

①②

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 03.10.01.

③⑦ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la demande : 04.04.03 Bulletin 03/14.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du présent fascicule*

⑥⑦ Références à d'autres documents nationaux apparentés :

⑦① Demandeur(s) : INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE DE TOULOUSE INPT Etablissement public à caractère scientifique et culturel — FR.

⑦② Inventeur(s) : FONTAINE MARIE LAURE, COMBES CHRISTELE, MOUNIC STEPHANIE et REY CHRISTIAN.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) :

⑤④ COMPOSITION DE CIMENT HYDRAULIQUE A BASE DE CARBONATES DE CALCIUM.

⑤⑦ L'invention concerne une composition de ciment à base de carbonates de calcium, comprenant une partie liquide aqueuse et une partie solide qui lorsqu'elles sont mélangées donnent une pâte malléable propre à durcir et à conduire à un matériau dur composé de carbonates de calcium et éventuellement de phosphates de calcium, ou d'apatite carbonatée. La composition selon l'invention se caractérise en ce que sa partie solide comprend au moins 15% de carbonates de calcium, éventuellement mélangés à des phosphates de calcium en vue de conduire après durcissement à un matériau dur à faible durée de résorption.

FR 2 830 249 - A1



COMPOSITION DE CIMENT HYDRAULIQUE A BASE DE CARBONATES DE CALCIUM

5 L'invention concerne des compositions de ciments hydrauliques qui constituent des substituts osseux pour des applications en orthopédie, en chirurgie dentaire et en ingénierie tissulaire.

Le comblement des pertes osseuses par des matériaux générant une activité de résorption et conduisant à la formation d'un nouveau tissu osseux est
10 depuis longtemps un des objectifs des spécialistes en chirurgie orthopédique et dentaire. Dans un premier temps, les praticiens ont fait appel aux auto ou hétérogreffes osseuses ou à des implants d'origine naturelle tel que le corail (carbonate de calcium naturel). Cependant, les difficultés d'approvisionnement, les risques de contamination virale et/ou d'infection bactérienne compliquent les
15 projets d'intervention chirurgicale.

Les carbonates de calcium naturels comme ceux issus de l'environnement marin (corail, nacre...) sont utilisés en tant que substituts osseux depuis plus de 20 ans. Ces substituts osseux sont essentiellement préparés par traitement physico-chimique de l'aragonite naturelle (corail) qui correspond à une
20 des variétés polymorphes de carbonates de calcium connues (calcite, aragonite, vaterite, etc.) (White US patent n°4,861,733 1989 ; Christel et al. US patent n°5,433,751 1995 ; Guillemain et al. n° 5,480,827 1996 ; Patat et al. US patent n°5,711,957 1998). Ces matériaux naturels sont biocompatibles et leur avantage tient essentiellement d'une part à leur porosité ouverte qui facilite la recolonisation
25 osseuse et d'autre part à leur résorption rapide due à la bonne solubilité des carbonates de calcium et à leur biodégradation.

De façon connue, ces produits présentent tous l'inconvénient de médiocres performances mécaniques qui n'autorisent pas l'utilisation du corail dans des os subissant de fortes contraintes mécaniques (os porteurs). Par ailleurs, il est
30 possible d'avoir des réactions de rejets du corail implanté qui peuvent être dues aux résidus organiques que le corail contient.

Afin de s'affranchir d'une partie des problèmes posés par la substitution naturelle, des matériaux synthétiques se sont développés.

On peut distinguer principalement deux types de concepts de substituts osseux : les céramiques et les ciments. Ces derniers désignent tout type de mélange d'une poudre et d'une solution donnant une pâte malléable qui fait prise puis durcit. Les applications des ciments pour le comblement de cavités osseuses et dentaires sont très séduisantes aussi bien sous la forme de pâte moulée mise en place sur le site chirurgical que sous la forme d'un système pâteux injectable durcissant in situ. La réaction de durcissement est généralement associée à la cristallisation d'une nouvelle phase ou variété cristalline et à l'enchevêtrement de cristaux. Le temps de prise d'un ciment à la température corporelle est préférentiellement compris entre 15 et 45 minutes pour un usage orthopédique ou dentaire.

Par ailleurs, la formulation d'un ciment permet d'envisager une association avec des molécules biologiquement actives favorisant la réparation tissulaire (protéines spécifiques, facteurs de croissance) (Constantz US patent n°5,900,254 1999 ; Constantz US patent n°5,962,028 1999) mais également avec des principes actifs (agents antimicrobiens, antibiotiques) (Poser et al. US patent n°5,968,253 1999), puisqu'en général durant les phases de prise et de durcissement du ciment, aucune élévation de température significative n'est observée. Le ciment chirurgical constitue un vecteur intéressant de principes actifs puisqu'il est en contact direct avec l'os et qu'il se résorbe progressivement pour être finalement remplacé par un os nouvellement formé. On peut également incorporer dans la formule du ciment des ions (par exemple les ions silicate, Mg^{2+} , Sr^{2+} , etc.) dont l'influence sur l'activité cellulaire a été établie (Marie et al. J. Bone Miner. Res. 8 : 607-615, 1993).

On connaît classiquement des produits dans ce domaine, tels que en particulier les ciments hydrauliques phosphocalciques qui sont proposés en tant que substituts osseux depuis plus de 15 ans (Brown et al. US patent n° 4,612,053 1986 ; Bohner M. Injury, Int. J. Care Injured, 31 : S-D37-S-D47, 2000 ; Chow LC. Mat. Res. Soc. Symp. Proc., 599 : 27-37, 2000). Ces matériaux sont biocompatibles et conduisent généralement à une hydroxyapatite non stoechiométrique plus ou moins

cristallisée et carbonatée selon la formulation du ciment (Liu et al. US patent n°5,262,166 1993, Lee et al. US patent n°6,117,456 2000). La stoechiométrie et l'état de cristallinité de la phase apatitique conditionnent les propriétés de résorption du ciment. Ces dernières sont globalement liées à la solubilité des phases
5 constituant le biomatériau implanté (Daculsi et al. Int. Rev. of Cytology, 172 : 129-191, 1997).

Plusieurs auteurs reportent l'introduction de carbonate de calcium dans la formulation de ciments phosphocalciques (Khairoun et al. Biomaterials 18 : 1535-1539, 1997 ; Constantz et al. US patents n°5,336,264 1994 ; Constantz et al. US
10 patent n°5,782,971 1998) dans des proportions n'excédant pas 12 %.

Un ciment biphasique, comprenant une phase plus insoluble que l'autre peut, par exemple, présenter l'avantage de moduler la capacité de résorption du biomatériau. Par ailleurs, les conditions très éprouvantes auxquelles un implant peut être soumis localement en particulier à la suite d'une intervention chirurgicale (pH
15 acides et formation de radicaux oxydants), peuvent entraîner sa biodégradation.

De plus, comme pour tout matériau poreux, la porosité (micro et macro porosité) du ciment qui est déterminée par le rapport massique de la phase liquide sur la phase solide dans la pâte initiale influe d'une part, sur ses propriétés de résorption et d'autre part, sur ses propriétés mécaniques. L'absence de macropores
20 limite la résorption qui est généralement lente puisqu'elle s'opère couche par couche de la surface vers le coeur de l'implant (Bohner M. Injury, Int. J. Care Injured, 31 : S-D37-S-D47, 2000).

De façon connue, les ciments minéraux actuels présentent tous l'inconvénient d'une résorption relativement lente qui est préjudiciable notamment
25 pour des applications dentaires et orthopédiques où le tissu nouveau se forme assez rapidement et remplace intégralement l'implant.

L'invention vise des formulations simples de ciments hydrauliques permettant de résoudre les problèmes précités, en particulier celui de la résorption trop lente sur le site.

30 L'invention propose à cet effet une composition de ciment à base de carbonates de calcium, comprenant une partie solide à base de sel de calcium à

mélanger avec une partie liquide aqueuse pour donner une pâte malléable propre à durcir et à conduire à un matériau dur. Selon la présente invention, la partie solide comprend au moins 15% de carbonates de calcium en vue de conduire après durcissement à un matériau dur carbonaté.

5 L'élaboration de matériaux synthétiques à base de carbonates de calcium s'est avéré être un choix intéressant pour pallier les principaux problèmes rencontrés avec les carbonates de calcium naturels et/ou avec les ciments phosphocalciques. En particulier, une proportion dans le ciment de carbonates de calcium supérieure au seuil indiqué conduit à une résorption beaucoup plus rapide du matériau.

10 De plus, la possibilité de mettre au point une formulation injectable d'un tel ciment présente l'avantage de pouvoir pratiquer une chirurgie peu invasive avec une intervention chirurgicale moins lourde et une convalescence réduite pour le patient ce qui entraîne un coût global de l'opération bien plus faible, le but d'un ciment injectable étant de perturber le moins possible les fonctions et les propriétés
15 de l'os après implantation.

La partie solide peut être essentiellement constituée de carbonates de calcium en vue de conduire après durcissement à un matériau dur composé de carbonates de calcium. Par "essentiellement constituée", on entend que le carbonate de calcium est le produit principal (proportion supérieure à 95%), certains additifs
20 tels que ceux cités plus loin pouvant être ajoutés au ciment.

La partie solide peut également être constituée de carbonates de calcium et de phosphates de calcium en vue de conduire après durcissement à un matériau dur composé de carbonates et de phosphates de calcium ou d'une apatite carbonatée. Dans ce cas, le carbonate de calcium est prévu en proportion supérieure au seuil
25 précité (15%), et avantageusement supérieure à 30%.

La description d'un mode préféré de réalisation de l'invention, donné ci-après, permettra de mieux comprendre les buts et avantages de l'invention. Il est clair que cette description est donnée à titre d'exemple, et n'a pas de caractère limitatif.

30 Les compositions de ciments hydrauliques selon l'invention comprennent un mélange de poudres (carbonates de calcium ou carbonates et phosphates de

calcium) qui constitue la phase solide du ciment et une phase liquide constituée d'un liquide aqueux biocompatible. Le mélange de poudres comprend une ou plusieurs des variétés cristallines de carbonates de calcium suivantes (CaCO_3) : calcite, aragonite, vaterite et un carbonate de calcium métastable (composé d'amorphe, de vaterite et de calcite), synthétisé comme précisé dans l'exemple 1 ci-après. Pour les ciments mixtes carbonates et phosphates de calcium, le mélange comprend en plus du phosphate dicalcique dihydraté ou anhydre et/ou du phosphate octocalcique. Une pâte homogène et malléable est obtenue par gâchage des poudres précédentes avec le liquide aqueux biocompatible qui fait prise et durcit à 37°C. Le matériau dur obtenu peut être monphasé (apatite carbonatée monphasée). Ce matériau est obtenu en utilisant dans le ciment une partie solide constituée de carbonates de calcium et de phosphates de calcium en proportions relatives en carbonates de calcium comprises entre 20% et 60% en masse. Le matériau dur peut aussi être multiphasé en utilisant une partie solide multiphasée (carbonates de calcium ou mélange de carbonates et de phosphates de calcium) selon le mélange de poudres initial. Dans le deuxième cas, la proportion de chacune des phases constituant la partie solide des compositions modifie la composition du matériau dur multiphasé obtenu. Compte-tenu des différences de solubilité des phases constituant le matériau dur, on pourra donc adapter les propriétés de résorption dudit ciment selon l'application visée. Dans tous les cas, le matériau dur obtenu est microporeux.

On comprend que l'invention offre une simplicité technologique de mise en œuvre et une grande pureté des ciments obtenus biorésorbables.

L'invention s'applique en particulier au domaine de l'orthopédie, de la chirurgie dentaire et de l'ingénierie tissulaire, pour la préparation d'un matériau biocompatible et biodégradable utilisable en médecine et/ou chirurgie. Cette utilisation peut concerner le matériau dans un système implantable en chirurgie orthopédique ou dentaire. Ces applications peuvent inclure la réparation et/ou la reconstruction et/ou la substitution de tissu osseux et/ou la délivrance contrôlée de médicaments chez l'animal ou chez l'homme.

De nombreuses variantes peuvent être considérées en fonction des circonstances d'utilisation, tant en ce qui concerne la composition de la phase solide

que celle de la phase liquide.

Ainsi, selon le type et la proportion de chacune des poudres mélangées pour réaliser l'invention, il est possible de moduler la composition et la structure des phases constituant le ciment ou d'ajouter dans l'une des phases solide ou liquide soit en plus un polymère organique permettant par exemple de contrôler les propriétés rhéologiques de la pâte, ou, dans le cas d'une protéine, de favoriser la résorption, la reconstruction osseuse, soit une substance biologiquement active, tels un facteur de croissance, un antibiotique, un agent antimicrobien ou des ions comme par exemple des ions silicate, Mg^{2+} , Sr^{2+} ...

D'autres caractéristiques de l'invention apparaîtront à la lecture des exemples suivants donnés à titre illustratif et non limitatif.

Exemple 1 : Préparation d'une poudre réactive à base de carbonates de calcium

Dans cet exemple, on prépare une poudre de carbonates de calcium métastable qui pourra entrer dans la composition de la phase solide lors de l'élaboration du ciment. Ce produit métastable est composé d'une partie amorphe ($CaCO_3$), de vaterite et de calcite. Cette poudre réactive a été synthétisée par précipitation selon le protocole détaillé ci-après qui nécessite, dans un premier temps, la préparation de deux solutions aqueuses.

Solution A : 8.4 g de $CaCl_2$, $2H_2O$ et 1.7 g de $SrCl_2$, $6H_2O$ dissous dans 200 ml d'eau déionisée.

Solution B : 5.4 g de $NaHCO_3$ dissous dans 200 ml d'eau additionnée de 20 ml d'ammoniaque à 20 %.

La solution A est versée rapidement dans la solution B. Le tout est immédiatement et rapidement filtré sur büchner. Le produit récupéré est ensuite lyophilisé.

Exemple 2 : Elaboration d'un ciment uniquement à base de carbonates de calcium

Dans cet exemple, on prépare un ciment uniquement à base de carbonates de calcium et le matériau dur obtenu est uniquement constitué de carbonates de calcium.

On doit dans un premier temps préparer un mélange de poudres comprenant de l'aragonite et du carbonate de calcium métastable (composé

d'amorphe, de vaterite et de calcite) synthétisés par précipitation comme précisé dans l'exemple 1. Les proportions respectives de chacune de ces poudres dans le mélange sont 25% et 75 % (en masse).

Le mélange de poudres est ensuite gâché à la main avec une quantité d'eau déionisée de telle sorte que le rapport en masse phase liquide/phase solide soit égal à 0.375. Le mélange pâteux ainsi préparé est ensuite mis en forme puis enveloppé dans un papier humide. Le tout est ensuite placé dans un récipient fermé et à 37°C.

Après 45 minutes de séjour à 37°C, on obtient un matériau dur composé d'aragonite et de calcite avec des proportions respectives d'environ 55% et 45 %.

La résistance à la compression du ciment ainsi préparé est d'environ 3 MPa.

Exemple 3 : Elaboration d'un ciment mixte carbonates et phosphates de calcium

Dans cet exemple, on prépare un ciment à base de carbonates et de phosphate de calcium. Le matériau dur obtenu est constitué d'un mélange de carbonates et de phosphates de calcium.

On doit dans un premier temps préparer un mélange de poudres comprenant de l'aragonite et du phosphate dicalcique dihydraté ($\text{CaHPO}_4, 2\text{H}_2\text{O}$) synthétisés par précipitation. Les proportions respectives de chacune de ces poudres dans le mélange est 33% et 67 % (en masse).

Le mélange de poudres est ensuite gâché à la main avec une quantité d'eau déionisée de telle sorte que le rapport en masse phase liquide/phase solide soit égal à 0.5. Le mélange pâteux ainsi préparé est ensuite mis en forme puis enveloppé dans un papier humide. Le tout est ensuite placé dans un récipient fermé et à 37°C.

Après 24 heures de séjour à 37°C, on obtient un matériau dur composé majoritairement d'aragonite et de phosphate dicalcique dihydraté avec une petite quantité d'apatite hydroxylée.

Exemple 4 : Elaboration d'un ciment mixte carbonates et phosphate de calcium conduisant à une apatite carbonatée à partir d'un mélange d'aragonite, de vaterite et de phosphate dicalcique dihydraté.

Dans cet exemple, on prépare un ciment à base de carbonates et de

phosphate de calcium et le matériau dur obtenu est constitué d'une apatite carbonatée.

On doit dans un premier temps préparer un mélange de poudres comprenant de l'aragonite, de la vaterite et du phosphate dicalcique dihydraté (CaHPO₄, 2H₂O) synthétisés par précipitation. Les proportions respectives de
5 chacune de ces poudres dans le mélange est 14%, 29 % et 57 % (en masse).

Le mélange de poudres est ensuite gâché avec une quantité d'eau déionisée de telle sorte que le rapport en masse phase liquide/phase solide soit égal à 1. Le mélange pâteux ainsi préparé est ensuite mis en forme puis enveloppé dans
10 un papier humide. Le tout est ensuite placé dans un récipient fermé et à 37°C.

Après 24 heures de séjour à 37°C, on obtient un matériau dur composé d'une apatite phosphocalcique carbonatée (composition en ions CO₃²⁻ : 10 % en masse).

La résistance à la compression du ciment ainsi préparé est d'environ
15 7 MPa.

Exemple 5 : Elaboration d'un ciment mixte carbonates et phosphate de calcium conduisant à une apatite carbonatée à partir d'un mélange d'aragonite, de carbonate de calcium métastable et de phosphate dicalcique dihydraté.

Dans cet exemple, on prépare un ciment à base de carbonates et de
20 phosphate de calcium et le matériau dur obtenu est constitué d'une apatite carbonatée.

On doit dans un premier temps préparer un mélange de poudres comprenant de l'aragonite, du carbonate de calcium métastable (composé d'amorphe, de vaterite et de calcite) comme précisé dans l'exemple 1 et du
25 phosphate dicalcique dihydraté (CaHPO₄, 2H₂O) synthétisés par précipitation. Les proportions respectives de chacune de ces poudres dans le mélange est 20%, 40 % et 40 % (en masse).

Le mélange de poudres est ensuite gâché avec une quantité d'eau déionisée de telle sorte que le rapport en masse phase liquide/phase solide soit égal
30 à 0.6. Le mélange pâteux ainsi préparé est ensuite mis en forme puis enveloppé dans un papier humide. Le tout est ensuite placé dans un récipient fermé et à 37°C.

Après 24 heures de séjour à 37°C, on obtient un matériau dur composé d'une apatite phosphocalcique carbonatée.

On comprend que l'invention permet de disposer d'un ciment à base de carbonates de calcium présentant des propriétés de résorption supérieures à celle des ciments à base de phosphates de calcium apatitiques déjà commercialisés. Par ailleurs, l'analogie de structure et de composition avec le minéral osseux mise en évidence lors de la caractérisation physico-chimique de ciments préparés à partir de carbonates et phosphates de calcium représente un atout important pour l'utilisation de ce produit dans le domaine des biomatériaux.

La portée de la présente invention ne se limite pas aux détails des formes de réalisation ci-dessus considérées à titre d'exemple, mais s'étend au contraire aux modifications à la portée de l'homme de l'art.

REVENDICATIONS

1 - Composition de ciment comprenant une partie solide à base de sel de
15 calcium à mélanger avec une partie liquide aqueuse pour donner une pâte malléable
propre à durcir et à conduire à un matériau dur, caractérisée en ce que la partie
solide comprend au moins 15% de carbonates de calcium en vue de conduire après
durcissement à un matériau dur carbonaté.

2 - Composition de ciment selon la revendication 1, caractérisée en ce
10 que la partie solide est essentiellement constituée de carbonates de calcium en vue
de conduire après durcissement à un matériau dur composé de carbonates de
calcium.

3 - Composition de ciment selon la revendication 1, caractérisée en ce
que la partie solide est constituée de carbonates de calcium et de phosphates de
15 calcium en vue de conduire après durcissement à un matériau dur composé de
carbonates et de phosphates de calcium ou d'une apatite carbonatée.

4 - Composition de ciment selon l'une des revendications 1, 2, ou 3,
caractérisée en ce que les carbonates de calcium constituant en totalité ou en partie
la partie solide sont choisis parmi les variétés suivantes : calcite, aragonite, vaterite,
20 ou un carbonate de calcium métastable préparé par précipitation.

5 - Composition de ciment selon la revendication 3, caractérisée en ce
que les phosphates de calcium sont choisis parmi les variétés suivantes : phosphate
dicalcique dihydraté ou anhydre et/ou phosphate octocalcique.

6 - Composition de ciment selon l'une des revendications 1, 2, 3, 4 ou 5,
25 caractérisée en ce que la partie solide est multiphasée en vue de conduire après
durcissement à un matériau dur multiphasé.

7 - Composition de ciment selon la revendication 3, caractérisée en ce
que la partie solide est constituée de carbonates de calcium et de phosphates de
calcium en proportions relatives en carbonates de calcium comprises entre 20% et
30 60%, en vue de conduire après durcissement à une apatite carbonatée monophasée.

8 - Composition de ciment selon la revendication 1, caractérisée en ce

que la partie solide ou la partie liquide contient en plus un polymère organique.

9 - Composition de ciment selon la revendication 8, caractérisée en ce que où le polymère organique est une protéine.

10 - Composition de ciment selon la revendication 1, caractérisée en ce
5 que la partie solide ou la partie liquide contient en plus une substance biologiquement active.

11 - Composition de ciment selon la revendication 10, caractérisée en ce que la substance biologiquement active est un facteur de croissance, un antibiotique, un agent antimicrobien ou des ions minéraux biologiquement actifs.

10 12 - Utilisation d'une composition de ciment à base de carbonates de calcium selon l'une des revendications 1 à 11 pour la préparation d'un matériau biocompatible et biodégradable utilisable en médecine et/ou chirurgie.

13 - Utilisation d'une composition de ciment selon la revendication 12, pour la préparation d'un matériau biocompatible et biodégradable utilisable dans un
15 système implantable en chirurgie orthopédique ou dentaire.

14 - Utilisation d'une composition de ciment selon la revendication 12, pour la préparation d'un matériau biocompatible et biodégradable utilisable dans un système implantable pour la réparation et/ou la reconstruction et/ou la substitution de tissu osseux chez l'animal ou chez l'homme.



INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

2830249

N° d'enregistrement
national

FA 608692
FR 0112696

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	HOSOI, K. ET AL: "Low temperature solidification of calcium carbonate through vaterite-calcite wet transformation" J. MATER. SCI. LETT., vol. 15, no. 9, 1996, pages 812-814, XP002206245 * le document en entier *	1	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7) C04B C01F A61L A61K
X	HOSOI, K. ET AL: "Solidification behavior of calcium carbonate via aragonite-calcite wet transformation with hydrothermal hot pressing" JOURNAL OF MATERIALS SCIENCE LETTERS, vol. 16, no. 5, 1997, pages 382-385, XP002206246 * le document en entier *	1	
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 199644 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class E33, AN 1996-439328 XP002206248 & JP 08 217522 A (SHIRAISHI CHUO KENKYUSHO KK), 27 août 1996 (1996-08-27) * abrégé *	1	
D,A	US 5 900 254 A (CONSTANTZ BRENT R) 4 mai 1999 (1999-05-04) * colonne 7, ligne 50 - colonne 8, ligne 23; exemples *	3,8-14	
D,A	US 5 968 253 A (CONSTANTZ BRENT R ET AL) 19 octobre 1999 (1999-10-19) * revendications *	3,8-14	
-/--			
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
16 juillet 2002		Theodoridou, E	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			

2

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)

**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement
national

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

FA 608692
FR 0112696

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
D,A	US 6 117 456 A (REY CHRISTIAN ET AL) 12 septembre 2000 (2000-09-12) * colonne 4, ligne 19 - ligne 46 * * colonne 22, ligne 39 - colonne 24, ligne 30; exemple 1; tableau 1 *	3,5,8-14	
A	FERNANDEZ, E. ET AL: "Synthesis of dahllite through a cement setting reaction" JOURNAL OF MATERIALS SCIENCE: MATERIALS IN MEDICINE , vol. 9, no. 12, 1998, pages 789-792, XP002206247 * le document en entier *	3,5	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
16 juillet 2002		Theodoridou, E	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0112696 FA 608692**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.
Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du **16-07-2002**
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
JP 8217522	A	27-08-1996	AUCUN	
US 5900254	A	04-05-1999	US 5962028 A	05-10-1999
			US 5336264 A	09-08-1994
			US 5129905 A	14-07-1992
			US 5047031 A	10-09-1991
			US 4880610 A	14-11-1989
			AT 174872 T	15-01-1999
			DE 69322765 D1	04-02-1999
			DE 69322765 T2	17-06-1999
			DK 622990 T3	23-08-1999
			EP 0622990 A1	09-11-1994
			EP 0835668 A1	15-04-1998
			ES 2128442 T3	16-05-1999
			WO 9408458 A1	28-04-1994
			US 6334891 B1	01-01-2002
			US 5782971 A	21-07-1998
			US 5952010 A	14-09-1999
			US 5820632 A	13-10-1998
			US 6005162 A	21-12-1999
			US 6002065 A	14-12-1999
			AT 83751 T	15-01-1993
			CA 1332102 A1	27-09-1994
			DE 69000659 D1	04-02-1993
			DE 69000659 T2	03-06-1993
			DK 416761 T3	19-04-1993
			EP 0416761 A1	13-03-1991
			ES 2054258 T3	01-08-1994
			JP 10245212 A	14-09-1998
			JP 2773752 B2	09-07-1998
			JP 3174311 A	29-07-1991
			US 5053212 A	01-10-1991
			US 5178845 A	12-01-1993
			CA 1332495 A1	18-10-1994
			DE 68928816 D1	22-10-1998
			DE 68928816 T2	18-03-1999
			EP 0347028 A2	20-12-1989
			JP 2022113 A	25-01-1990
			JP 2863544 B2	03-03-1999
US 5968253	A	19-10-1999	AUCUN	
US 6117456	A	12-09-2000	US 6214368 B1	10-04-2001
			US 5676976 A	14-10-1997
			AU 742748 B2	10-01-2002
			AU 4674697 A	11-05-1998

EPO FORM P0465

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0112696 FA 608692

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du **16-07-2002**

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 6117456 A	EP	0936929 A2	25-08-1999
	JP	2001502215 T	20-02-2001
	WO	9816268 A2	23-04-1998
	US	6139578 A	31-10-2000
	US	6277151 B1	21-08-2001
	US	6331312 B1	18-12-2001
	US	6287341 B1	11-09-2001
	US	6132463 A	17-10-2000
	US	6027742 A	22-02-2000
	AU	711326 B2	14-10-1999
	AU	5865996 A	29-11-1996
	BR	9608409 A	17-08-1999
	CA	2220306 A1	21-11-1996
	CN	1184454 A	10-06-1998
	CZ	9703626 A3	13-05-1998
	EP	0825963 A1	04-03-1998
	FI	974210 A	09-01-1998
	HU	9901130 A2	28-04-2001
	JP	11511722 T	12-10-1999
	NO	975247 A	09-01-1998
	NZ	308816 A	29-09-1999
	PL	323448 A1	30-03-1998
	TR	9701392 T2	21-07-1998
	WO	9636562 A1	21-11-1996
	US	5650176 A	22-07-1997
	US	5683461 A	04-11-1997