



(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 32913 B1** (51) Cl. internationale : **A61F 2/28**
(43) Date de publication : **02.01.2012**

-
- (21) N° Dépôt : **32684**
(22) Date de Dépôt : **10.03.2010**
(71) Demandeur(s) : **UNIVERSITE CHOUAIB DOUKKALI, 2, AVENUE MED BEN LARBI ALAOUI, B.P.299 24000 EL JADIDA (MA)**
(72) Inventeur(s) : **Hatim Zineb ; Gourri El Hassan ; Kheribech Abdelmoula**
(74) Mandataire : **Hatim Zineb**

-
- (54) Titre : **PROCEDE DE PREPARATION D'UN CIMENT PHOSPHOCALCIQUE A USAGE ORTHOPEDIQUE ET ODONTOLOGIQUE**
(57) Abrégé : L'INVENTION CONCERNE UN PROCÉDÉ DE PRÉPARATION D'UN CIMENT PHOSPHOCALCIQUE RESORBABLE ET OSTÉOINTÉGRABLE POUR USAGE ORTHOPÉDIQUE ET ODONTOLOGIQUE. LA PHASE SOLIDE DU CIMENT ÉTANT CONSTITUÉE PAR DU PHOSPHATE TÉTRACALCIQUE OU LA COMBINAISON DU PHOSPHATE TÉTRACALCIQUE ET DU PHOSPHATE TRICALCIQUE TYPE A ET/OU B. LE PHOSPHATE TRICALCIQUE DE TYPE B EST UTILISÉ COMME PRÉCURSSEUR OU COMME ADDITIF SOUS FORME DE GRANULÉS DE TAILLE COMPRISE ENTRE 300 ET 500 UM. LA PHASE LIQUIDE ÉTANT CONSTITUÉE PAR UNE SOLUTION D'ACIDE ORTHO-PHOSPHORIQUE ET DU CHLORURE DE CALCIUM. LE PRODUIT FINAL EST UN BIOMATÉRIAU CONSTITUÉ SOIT D'UNE PHASE RESORBABLE DE STRUCTURE APATITIQUE DE RAPPORT ATOMIQUE Ca/P COMPRIS ENTRE 1.33 ET 1.67, AVANTAGEUSEMENT ENTRE 1.33 ET 1.5, OU D'UN BIOMATÉRIAU BIPHASÉ RÉSORBABLE ET OSTÉOINTÉGRABLE COMPOSÉ DE GRANULÉS DE PHOSPHATE TRICALCIQUE DE TYPE B DISPERSÉS AU SEIN D'UNE MATRICE APATITIQUE. L'INVENTION A POUR OBJET UNE COMPOSITION POUR CIMENT QUI SE CARACTÉRISE PAR UNE COHÉRENCE FACILITANT SA MALLÉABILITÉ ET SON PASSAGE, SOUS FORME D'UNE PÂTE HOMOGENE, À TRAVERS L'AIGUILLE D'UNE SERINGUE.

**PROCEDE DE PREPARATION D'UN CIMENT PHOSPHOCALCIQUE
A USAGE ORTHOPEDIQUE ET ODONTOLOGIQUE**

Abrégé du contenu technique de l'invention

L'invention concerne un procédé de préparation d'un ciment phosphocalcique resorbable et ostéointégrable pour usage orthopédique et odontologique. La phase solide du ciment étant constituée par du phosphate tétracalcique ou la combinaison du phosphate tétracalcique et du phosphate tricalcique type α et/ou β . Le phosphate tricalcique de type β est utilisé comme précurseur ou comme additif sous forme de granulés de taille comprise entre 300 et 500 μm . La phase liquide étant constituée par une solution d'acide ortho-phosphorique et du chlorure de calcium. Le produit final est un biomatériau constitué soit d'une phase resorbable de structure apatitique de rapport atomique Ca/P compris entre 1.33 et 1.67, avantageusement entre 1.33 et 1.5, ou d'un biomatériau biphasé résorbable et ostéointégrable composé de granulés de phosphate tricalcique de type β dispersés au sein d'une matrice apatitique. L'invention a pour objet une composition pour ciment qui se caractérise par une cohérence facilitant sa malléabilité et son passage, sous forme d'une pâte homogène, à travers l'aiguille d'une seringue.



32913 02 JAN 2012

**PROCEDE DE PREPARATION D'UN CIMENT PHOSPHOCALCIQUE
A USAGE ORTHOPEDIQUE ET ODONTOLOGIQUE**

Description**1 Domaine technique de l'invention**

L'invention concerne un procédé de préparation d'un ciment phosphocalcique resorbable et ostéointégrable pour usage orthopédique et odontologique. Le ciment est préparé par mélange d'une phase solide phosphocalcique à caractère basique et une solution phosphocalcique à caractère acide. Le produit final est un matériau constitué soit d'une phase resorbable de structure apatitique ou d'un matériau biphasé résorbable et ostéointégrable composé de granulés de phosphate tricalcique de type β dispersés au sein d'une phase de structure apatitique. L'invention a pour objet une composition pour ciment résorbable qui se caractérise par une cohérence facilitant sa malléabilité et son passage, sous forme d'une pâte homogène, à travers l'aiguille d'une seringue.

2 Etat de la technique antérieure

Les pertes de substances osseuses posent des problèmes thérapeutiques majeurs dans les pays en voie de développement. L'autogreffe augmente la morbidité poste opératoire (durée d'intervention augmentée, douleurs au site de prélèvement...), l'allogreffe n'est pas disponible par manque de banque d'os difficile à gérer et, les substituts osseux sont très chers s'ils existent. Le développement des substituts osseux de synthèse devient donc une nécessité. Ces matériaux ne présentent pas de problèmes de transmission d'agents infectieux ni de difficultés de disponibilité. Les matériaux synthétiques les plus utilisés actuellement, dans les pays développés, sont des phosphates minéraux dont la composition est proche de celle des tissus calcifiés humains, leur permettant d'avoir des propriétés de bioactivité et d'ostéoconduction intéressantes. Ces matériaux sont l'hydroxyapatite phosphocalcique (HAP) de formule chimique $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ et de rapport atomique Ca/P = 1.67, le phosphate tricalcique de type β (β -TCP) de formule chimique $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ et de rapport atomique Ca/P = 1.5 et le mélange biphasé HAP/ β -TCP. L'hydroxyapatite est caractérisée par une structure quasi identique à celle de

l'os alors que le phosphate tricalcique de type β est caractérisé par sa résorption plus rapide que celle de l'HAP. Le mélange biphasé HAP/ β -TCP associe les propriétés physico-chimiques de chacun de ces deux composés. Ces phosphates de calcium, préparés à haute température, sont utilisés sous forme de blocs préformés (denses ou poreux) ou sous forme de granulées. Une autre voie d'utilisation de ces phosphates de calcium est la voie des ciments. Le biomatériau est utilisé dans ce cas sous forme de pâte durcissant in situ. Le ciment pâteux peut être mis en place à l'aide d'une spatule ou injecté à la seringue. La voie des ciments, présente une alternative à l'utilisation de matériaux phosphocalciques préparés à de hautes températures.

Les ciments à base de phosphate de calcium, présentent l'avantage de s'adapter facilement aux défauts osseux, de s'intégrer rapidement au sein de l'architecture osseuse et d'être transformés en un nouveau tissu osseux grâce à l'action des ostéoblastes et ostéoclastes, à l'origine d'un remodelage local du tissu osseux. Ils se caractérisent par une température de réaction compatible avec les tissus vivants.

Les ciments phosphocalciques sont imposés dans le domaine des biomatériaux à usage orthopédique et odontologique, en raison de leurs propriétés de biocompatibilité, d'ostéoconduction, et de la possibilité de biodégradabilité. Ils peuvent être utilisés en art dentaire pour le comblement parodontal, le comblement des cavités alvéolaires...comme ils peuvent être utilisés en chirurgie réparatrice pour le comblement de défaut osseux, le traitement de l'ostéoporose, la vertébrothérapie..

Les ciments phosphocalciques injectables suscitent un intérêt particulier, d'une part par leurs propriétés d'injectabilité qui permettent de limiter le caractère invasif de l'acte chirurgical, d'autre part par la possibilité de les associer à des particules magnétiques pour traçage et traitement cancérogène, à des médicaments, à des agents bactéricides ou à des antibiotiques, qui après durcissement in situ, sont lentement diffusés.

Les ciments phosphocalciques sont obtenus à partir des mélanges des phosphates de calcium acide et des phosphates de calcium basique, avec l'eau ou une solution tamponnée à température ambiante. Au cours du gâchage, les composés solides se dissolvent en milieux aqueux. Les ions calcium et phosphate se trouvent libérés dans le milieu, recristallisent sous forme d'un produit phosphocalcique de basicité intermédiaire moins soluble que les produits de départ. Les produits qui peuvent

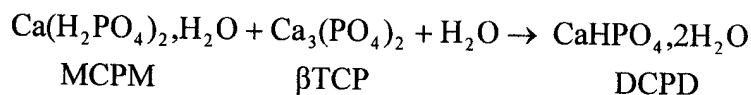
cristalliser sont par exemple l'hydrogénophosphate de calcium dihydraté (brushite ou DCPD: $\text{CaHPO}_4, 2\text{H}_2\text{O}$), l'hydroxyapatite déficiente en calcium (ACP: $\text{Ca}_{10-x}(\text{PO}_4)_6-x(\text{HPO}_4)_x(\text{OH})_{2-x}$) ou l'hydroxyapatite stœchiométrique (HAP: $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$). La prise et le durcissement du ciment résultent de l'enchevêtrement des cristaux précipités.

La composition du produit durcit est d'importance primordiale parce qu'il détermine la solubilité et, en conséquence, la biorésorbabilité du ciment. Les propriétés physico-chimiques de ce produit durcit final sont directement liées au rapport stœchiométrique des deux éléments chimiques principaux: calcium/phosphore. Cependant la solubilité du produit durcit final en milieu physiologique est inversement proportionnelle au rapport atomique Ca/P. Le phosphate dicalcique dihydraté (Ca/P=1) et le phosphate octocalcique ($\text{Ca}_8(\text{PO}_4)_4(\text{HPO}_4)_2, 5\text{H}_2\text{O}$: Ca/P=1.33) dont les rapports Ca/P sont faibles, sont relativement solubles et présentent ainsi une biodégradabilité plus rapide que la formation de nouveaux tissus osseux. En outre leur intérêt résulte de ce qu'ils sont considérés comme des précurseurs de la calcification. L'hydroxyapatite stœchiométrique reste le matériau le moins soluble en milieu biologique. Ce sont les apatites sous stœchiométriques en calcium qui présentent des solubilités d'un grand intérêt biologique. La biodégradation des ces apatites est supérieure à celle de l'hydroxyapatite stœchiométrique mais elle reste lente et, elle sera encore plus lente si le produit final est bien cristallisé.

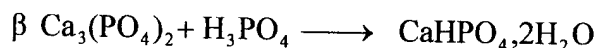
Le premier ciment phosphocalcique fut présenté en 1986 par Brown et Coll. où le phosphate tétracalcique réagit avec le phosphate bicalcique anhydre pour former une apatite. Aujourd'hui, dans les pays développés, plusieurs formulations des ciments phosphocalciques existent dans le commerce et bénéficient d'applications cliniques. Ces biomatériaux sont classés en deux catégories : les ciments de structure brushitique et les ciments de structure apatitique. Nous citons quelques exemples :

Ciment brushitique

ChronOS®

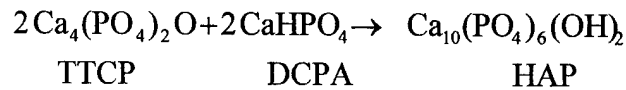


PD-vitalOs®

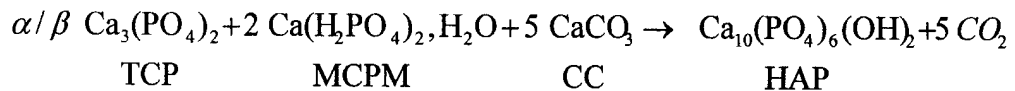


Ciment apatitique

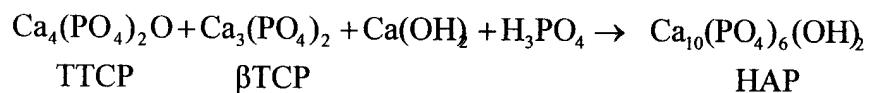
Bone source®



NorianSRS®



Cementek®



Les propriétés des ciments actuellement sur le marché ne répondent pas parfaitement aux attentes des chirurgiens. Les études réalisées dans ce domaine indiquent que le ciment doit être peu coûteux, la pâte obtenue après gâchage doit être homogène, cohésive et sans grumeaux, la préparation et la mise en place doivent être faciles et reproductibles, le temps de prise doit être rapide, l'implan doit donner de bons résultats cliniques tels que le remplacement rapide du substitut par de l'os néoformé....

La formulation cementek (US Patent 6521264) connaît une application intéressante à l'échelle industrielle. L'intérêt de ce ciment a été mis en évidence par plusieurs travaux in vitro et in vivo (J.-L. Lacout, Réunion des comités d'interface INSERM-Odontologie et INSERM-orthopédie. Arcachon 1999, P Liverneaux (Revue de chirurgie orthopédique 2003 ; 89, 532-536)). Il a été démontré que ce ciment dispose d'une très bonne biocompatibilité, il est ostéointégrable et biorésorbable. Néanmoins cette formulation présente un inconvénient qui réside dans la dissolution in vivo de ce ciment qui reste relativement lente en raison du petit calibre des pores du matériau durcit. D'ailleurs, c'est le majeur problème que soulèvent les ciments phosphocalciques apatitique.

Dans la formulation Cementek®, le calcium et le phosphore sont apportés à la fois par la phase solide et la phase liquide : la phase solide est constituée par le phosphate tétracalcique et le phosphate tricalcique alors que la phase liquide est

préparée à partir du $\text{Ca}(\text{OH})_2$ et H_3PO_4 , ce qui permet de faire varier le rapport Ca/P aussi bien dans la phase liquide que dans la phase solide, et ainsi modifier les propriétés physico-chimiques des produits finaux. L'apport des ions Ca et P par la phase solide et par la phase liquide contribue également à la bonne homogénéisation du ciment.

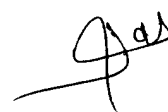
3 Exposé de l'invention

La présente invention a pour objet une nouvelle formulation de ciment phosphocalcique cohérent, résorbable et ostéointégrable. Dans le ciment conforme à l'invention des ions phosphore et des ions calcium peuvent être apportés à la fois par la phase liquide et par la phase solide ce qui favorise l'homogénéité du ciment et permet aussi de modifier avantageusement les propriétés physico-chimiques du produit durci final.

La présente invention se propose de fournir un procédé de préparation d'un ciment à base de phosphate de calcium. Selon l'invention le procédé consiste à mélanger une phase solide phosphocalcique à caractère basique et une solution phosphocalcique à caractère acide, la pâte obtenue peut être injectée à la seringue ou mise en place à l'aide d'une spatule. Le procédé peut être utilisable en chirurgie orthopédique (comblement de défaut osseux, injection pour traitement de l'ostéoporose, relargage de médicaments ou comme traceurs dans le traitement local du cancer de l'os...) ou en odontologie (comblement des canaux radicalaire des dents, traitement des crêtes osseuses, comblement des kystes...).

Selon l'invention la composition de la formulation est dotée des propriétés suivantes:

- 1) Le mélange de la phase liquide et de la phase solide conduit à une pâte cohésive, lisse, homogène et sans grumeaux, malléable et facile à mettre en place.
- 2) Le temps de prise est modulable selon l'utilisation envisagée.
- 3) Absence de délitement lorsque la pâte est injectée à la seringue ou immergée, sous forme de boule, dans de l'eau 10 minutes après gâchage.
- 4) Durcissement et dureté convenables.
- 5) Evolution vers des apatites mal cristallisées de rapport atomique Ca/P d'intérêt biologique ($\text{Ca}/\text{P} < 1.67$).
- 6) La réactivité, la résorbabilité et l'ostéointégration du produit fini ont été les propriétés du fondement de la formulation du ciment inventé.



La présente invention a pour objet une composition pour la préparation d'un ciment phosphocalcique injectable ou manipulable à la spatule, comprenant une phase solide et une phase liquide séparées. Les deux phases sont caractérisées par leur facilité de préparation et leur stabilité dans le temps.

- La phase solide est constituée soit par :

- Le phosphate tétracalcique (($\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$) : TTCP)
- ou un mélange du phosphate tétracalcique et du phosphate tricalcique ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) α et /ou β (-TCP)

Dans le ciment conforme à l'invention :

- La phase solide contenant un seul phosphate de calcium (TTCP) permet d'éviter l'étape d'un broyage coûteux, et principalement éviter la contamination des produits phosphatés qui sont destinés à usage biomédical.
- La phase solide contenant un mélange de TTCP et α et/ ou β -TCP permet la modulation des rapports atomiques Ca/P dans les deux phases solide et liquide et aussi la diminution de la quantité du TTCP coûteux.

Les phosphates solides sont préparés dans notre laboratoire avec un contrôle qualité. Ils sont broyés puis tamisés. La taille des grains utilisée est la fraction comprise entre 40 et 125 μm .

En outre, la phase solide conforme à l'invention peut contenir un polymère. De préférence le composé polymère est choisi parmi les polysaccharides comme les alginates, le chitosan, la gélatine... Avantagusement on sélectionne le xanthan. Selon l'invention le pourcentage en poids du polymère choisi est de 1 à 5% par rapport au produit fini, avantagusement de 2 à 4%. L'addition du polymère contribue à l'homogénéisation du mélange à l'amélioration des propriétés rhéologiques et permet de retarder la prise du ciment. Ces propriétés sont favorables à l'injectabilité du ciment.

- La phase liquide de la composition du ciment conforme à l'invention est constituée par une solution aqueuse de $\text{pH} < 1$. Avantagusement on utilise une solution aqueuse de $\text{pH} < 0.5$ comprenant l'eau, l'acide orthophosphorique (H_3PO_4) et le chlorure de calcium dihydraté ($\text{CaCl}_2, 2\text{H}_2\text{O}$). Le pH de la phase liquide peut être ajusté par l'ajout de l'hydroxyde de calcium ($\text{Ca}(\text{OH})_2$) .

Un apport du calcium peut être également réalisé par l'ajout dans la phase liquide de l'hydroxyde de calcium (Ca(OH)_2) ou du carbonate de calcium (CaCO_3).

Avantageusement, la phase liquide comporte en outre l'acide lactique avec un pourcentage en poids entre 1% et 14%. Il est aussi convenable d'ajouter aux précurseurs de la phase liquide du ciment phosphocalcique conforme à l'invention des additifs pour améliorer l'homogénéisation des phases minérales et améliorer ainsi la régularité de temps de prise de la pâte comme exemple on choisit un glycérophosphate ($\text{(HOCH}_2)_2\text{CHOPO(OH)}_2$) soluble dans l'eau, notamment du glycérophosphate de sodium. Ce dernier est ajouté avec un pourcentage pondéral par rapport à l'apatite formée entre 7% et 14%, avantageusement entre 9% et 12%.

La mise au point de la formulation du ciment conforme à l'invention, repose sur l'utilisation du chlorure de calcium ($\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$). L'intérêt de l'utilisation de ce composé réside dans sa contribution à l'amélioration de la rhéologie de la pâte du ciment. Il est également choisi pour son intérêt biologique et pour sa meilleure qualité par rapport à d'autres sources de calcium en particulier Ca(OH)_2 et CaCO_3 .

Le chlorure de calcium connaît un grand essor dans l'utilisation en pharmacologie, le document WO 2009/019536 décrit l'utilisation de ce composé dans la fabrication des comprimés à base de carbonates de calcium.

Le document de Miyazaki.T et coll. (journal Biomed Mater Res A. 2003 Dec 15;67(4):1417-23), décrit l'utilisation des ciments acryliques (polyméthylméthacrylate (PMMA) et méthylméthacrylate (MMA)) comme substitut osseux. Ces travaux montrent que la bioactivité du ciment acrylique augmente avec l'augmentation du % de CaCl_2 incorporé dans la phase solide en tant qu'additif.

Le chlorure de calcium est mentionné également dans le document de Xiaohong Wang, et coll. (Characterization of $\text{Ca}_3\text{SiO}_5/\text{CaCl}_2$ composite cement for dental application, Journal of Dental Materials 24 (2008), 74–82). Ces travaux montrent que l'hydratation du silicate tricalcique est accélérée par le chlorure de calcium et éventuellement une diminution de temps de prise avec une amélioration de la résistance à la compression. Ces travaux ont également montrés que les ions Cl^- peuvent contribuer à l'effet stimulateur sur la prolifération cellulaire.

Le composé chlorure de calcium n'est, à notre connaissance, nullement mentionné dans la littérature comme précurseur dans les formulations des ciments ioniques phosphocalciques.

Selon le procédé conforme à l'invention on réalise un mélange entre les constituants de la phase solide et les constituants de la phase liquide. Le rapport entre le volume de la phase liquide (L) et le poids de la phase solide (P) (L/P) est compris entre 0.4 et 0.9 ml/g. Le mélange pâteux obtenu fait prise et durcit en évoluant vers une phase apatitique sous stœchiométrique en calcium de rapport atomique compris entre 1.33 et 1.67 avantageusement entre 1.33 et 1.5.

Par sa composition et sa structure le ciment préparé selon l'invention est très proche de la phase minérale de l'os, il est biocompatible et biodégradable.

La présente invention concerne également la mise au point de ciments résorbables. Cette mise au point a été fondée sur deux procédés de préparations :

1. Un premier procédé qui concerne la préparation de ciment de structure apatitique mal cristallisée de rapport atomique Ca/P compris entre 1.33 et 1.5. Ce matériau devrait présenter une réactivité et une résorption plus intéressantes qu'une apatite sous stœchiométrique en calcium ($1.5 < \text{Ca/P} < 1.67$).
2. Un deuxième procédé concerne la préparation de ciment résorbable contenant des granulés biocompatibles de phosphate tricalcique de type β (β -TCP). Le procédé de préparation du ciment conforme à l'invention consiste à ajouter dans la phase solide (ou mélanger à la pâte après gâchage) des granulés de phosphate tricalcique β . In vivo, la résorption rapide des granulés dispersés au sein du ciment conduit à la génération des macropores améliorant ainsi la résorbabilité et l'ostéointégration de l'implant. Il est important de signaler que le phosphate tricalcique de type β est un composé qui présente un grand intérêt dans le domaine de la substitution osseuse grâce aux propriétés biologiques qu'il détient. En effet et contrairement à l'hydroxyapatite, le phosphate tricalcique se résorbe progressivement en libérant des ions calcium et phosphate qui participent au processus de néoformation osseuse. Des études récentes (le chirurgien-dentiste de France N°1308 Juin 2007) ont montrés le grand intérêt du phosphate tricalciques de type β en parodontologie et en implantologie.

Selon le procédé conforme à l'invention, la préparation des granulés de TCP est réalisée par traitement thermique à haute température (par exemple 1100°C) du phosphate tricalcique de type β . Ce dernier est préparé dans notre laboratoire en grande quantité et avec un contrôle qualité. La taille des granules sélectionnés, est comprise entre 125 et 500 μm et avantageusement entre 300 et 500 μm .

Le pourcentage pondéral de granulés de β -TCP additionnés dans le ciment varie entre 10 à 20% par rapport à l'apatite formée.

La solubilité des granulés du β -TCP peut être modulée par le choix de leur taille ou en dopant ce matériau par des ions traces comme le Mg, Sr ou d'autres ions qui se trouvent naturellement dans le sang.

Une propriété importante de la formulation est que les grains de β -TCP peuvent être associés à des particules magnétiques détectables en imagerie médicale pour la vectorisation, en milieu biologique, des principes actifs. Les particules magnétiques sont libérées dans le ciment au fur et à mesure de la résorption des grains de β -TCP qui se fait en quelques heures.

Le relargage rapide des grains magnétiques serait d'une grande importance dans le cas du traitement local du cancer osseux.

Dans la formulation conforme à l'invention l'ajout des ions fluor dans la phase liquide nous a permis de préparer une pâte qui évolue vers une fluorhydroxyapatite. L'apport des ions fluor favorise la minéralisation osseuse. En effet en faible quantité dans l'hydroxyapatite, le fluor peut agir sur l'environnement cellulaire et augmenter la formation osseuse tout en évitant l'accumulation indésirable dans le corps.

Il serait également possible d'associer à la présente formulation conforme à l'invention des inhibiteurs de la résorption osseuse (comme par exemple le Zoledronate et l'Alendronate utilisé dans le traitement des fractures ostéoporotiques). L'association, à la formulation conforme à l'invention, de traceurs radioactifs comme Technium ou du rhénium peut être aussi intéressante pour suivre la mise en place de l'implant.

Le ciment conforme à l'invention peut être présenté sous forme de deux dispositifs séparés. Le premier contient le solide pulvérulent composé par exemple du phosphate tétracalcique et du xanthan (avec ou sans grains de β -TCP). Le deuxième est une solution aqueuse d'acide phosphorique, du chlorure de calcium, du

glycérophosphate de sodium et de l'acide lactique. Au moment de l'application chirurgicale, le praticien procède au mélange du solide pulvérulent à la solution aqueuse. Le temps de gâchage dure deux minutes ce qui conduit à un mélange homogène qui reste parfaitement malléable. Selon les applications médicales, le ciment est mis en place soit par injection au moyen d'une seringue, ou par comblement à la spatule. Dans le cas de la mise en place par injection, elle peut être réalisée à partir du fond de la cavité osseuse, ceci permet une bonne mise en place de la pâte qui prend la forme de la cavité sans emprisonner le fluide biologique.

Le ciment conforme à l'invention est caractérisé par ses propriétés rhéologiques : consistance adéquate, plasticité, malléabilité, aspect lisse, absence de grumeaux, absence de délitement, un temps de prise de 8 à 45 minutes et une dureté convenable.

Le ciment conforme à l'invention est caractérisé par son évolution physico-chimique. L'étude de cette évolution nous a permis de définir les mécanismes intimes qui se produisent depuis le gâchage jusqu'au produit durci. Différentes techniques d'analyse complémentaires ont été alors adoptées, en particulier la spectroscopie Infrarouge, la Diffraction des rayons X et la Microscopie électronique.

4 Brèves descriptions des dessins

Le dessin 1 représente des diagrammes de diffraction de rayons X illustrant les structures des phases formées au cours de l'évolution du ciment.

Le dessin 2 représente des images TEM illustrant la morphologie des grains du ciment au cours de son évolution.

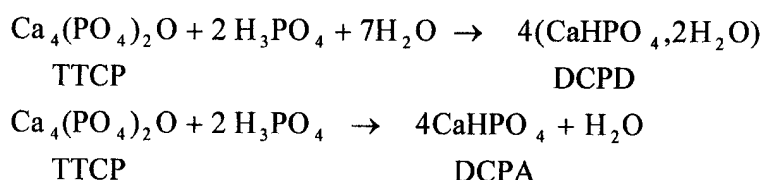
Par le biais de la microscopie électronique en transmission, on a pu visualiser la morphologie des phases qui se forment au cours de l'évolution du ciment. Quelques précautions ont été prise afin d'empêcher une modification morphologique des grains sous le faisceau. Les examens des différents échantillons montrent que la présence de la fraction organique gêne les observations morphologiques. Afin de garder les conditions réelles d'évolution du ciment, nous avons réalisé ces analyses en présence des additifs.

La première phase d'hydratation du ciment est mise en évidence par des analyses morphologiques et structurales réalisées sur un échantillon prélevé 10 minutes après

gâchage; Les résultats montrent la formation du composé phosphate dicalcique dihydraté (brushite) (figure 1). Le cliché 1 met en évidence une morphologie sphérique et cohésive des grains formés. A ce stade d'évolution du ciment, il n'y a pas d'enchevêtrement de cristaux de brushite. Cette morphologie contribue fortement aux bonnes propriétés rhéologiques de la pâte en particulier, une cohésion entre grains avec absence de formation de grumeaux et une malléabilité convenable. Ces caractéristiques contribuent au panel des propriétés positives du ciment et lui permettent d'offrir une mise en place dans de meilleures conditions opératoires soit à l'aide d'une spatule ou à l'aide d'une seringue.

L'hydratation du ciment continue grâce à l'eau libre du milieu réactionnel qui disparaît lentement pour participer à la formation du réseau cristallin de la brushite. Ce processus s'accompagne d'une transformation de la morphologie sphérique des grains de DCPD en morphologie de plaquettes enchevêtrées (cliché 2). La pâte perd alors sa malléabilité et devient rigide 30 minutes après gâchage. Cette étape constitue le début de l'étape de durcissement. En présence d'un excès d'acide phosphorique, la prise devient plus rapide et on assiste à la formation d'un composé appelé monetite de formule chimique (CaHPO₄).

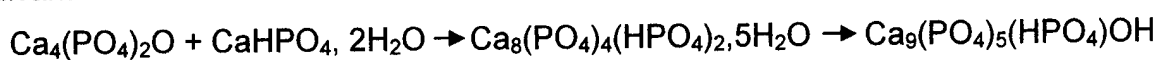
La formation de la brushite ou de la monetite est produite selon les réactions suivantes:



L'évolution du ciment continue après la prise, ainsi la micrographie du cliché 3 illustre un changement de morphologie après la fin de la prise. On assiste à la dissolution de la phase brushitique et le début de la précipitation d'une autre phase plus hydratée suite à la réaction entre la quantité de phosphate tétracalcique en excès et la brushite formée. En effet, la réaction entre le phosphate tétracalcique et la brushite ne conduit pas directement à l'HAP, il y a formation d'une phase intermédiaire responsable du durcissement (cliché3). C'est le phosphate octocalcique (OCP) de formule chimique (Ca₈(PO₄)₄(HPO₄)₂,5H₂O) et de rapport atomique Ca/P= 1.33, qui se transforme, en intégrant les ions libérés dans le milieu, en une phase de structure

apatitique. Les analyses par spectroscopie Infrarouge et par diffraction des rayons X, après 24 heures de maturation dans l'eau à 37°C, montrent que la phase majoritaire du ciment est une apatite mal cristallisée, riche en ions HPO_4^{2-} et de rapport atomique compris entre 1.33 et 1.5. Les cristaux de l'apatite formée se présentent sous forme d'aiguilles allongées (Cliché4). L'enchevêtrement de ces aiguilles provoque alors la dureté du ciment.

L'évolution vers une hydroxyapatite stœchiométrique semble inhibée par la composition, et particulièrement par les additifs de la formulation qui peuvent par exemple limiter la phase minérale formée au phosphate tricalcique selon l'évolution suivante :



Le comportement in vivo du ciment conforme à l'invention peut s'avérer intéressant à cause de la biorésorbabilité du produit fini.

L'invention est illustrée par quelques exemples:

Exemple1 : Préparation d'un ciment phosphocalcique résorbable pour comblement osseux et dentaire

Phase solide :

On prépare un mélange de poudre constitué du phosphate tétracalcique (7/3M TTCP) et du xanthan (2% en poids par rapport au produit fini). Ce mélange est homogénéisé au pilon dans un mortier. Rapport atomique Ca/P=2.

Phase liquide :

Dans un petit volume d'eau bidistillé on introduit successivement l'acide lactique (2.4% en poids par rapport au produit fini), l'acide phosphorique (4/3M H_3PO_4) (masse volumique $1,685 \text{ g/cm}^3$), du chlorure de calcium (2/3M $\text{CaCl}_2, 2\text{H}_2\text{O}$) suivi du glycérophosphate de sodium (12% en poids par rapport au produit fini). On ajuste ensuite avec de l'eau bidistillée on respectant le rapport liquide /solide = 0.7. La solution obtenue est limpide et stable.

Le rapport atomique Ca/P de la solution aqueuse préparée, sans tenir compte du glycérophosphate de sodium, est égal à 0,5.

Le mélange des deux phases solide et liquide est réalisé à température ambiante (20°C), dans un mortier en malaxant à l'aide d'une spatule. Le temps de gâchage est de 2 minutes.

Le biomatériau formé est caractérisé par une pâte homogène sans grumeaux, lisse, malléable et plastique. La pâte garde sa plasticité pendant 30 minutes. Pour les tests de laboratoire, la pâte sous forme d'une boule est portée à maturation dans l'eau à 37 °C. Le ciment ne présente pas d'effet de délitement au contact de l'eau.

Les analyses physico-chimiques réalisées sur un prélèvement, effectué au bout de 24 heures de maturation dans l'eau à 37°C, montrent la formation d'une phase majoritaire de structure apatitique mal cristallisée.

Exemple 2 : Préparation d'un ciment phosphocalcique résorbable et ostéointégrable

Phase solide :

On prépare un mélange de poudre constitué du phosphate tétracalcique (7/3M TTCP) et du xanthan (2 % en poids par rapport au produit fini). On ajoute ensuite des granulés de β -TCP (10% en poids par rapport au produit fini). La taille des grains est comprise entre 300 et 500 μm . Le mélange est homogénéisé soigneusement dans un mortier.

Phase liquide :

La solution aqueuse est préparée selon la procédure décrite dans l'exemple 1 avec un pourcentage en poids d'acide lactique de 12%.

Le mélange des deux phases solide et liquide est réalisé avec un rapport L/S= 0.75. La pâte obtenue est malaxée soigneusement à l'aide d'une spatule. Le temps de gâchage est de 2 minutes. La pâte du ciment confectionnée présente les mêmes propriétés que celle préparée sans grains de TCP (exemple 1) avec une malléabilité qui dure 10 minutes. Pour les tests de laboratoire, la pâte sous forme de boule est portée à maturation dans l'eau à 37 °C. Les analyses physico-chimiques réalisées sur un prélèvement, effectué au bout de 24 heures de maturation, montrent la formation d'une phase majoritaire de structure apatitique mal cristallisée.

Exemple 3 : Préparation d'un ciment phosphocalcique injectable

Phase solide :

On prépare un mélange de poudre constitué du phosphate tétracalcique (2M TTCP) et du xanthan (4% en poids par rapport au produit final). Ce mélange est homogénéisé dans un mortier. Rapport atomique Ca/P=2.

Phase liquide :

La phase liquide est préparée de la même manière que l'exemple 1 à partir des composés suivants ;

NaGP 10% en poids par rapport au produit fini, acide lactique 12% en poids par rapport au produit fini, 1M de chlorure de calcium et 2M d'acide orthophosphorique.

La phase liquide est de rapport atomique Ca/P=0.5 (sans tenir compte du glycérophosphate de sodium).

Le mélange des deux phases est effectué avec un rapport L/S=0.85. La pâte obtenue est caractérisée par son homogénéité, plasticité, absence de grumeaux, aspect lisse et une cohérence facilitant sa malléabilité et son passage, sous forme d'une pâte homogène, à travers l'aiguille d'une seringue. L'injection peut se faire à partir du fond de la cavité osseuse afin de permettre au ciment de prendre la forme de la cavité sans emprisonner le fluide biologique. La pâte reste injectable pendant 30 minutes.

Les analyses physicochimiques du ciment, après 24h de maturation dans l'eau à 37°C, montrent la formation d'une phase majoritaire de structure apatitique, riche en ions HPO_4 , mal cristallisée et proche de la phase minérale du tissu calcifié.

Exemple 4 : Préparation d'un ciment phosphocalcique pour comblement osseux et dentaire sans glycérophosphate de sodium

Phase solide :

On prépare un mélange de poudre constitué du phosphate tétracalcique (2M TTCP) et du xanthan (2% en poids par rapport au produit final). Ce mélange est homogénéisé au pilon dans un mortier.

Phase liquide :

1M CaCl_2 , 2H₂O, 2M H_3PO_4 , acide lactique (8.4% par rapport au produit fini), la solution est de rapport atomique Ca/P = 0.5.

La phase solide est mélangée à la phase liquide dans un rapport de 0.75.

Le mélange est effectué à température ambiante (20°C) dans un mortir à l'aide d'une spatule. Le matériau préparé selon cette procédure montre la formation de très peu de grumeaux qui disparaissent après un léger malaxage. La pâte présente un aspect lisse sans délitement dans l'eau à 37°C.

L'évolution des phases du point de vue cristallographiques met en évidence, au bout de 24h, la disparition du phosphate tétracalcique et la formation d'une phase majoritaire correspondant à une apatite mal cristallisée.

Exemple 5 : Préparation d'un ciment pour comblement osseux et dentaire

Phase solide :

La phase solide est constituée d'un mélange de 2M $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$, 0.5M $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ et du Xanthan 2% en poids par rapport à l'apatite formée. Rapport atomique Ca/P=1.9.

Phase liquide :

La phase liquide est préparée (de la même manière que dans l'exemple 1) à partir des composés suivants :

NaGP 12% en poids par rapport à l'apatite formée, acide lactique 12 % en poids par rapport à l'apatite, 0.5M de chlorure de calcium et 1M d'acide orthophosphorique.

La solution de rapport atomique Ca/P=0.5 (sans tenir compte du glycérophosphate de sodium) reste limpide et stable.

La phase solide est mélangée à la phase liquide dans un rapport L/S=0.52. Le mélange est préparé à température ambiante à 20°C à l'aide d'une spatule. La pâte obtenue présente les mêmes propriétés que celles préparée dans l'exemple 1 avec une évolution plus lente vers une phase majoritaire de structure apatitique.

REVENDEICATIONS

- 1) Composition pour ciment injectable ou manipulable à l'aide d'une spatule, caractérisée en ce qu'elle comprend une phase solide minérale et une phase liquide séparées :
 - la phase solide minérale étant constituée soit par un seul phosphate de calcium : le phosphate tétracalcique ou la combinaison du phosphate tétracalcique et du phosphate tricalcique type α et/ ou β
Le phosphate tricalcique de type β est utilisé comme précurseur ou comme additif sous forme de granulés.
 - la phase liquide étant constituée par une solution d'acide ortho-phosphorique et du chlorure de calcium.
- 2) Composition pour ciment selon la revendication 1 caractérisée en ce que la phase solide contient en outre des additifs biocompatibles minéraux et organiques.
- 3) Composition pour ciment selon les revendications 1 et 2 caractérisée en ce que l'additif organique peut être du xanthan.
- 4) Composition pour ciment selon la revendication 3 caractérisée en ce que l'additif xanthan représente un pourcentage pondéral de 1 à 5 %, avantageusement de 2 à 4% par rapport au produit final.
- 5) Composition pour ciment selon les revendications 1 et 2 caractérisée en ce que les additifs minéraux sont des grains de β TCP.
- 6) Composition pour ciment selon la revendication 5 caractérisée en ce que la taille des grains de β TCP additionnés varie de 125 à 500 μ m.
- 7) Composition pour ciment selon les revendications 5 et 6 caractérisée en ce que le pourcentage pondéral des grains β TCP additionnés représente 10 à 20 % par rapport au produit final.
- 8) Composition pour ciment selon la revendication 5 à 7 caractérisée en ce que les additifs minéraux sont des grains de β TCP dopés par des ions qui se trouvent naturellement dans le sang.
- 9) Composition pour ciment selon les revendications de 5 à 8 en ce que les grains de β TCP peuvent être associés à des particules magnétiques pour le traçage et le traitement local du cancer de l'os.



- 10) Composition pour ciment selon la revendication 9 en ce que les particules magnétiques peuvent être associées à des médicaments pour le traitement local des cellules cancérigènes.
- 11) Composition pour ciment selon la revendication 1 caractérisée en ce que la phase liquide est une solution de $\text{pH} < 1$.
- 12) Composition pour ciment selon la revendication 1 caractérisée en ce que l'on ajoute à la phase liquide, l'acide lactique avec un pourcentage pondéral par rapport à l'apatite compris entre 1% et 14%.
- 13) Composition pour ciment selon la revendication 1 caractérisée en ce que la phase liquide contient en outre un glycérophosphate de sodium avec une proportion pondérale par rapport à l'apatite comprise entre 7 et 15 %, avantageusement entre 9 et 12%
- 14) Procédé de préparation d'un ciment injectable ou manipulable à l'aide d'une spatule à partir d'une composition selon l'une quelconques des revendications de 1 à 13, caractérisé en ce qu'il consiste en un mélange de la phase solide et la phase liquide.
- 15) Composition pour ciment selon l'une quelconque des revendications de 1 à 14 caractérisée en ce que le rapport entre le volume de la phase liquide et le poids de la phase solide est compris entre 0.4 et 0.9 ml/g.
- 16) Procédé de préparation d'un ciment injectable ou manipulable à l'aide d'une spatule selon la revendication 14 caractérisé en ce que le rapport atomique Ca/P de la phase finale est compris entre 1.33 et 1.67.
- 17) Composition pour ciment selon les revendications de 1 à 16 caractérisée en ce que l'on ajoute dans la phase liquide du ciment un composé à base du fluor.
- 18) Procédé de préparation d'un ciment injectable ou manipulable selon les revendications de 1 à 17 caractérisé en ce que l'injection ne présentant pas de risque de délitement, est réalisée à partir du fond de la cavité osseuse. Ce qui permet au ciment de prendre la forme de la cavité.
- 19) Procédé de préparation d'un ciment injectable ou manipulable à l'aide d'une spatule selon les revendications de 1 à 18 caractérisé en ce que le temps de prise peut être modulé en modifiant le rapport L/S ou le pourcentage d'acide phosphorique ou le pourcentage d'acide lactique ou le pourcentage du glycérophosphate de sodium ou le pourcentage des additifs.



- 20) Composition pour ciment selon la revendication 1 caractérisée en ce que l'on ajoute à la formulation du ciment des médicaments, des antibiotiques et des protéines.
- 21) Composition pour ciment selon la revendication 1 caractérisée en ce que l'on ajoute des additifs sélectionnés parmi le chitosan, les dérivés du chitosan, les alginates, le collagène, et la gélatine.
- 22) Composition pour ciment selon l'une quelconque des revendications de 1 à 21 caractérisée en ce que l'on ajoute à la formulation des particules magnétiques biocompatibles.
- 23) Utilisation d'un matériau selon l'une quelconque des revendications de 1 à 22 pour la préparation d'un dispositif associé à des éléments radioactifs utilisables comme traceurs de cellules tumorales détectables en imagerie médicale.
- 24) Utilisation d'un matériau selon l'une quelconque des revendications de 1 à 23 pour la préparation d'un support injectable pour médicaments utilisables dans le traitement chimiothérapique locale des tumeurs osseuses.
- 25) Utilisation d'un matériau selon l'une quelconque des revendications de 1 à 24 pour la préparation d'un support injectable pour médicaments (par exemple le Zoledronate et l'Alendronate) utilisables dans les traitements ostéoporotiques.

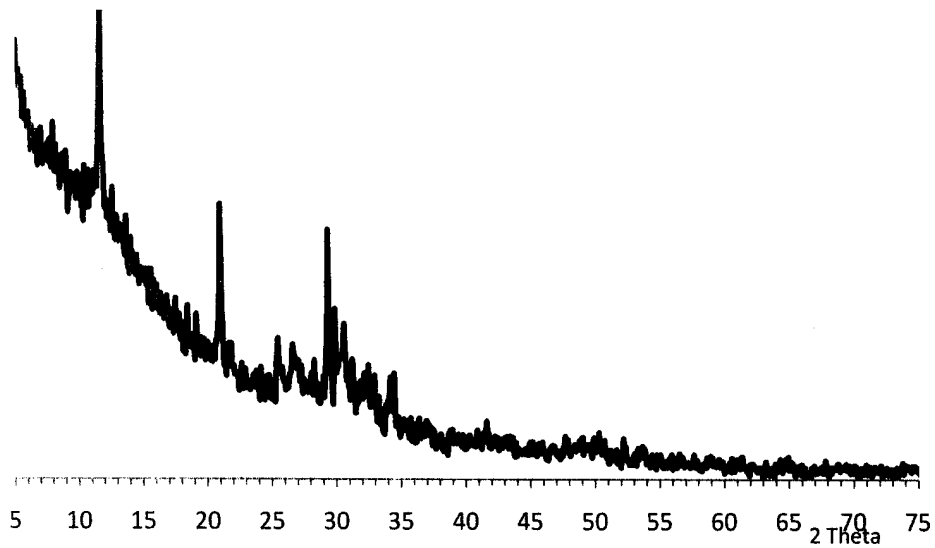


Figure 1

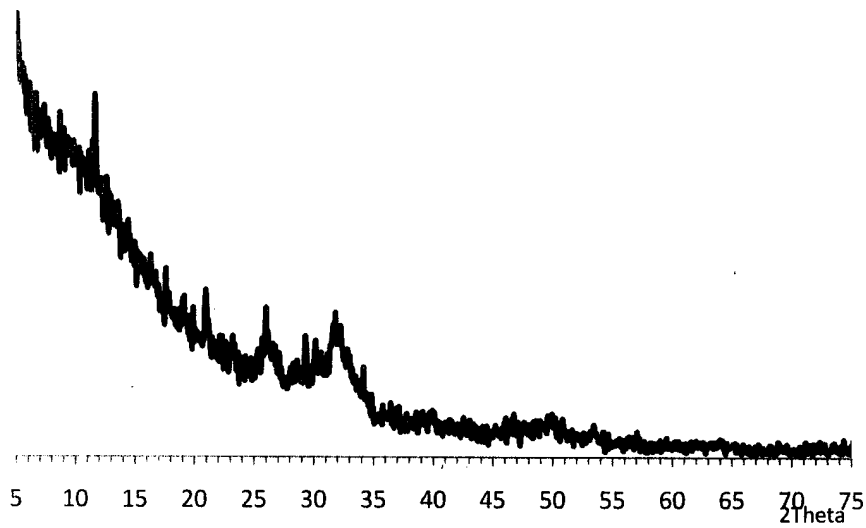


Figure 2

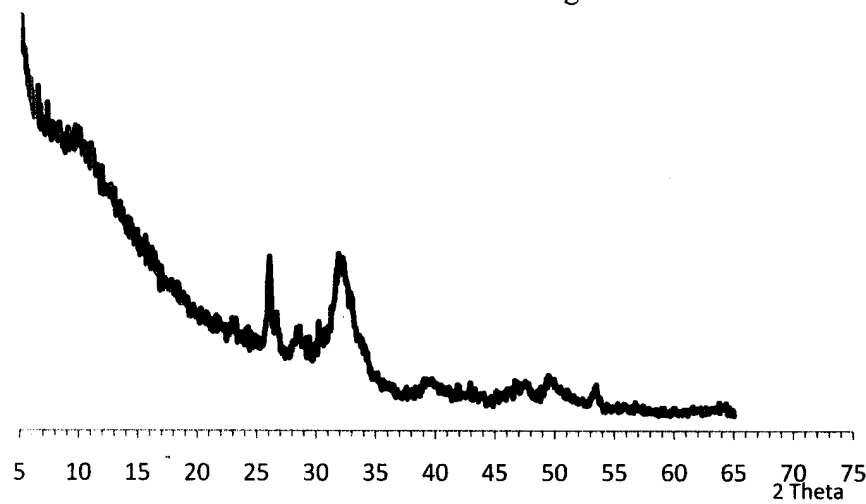
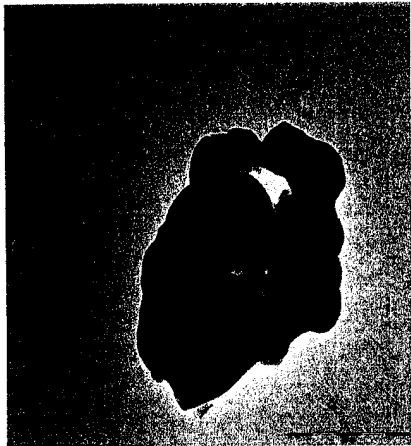


Figure 3

Dessin 1

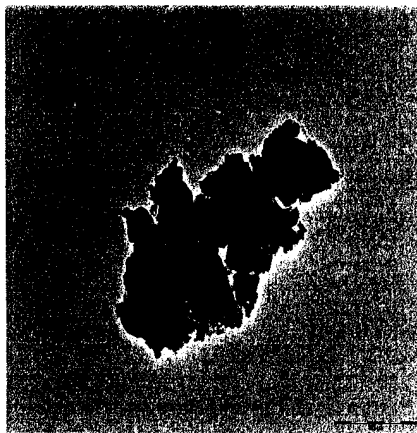
Handwritten signature or initials, possibly 'Jia', located in the bottom right corner of the page.



Cliché 1



Cliché 2



Cliché 3



Cliché 4

Dessin 2