($d = 0,92$).

Ces conditions sont en pratique très facile à contrôler et l'on obtient une apatite d'excellente qualité, bien adaptée aux applications biomédicales.

Par ailleurs, les expérimentations ont montré que la morphologie des produits formés change d'un sel à l'autre et elle pouvait être modifiée en ajustant de façon appropriée le rapport atomique Ca/P initial. La morphologie obtenue étant parfaitement reproductible, une fois ce paramètre réglé.

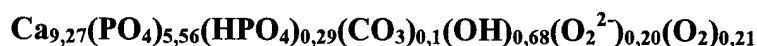
De façon connue en soi, le procédé conforme à l'invention peut être suivi d'une calcination à l'air à une température comprise entre 200 et 350 °C en vue d'améliorer la quantité en oxygène moléculaire au dépend des ions peroxydes.

La description qui suit fournit des exemples de mise en œuvre du procédé de l'invention :

Exemple 1 : Préparation d'apatite antiseptique carbonatée à partir du carbonate de calcium.

On dissout le carbonate de calcium (CaCO_3) dans le peroxyde d'hydrogène à 30 % (solution 1). On mélange l'acide orthophosphorique à 84 % avec le peroxyde d'hydrogène à 30 % (solution 2) de façon que le rapport atomique Ca/P du mélange soit 1,67. On porte la solution 1 à la température 37 °C et on amène le pH à la valeur 7,4 par ajout de la quantité nécessaire d'ammoniaque ($d = 0,92$) et on verse rapidement la solution 2 dans la solution 1. On laisse le mélange réactionnel 24 h à 37 °C en maintenant le pH à la valeur de consigne 7,4. On sépare le précipité de sa solution mère par filtration sous vide, on lave avec de l'eau distillée et on sèche le solide recueilli dans un dessiccateur à la température ambiante.

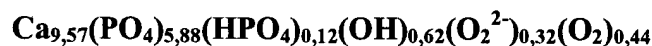
Le produit formé est filtré et lavé par de l'eau distillée. La caractérisation par spectroscopie d'absorption IR (figure 2-a) et par diffraction des RX (figure 2-b) a montré que le solide obtenu est constitué exclusivement d'apatite. La microscopie électronique à balayage a montré que cette apatite a une structure poreuse (figure 2-c). L'analyse chimique a montré que ce biomatériau est une apatite carbonatée de type B et de formule :



Exemple 2 : Préparation d'apatite antiseptique à partir du nitrate de calcium.

La préparation est analogue à celle précédemment décrite, on remplace simplement le carbonate de calcium par le nitrate de calcium ($\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$). Le produit obtenu est caractérisé par spectroscopie d'absorption IR (figure 3-a), diffraction des RX (figure 3-b), microscopie électronique à balayage (figure 3-c) et par analyse chimique.

Ce produit est une apatite moyennement poreuse qui répond à la formule :

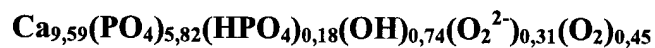


Exemple 3 : Préparation d'apatite antiseptique à partir du chlorure de calcium.

La préparation est analogue à celle précédemment décrite, on remplace simplement le carbonate de calcium par le chlorure de calcium (CaCl_2). Le produit obtenu est caractérisé par spectroscopie d'absorption IR (figure 4-a), diffraction des RX (figure 4-b), microscopie électronique à balayage (figure 4-c) et par analyse chimique.



Le solide obtenu est une apatite dense qui répond à la formule :



Exemple 4 : Préparation des apatites antiseptiques sous forme de granulés.

Les produits obtenus dans les exemples 1, 2 et 3 peuvent être préparés sous forme de granulés. Après séchage des filtrats obtenus à 80 °C jusqu'à ce que le pourcentage en eau soit voisin de 10 %. Les solides obtenus sont ensuite granulés puis tamisés par un tamis de 200 microns. Les granulés sont ensuite calcinés à l'air à 300 °C pendant une heure.

Exemple 5 : Préparation d'une pâte d'apatite antiseptique injectable.

On mélange 3,14 g de l'apatite préparée selon l'exemple 1, 2 ou 3, avec 2,22 g de sulfate de baryum, 0,07 g d'aérosil et de 0,009 g de parahydroxybenzoate de méthyle de sodium. Chacun des différents constituants est finement broyé (environ 5 microns) et le mélange est également homogénéisé. Il peut être conservé en flacon hermétiquement bouché. Au moment de l'emploi, le mélange est rendu pâteux et amené à la consistance voulue par adjonction d'un liquide (1 ml pour 2 g) préparé en mélangeant 4,47 g de glycérine et 0,09 g de montanox.

Exemple 6 : Préparation d'une poudre composite (apatite antiseptique/collagène).

Selon les méthodes de préparation des exemples de 1 à 3, on peut également préparer une poudre contenant du collagène.

On mélange 0,5 g d'une apatite antiseptique avec 0,5 g d'hydroxyapatite stoechiométrique et 0,1 g de sulfate de calcium anhydre (CaSO_4). Chacun des différents constituants est préalablement broyé (environ 5 microns), le mélange est ensuite homogénéisé. Il peut être conservé en flacon hermétiquement bouché. Au moment de l'emploi, le mélange est rendu pâteux et amené à la consistance voulue par adjonction d'une solution à 0,5 % de collagène natif de veau (environ 1 ml pour 50 mg).



Revendications

- 1/ Procédé de fabrication des apatites antiseptiques à partir d'une solution aqueuse de phosphate, en particulier l'acide orthophosphorique, et d'une solution aqueuse calcique, soit le carbonate de calcium, le chlorure de calcium ou le nitrate de calcium.
- 2/ Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que la précipitation est effectuée de façon que le rapport atomique Ca/P initial soit compris entre 1,36 et 1,64.
- 3/ Procédé selon les revendications 1 et 2 caractérisé en ce que la concentration en ion calcium soit entre 0,4 et 1 M.
- 4/ Procédé selon les revendications 1 à 3 caractérisé en ce que la température de réaction soit entre la température ambiante et 100 °C.
- 5/ Procédé selon les revendications 1 à 4 caractérisé en ce que le pH de réaction soit compris entre 6 et 8,5.
- 6/ Procédé selon les revendications 1 à 5 caractérisé en ce que la durée d maturation est comprise entre 1 heure et 5 jours.
- 7/ Procédé selon les revendications 1 à 6 caractérisé en ce qu'il comprend une étape supplémentaire de calcination de l'apatite préparée à une température inférieure à 300 °C.
- 8/ Procédé selon les revendications 1 à 7 caractérisé en ce que la poudre obtenue de l'apatite peut être mise sous forme de granulés.
- 9/ Procédé selon les revendications 1 à 7 caractérisé en ce que la poudre obtenue de l'apatite peut être mise sous forme d'une pâte injectable.
- 10/ Procédé selon les revendications 1 à 7 caractérisé en ce que la poudre obtenue de l'apatite peut être mélanger avec du collagène et de glycosaminoglycanes afin d'améliorer ses performances d'adhésion.



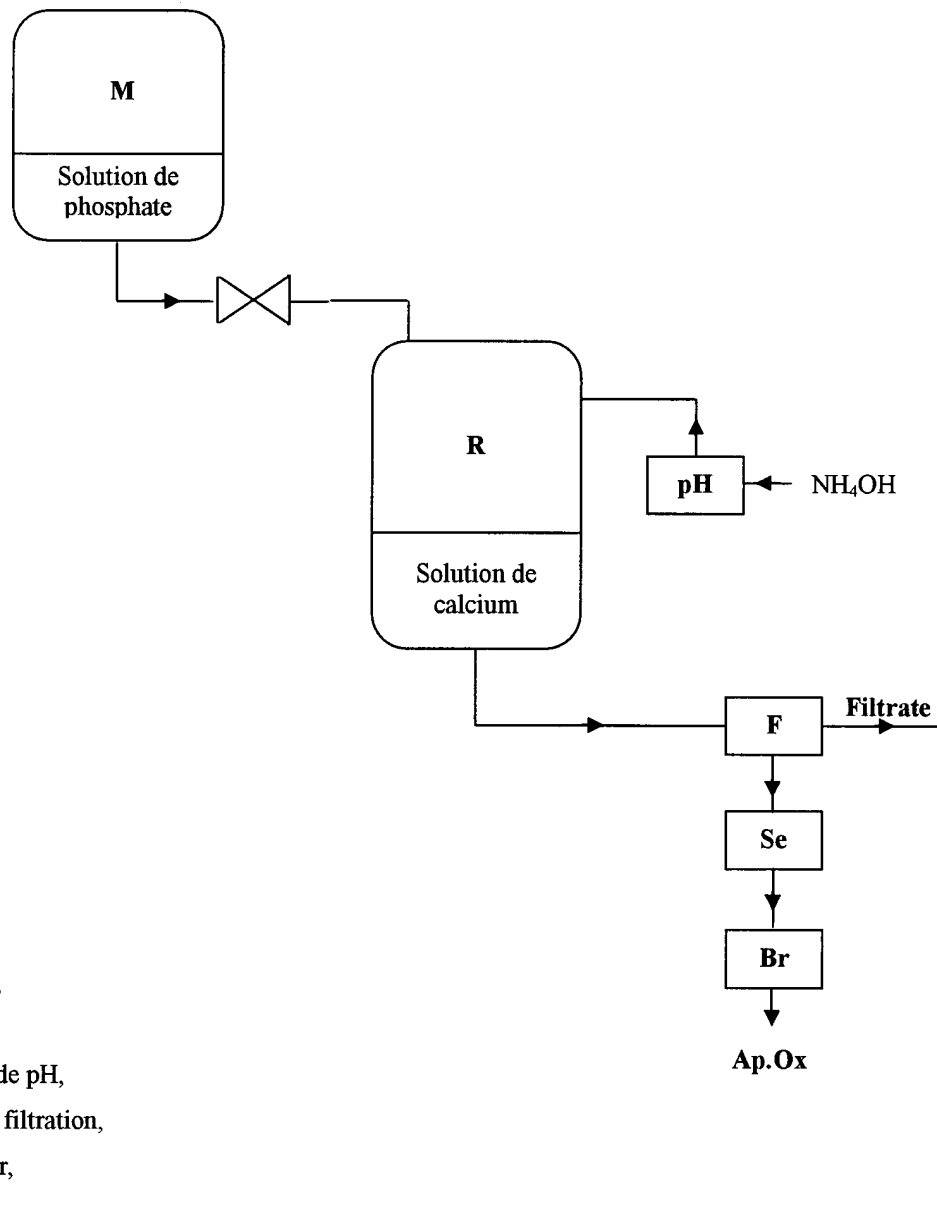
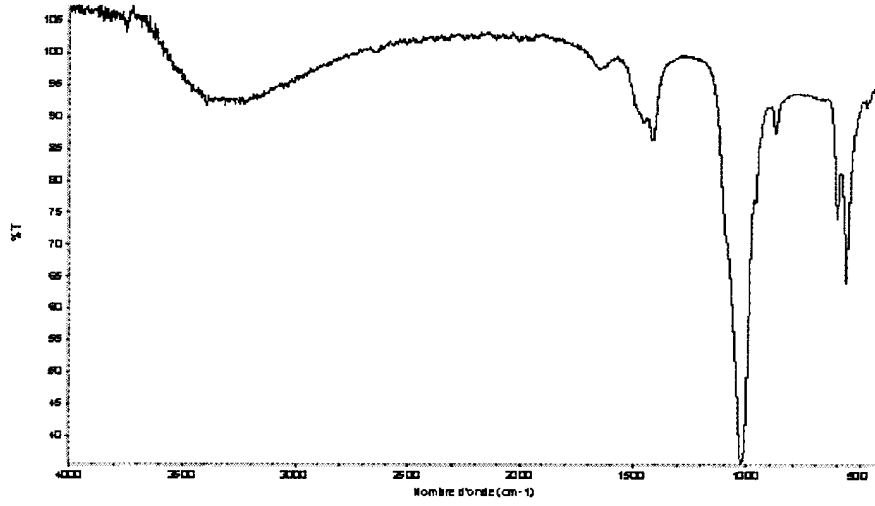


Figure 1

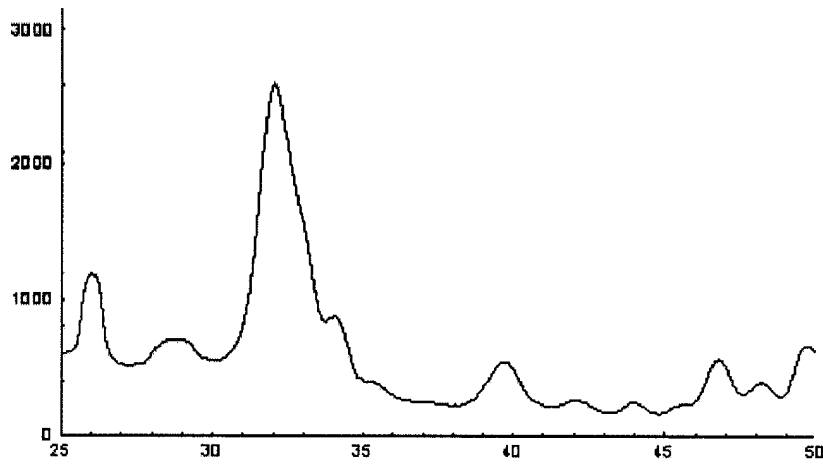


2/4

a



b



c



Figure 2



3/4

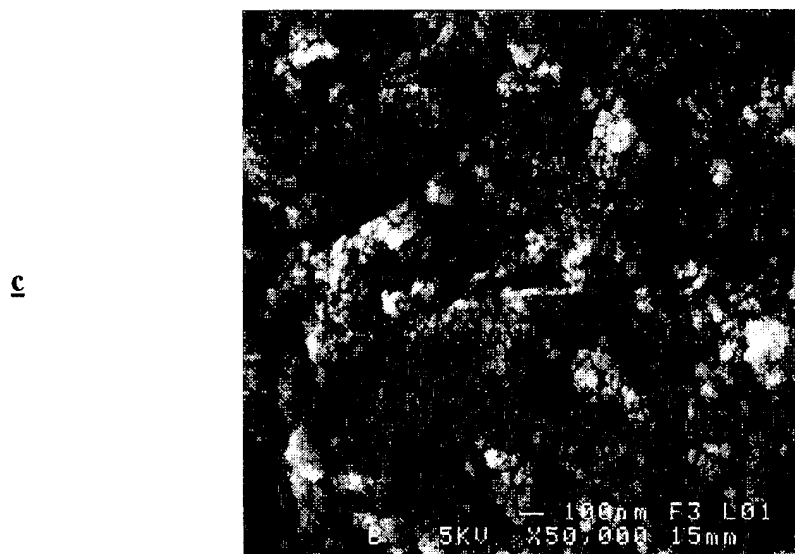
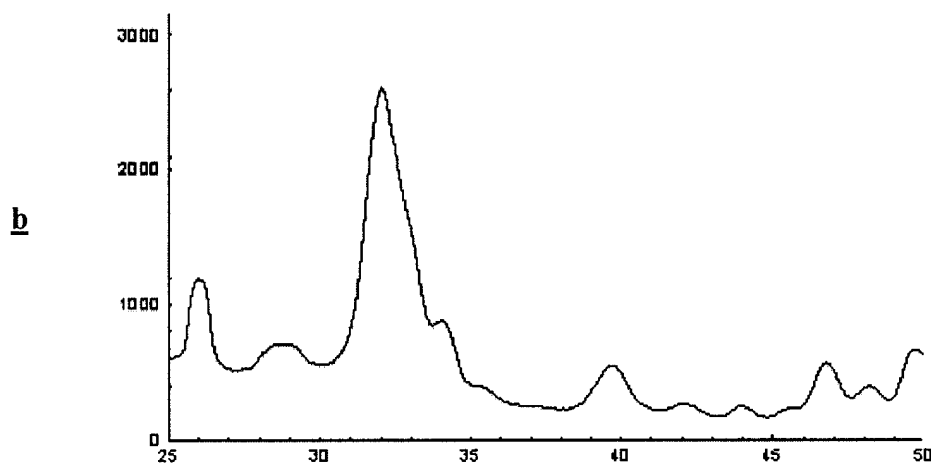
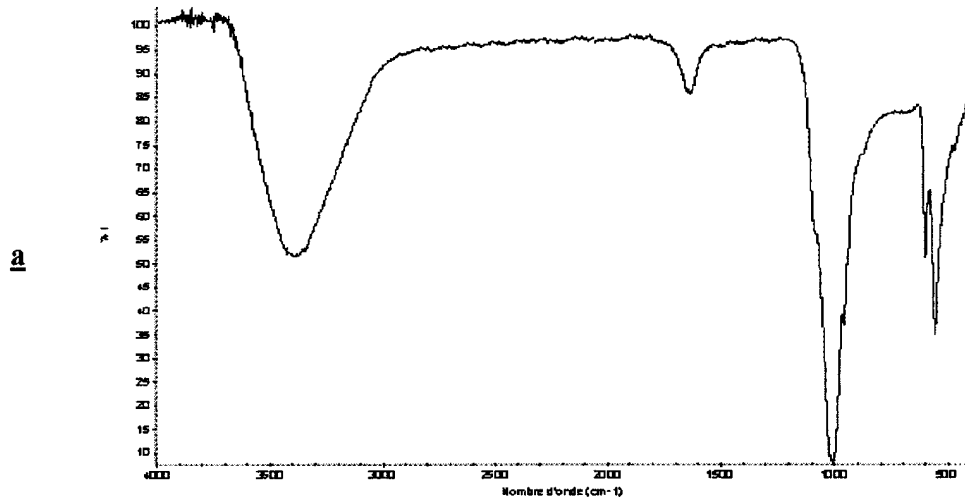


Figure 3



4/4

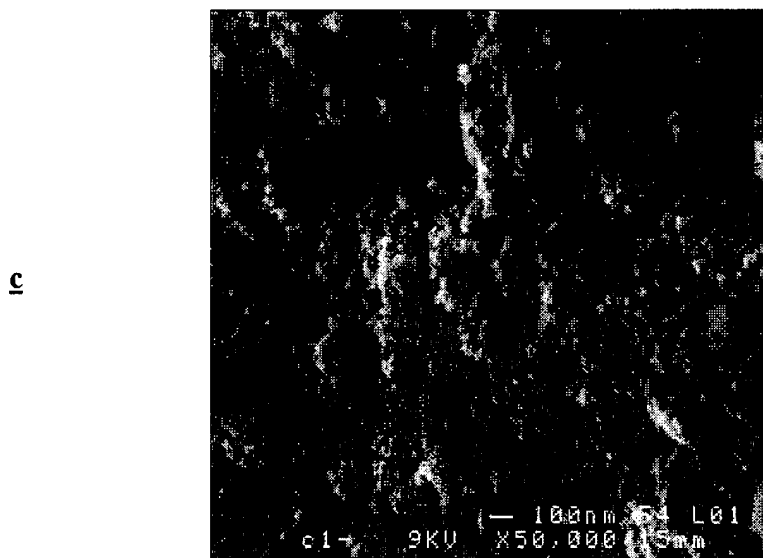
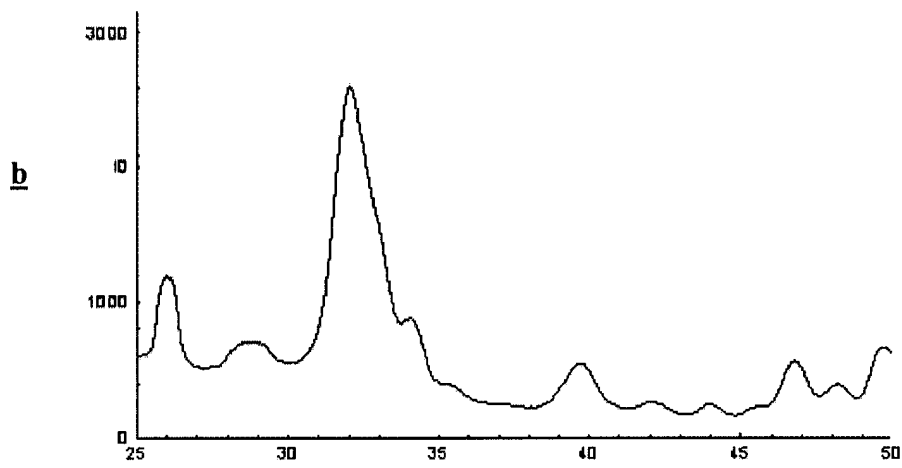
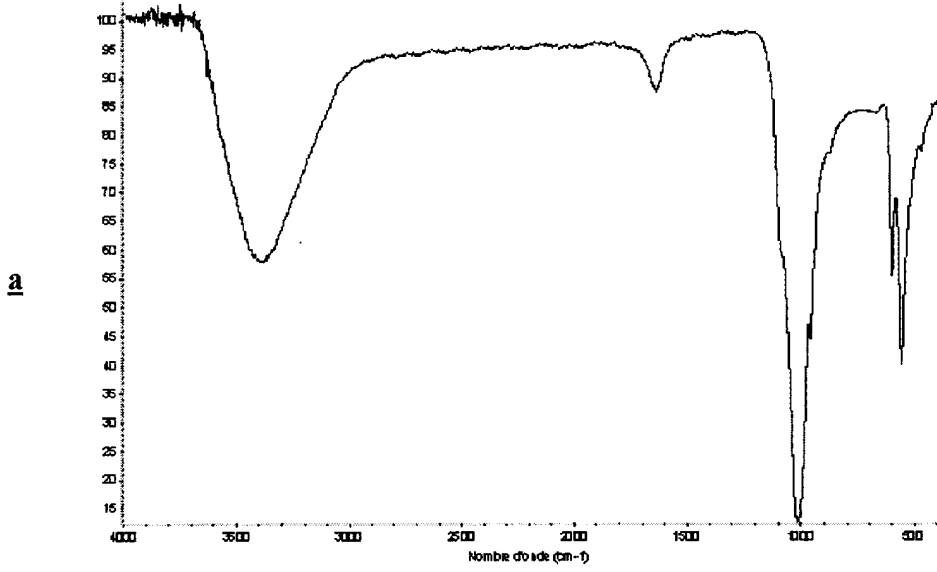


Figure 4

