



(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2002/10/01	(51) Cl.Int. <sup>7</sup> /Int.Cl. <sup>7</sup> A61L 24/02, A61K 6/033
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2003/05/22	(71) Demandeur/Applicant: ECOLE POLYTECHNIQUE FEDERALE DE LAUSANNE (EPFL), CH
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2004/04/15	(72) Inventeurs/Inventors: LEMAITRE, JACQUES, CH; PITTET, CHRISTIAN, CH; BRENDLEN, DAVID, CH
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: CH 2002/000543	(74) Agent: ROBIC
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2003/041753	
(30) Priorité/Priority: 2001/11/14 (2086/01) CH	

(54) Titre : MULTICOMPOSANTS PATEUX OU LIQUIDES POUR CIMENTS PHOSPHOCALCIQUES INJECTABLES  
(54) Title: PASTY OR LIQUID MULTIPLE CONSTITUENT COMPOSITIONS FOR INJECTABLE CALCIUM PHOSPHATE CEMENTS

(57) **Abrégé/Abstract:**

La présente invention concerne les ciments de comblement osseux injectables, en particulier les ciments phosphocalciques hydrauliques; ceux-ci sont préparés à partir d'au moins deux composants de départ liquides ou pâteux comprenant chacun une espèce réactive en solution ou en suspension, le processus de solidification étant amorcé lors du mélange desdits composants.

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international(43) Date de la publication internationale  
22 mai 2003 (22.05.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 03/041753 A1(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
A61L 24/02, A61K 6/033LEMAITRE, Jacques [BE/CH]; Ch. de la Fauvette  
30F, CH-1012 Lausanne (CH). PITTET, Christian  
[CH/CH]; Champ-Fleuri 12, CH-1022 Chavannes-Re-  
nens (CH). BRENDLEN, David [FR/CH]; Avenue du  
Tir-Fédéral 48A, CH-1024 Ecublens (CH).(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/CH02/00543

(22) Date de dépôt international : 1 octobre 2002 (01.10.2002)

(74) Mandataire : ROLAND, André; Avenue Tissot 15, CP  
1255, CH-1001 Lausanne (CH).

(25) Langue de dépôt : français

(81) États désignés (*national*) : CA, JP, US.

(26) Langue de publication : français

(84) États désignés (*régional*) : brevet européen (AT, BE, BG,  
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,  
MC, NL, PT, SE, SK, TR).(30) Données relatives à la priorité :  
2086/01 14 novembre 2001 (14.11.2001) CH(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) : ECOLE  
POLYTECHNIQUE FEDERALE DE LAUSANNE  
(EPFL) [CH/CH]; c/o Service des Relations Industrielles  
(SRI), CM-Ecublens, CH-1015 Lausanne (CH).Publiée :  
— avec rapport de recherche internationale*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.*

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) :(54) Title: PASTY OR LIQUID MULTIPLE CONSTITUENT COMPOSITIONS FOR INJECTABLE CALCIUM PHOSPHATE  
CEMENTS

(54) Titre : MULTICOMPOSANTS PATEUX OU LIQUIDES POUR CIMENTS PHOSPHOCALCIQUES INJECTABLES

(57) Abstract: The invention concerns injectable bone filling cements, in particular hydraulic calcium phosphate cements, the latter  
being prepared from at least two initial liquid or pasty constituents comprising each a species reactive in solution or in suspension,  
the solidification process being initiated when said constituents are being mixed.(57) Abrégé : La présente invention concerne les ciments de comblement osseux injectables, en particulier les ciments phosphocal-  
ciques hydrauliques; ceux-ci sont préparés à partir d'au moins deux composants de départ liquides ou pâteux comprenant chacun  
une espèce réactive en solution ou en suspension, le processus de solidification étant amorcé lors du mélange desdits composants.

WO 03/041753 A1

**MULTICOMPOSANTS PÂTEUX OU LIQUIDES POUR CIMENTS**  
**PHOSPHOCALCIQUES INJECTABLES**

**5    Domaine technique**

La présente invention concerne les ciments de comblement osseux injectables, plus particulièrement les ciments phosphocalciques hydrauliques.

**Etat de la technique**

10    Les ciments de comblement osseux injectables se présentent sous deux formes bien distinctes : les ciments acryliques durcissant par une réaction de polymérisation et les ciments phosphocalciques hydrauliques (CPHC : Calcium Phosphate Hydraulic Cements) durcissant par réaction de dissolution et précipitation d'espèces contenant des phosphates et/ou des cations calciums.

15

Les ciments CPHC concernés dans la présente invention durcissent à partir du moment où l'on mélange une ou plusieurs poudres sèches à une certaine quantité d'un composant liquide. Cela implique que les composants de départ sont au moins au nombre de deux et que du moment où ces composants sont mélangés,  
20    le temps est compté car la réaction de prise est activée et la pâte ainsi obtenue commence à durcir, jusqu'à former un corps solide.

Le peu de temps à disposition pour le mélange, ainsi que la nécessité d'opérer ce mélange dans des conditions stériles ont poussé les fabricants de ciments de  
25    comblement osseux à proposer des systèmes de mélanges mécaniques. Ces systèmes présentent l'avantage d'une meilleure reproductibilité des propriétés du ciment obtenu, ainsi que d'une facilité d'emploi accrue (par rapport à un mélange réalisé à la main). Cependant, les systèmes développés sont souvent compliqués, encombrants et relativement chers. Cette complexité provient principalement du  
30    fait que l'obtention d'un mélange homogène à partir d'une poudre sèche et d'un liquide est une opération délicate. Un système de mélange pour ciments phosphocalciques a été proposé dans le brevet EP0976443. Celui-ci permet l'obtention d'une pâte de rapport solide / liquide identique à celui des quantités

mélangées (la totalité de la poudre est effectivement mélangée), difficulté que le système du brevet WO98/15314 n'a pas surmontée, selon les inventeurs du brevet EP0976443. Un autre système de mélange, pour le ciment Norian SRS<sup>®</sup>, a été breveté (US 6149655), mais il prouve bien la difficulté d'obtention d'une pâte homogène à partir d'une poudre et d'un liquide puisque qu'il préconise de répéter le geste de mélange 60 à 90 fois avant l'obtention d'une pâte homogène. Pour les ciments acryliques également, un nombre important de systèmes de mélange a été breveté, mais ils sont aussi compliqués et encombrants.

10 Les systèmes développés à ce jour pour les ciments de comblement osseux sont donc compliqués, encombrants, relativement chers et présentent une étape de mélange séparée de celle de l'injection.

La présente invention propose notamment un nouveau procédé pour la  
15 préparation et l'injection de ciment. Celui-ci permet une diminution des manipulations de la pâte de ciment ainsi qu'un gain de temps entre le moment du mélange et celui de l'injection. Ceci est possible en mélangeant deux composants liquides ou pâteux qui contiennent chacun une espèce réactive. En effet, le temps nécessaire à l'obtention d'une pâte homogène à partir de deux pâtes ou liquides  
20 est beaucoup plus court qu' à partir d'une poudre et d'un liquide car l'étape de mouillage des poudres est déjà réalisée au moment de mélanger les pâtes. Le présent procédé propose donc de présenter les composants de départ de ciments hydrauliques phosphocalciques sous forme de liquides ou pâtes.

25 De plus, en effectuant un dégazage préalable des composants liquides ou pâteux, le procédé selon l'invention permet l'obtention d'un ciment désaéré de compacité supérieure par rapport aux ciments phosphocalciques de l'état de la technique.

### **Exposé de l'invention**

30 La présente invention concerne la présentation d'un ciment phosphocalcique sous forme d'au moins deux composants de départ liquides ou pâteux, contenant chacun une espèce réactive en solution ou en suspension. Lesdits composants ne précipitent pas et ne forment donc pas de ciment tant qu'ils ne sont pas

mélangés, la réaction de précipitation ne se produisant que lors du mélange desdits composants.

5 Cette présentation sous forme liquide ou pâteuse permet par exemple l'utilisation aisée du produit injectable en dentisterie ou en chirurgie, par exemple à l'aide d'une seringue ou d'un pistolet à double corps qui contient un passage commun pour le mélange des composants.

10 Cette présentation permet au clinicien de s'affranchir de l'étape de mélange manuelle puisqu'elle permet d'opérer en même temps le mélange et l'injection par simple action sur un piston ou une gâchette. De plus, l'affranchissement du mélange manuel classique à la spatule permet d'éviter l'incorporation de bulles d'air dans la pâte, celles-ci étant préjudiciables aux propriétés mécaniques du ciment. Afin de rendre le ciment durci le plus compact possible et d'assurer des  
15 propriétés mécaniques les plus reproductibles possibles, les liquides ou pâtes peuvent être dégazés au moment de leur préparation.

L'avantage du mélange de deux composants liquides ou pâteux réside dans le fait que le mélange peut se faire pendant l'injection, ce qui limite les étapes, ainsi que  
20 les manipulations du ciment.

Il est possible d'appliquer la présente invention à tout type de ciment phosphocalcique en utilisant les réactions de synthèse de ciment pour déterminer les espèces réactives à utiliser. De telles réactions se trouvent en grand nombre  
25 dans la littérature et notamment dans la publication : J. Lemaitre « Injectable calcium phosphate hydraulic cements : new developments and potential applications », Inn. Technol. Biol. Med. Vol. 16 (Sp. N° 1), 109, 1995.

On peut notamment citer les ciments de type brushitique qui peuvent être utilisés.  
30 Ceux-ci sont obtenus à partir de mélanges de phosphate tricalcique et de phosphate monocalcique monohydraté et d'autres sels peu solubles de calcium ou de sodium en milieu aqueux.

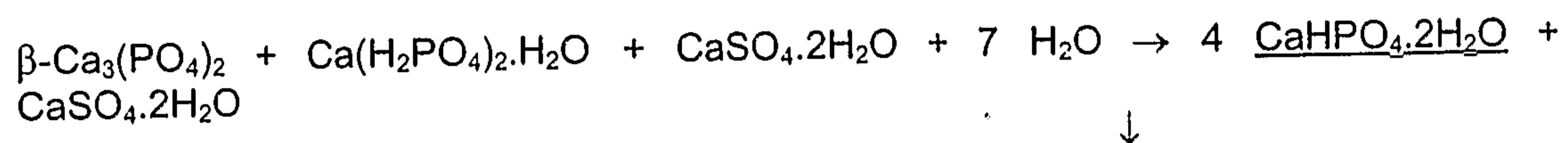
Selon la durée de stabilité souhaitée des composants liquides ou pâteux, l'homme du métier choisira les réactions dont les espèces réactives présentent la stabilité en solution désirée. En effet, l'homme du métier sait calculer la stabilité des substances réactives dans des solutions aqueuses en appliquant, par exemple, les calculs de solubilité des phosphates en milieu aqueux exposés dans la publication : G. Vereecke et J. Lemaitre « Calculation of solubility diagrams in the system  $\text{Ca}(\text{OH})_2\text{-H}_3\text{PO}_4\text{-KOH-HNO}_3\text{-CO}_2\text{-H}_2\text{O}$ . » Journal of Crystal Growth vol. 104, 820, 1990.

## 10 Modes de réalisation

EXEMPLE 1 : ciment phosphocalcique de type brushitique présenté sous forme de deux composants de départ pâteux.

La réaction ayant lieu au moment du mélange des deux pâtes est la suivante :

15



20 Les pâtes peuvent se présenter de la manière suivante :

- Pâte 1 :
  - 1.142 g de  $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ,
  - 0.636 g de solution de  $\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$  50 mmol/l

- 25
- Pâte 2 :
    - 0.743 g de  $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ,
    - 0.322 g de  $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ,
    - 0.514 g d'eau

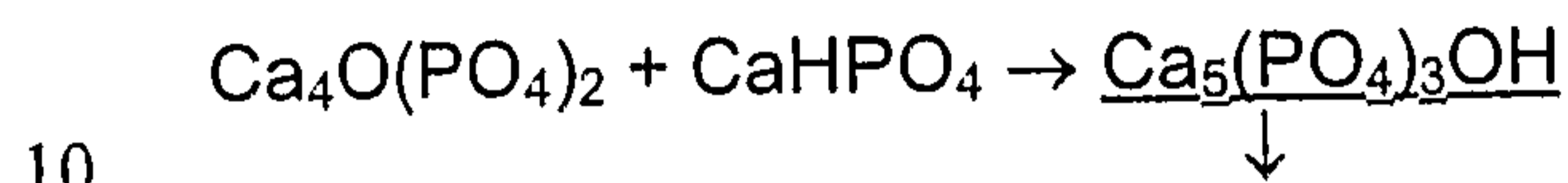
30 Le plâtre  $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  entre dans la composition de la pâte 2 pour des raisons annexes (retard de la prise du ciment, meilleure tolérance du ciment in vivo, etc.).

Il est possible d'ajouter à la pâte 1 ou 2, ou dans les deux, des adjuvants polymériques, des stabilisants de suspension, des retardateurs de prise (par exemple  $\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$ ), des radio-opacifiants, par exemple à base d'iode, ou

encore des agents médicamenteux (antibiotiques, antimétaboliques, agents promoteurs de la repousse osseuse, etc.).

EXEMPLE 2 : ciment phosphocalcique de type de l'exemple 4 du brevet  
5 US5522893 (WO9420064) de Chow et Takagi.

La réaction ayant lieu au moment du mélange des deux pâtes est la suivante :



Les pâtes peuvent se présenter de la manière suivante :

15 – Pâte 1 : • 3.66 g de  $\text{Ca}_4\text{O}(\text{PO}_4)_2$ ,  
• 1.85 g d'eau stérile

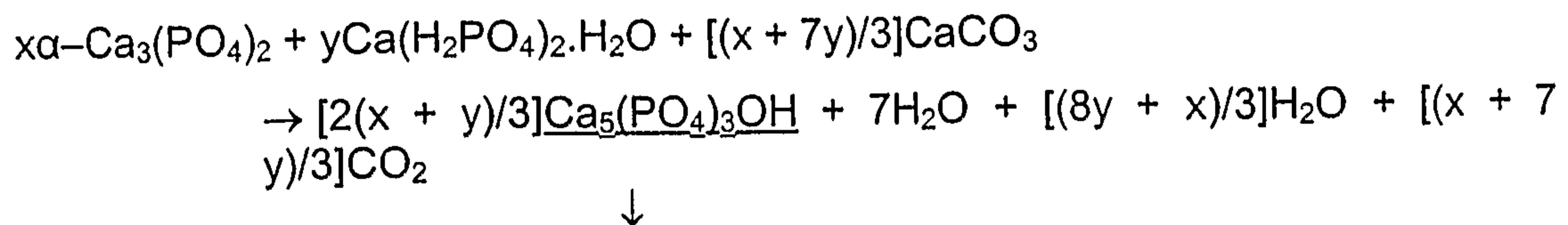
– Pâte 2 : • 1.36 g de  $\text{CaHPO}_4$ ,  
• 2.30 g de  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ ,  
• 1.85 g d'acide orthophosphorique 10 mmol/l

20

EXEMPLE 3 : Ciment phosphocalcique apatitique de type Norian SRS<sup>®</sup>. Ce type de ciment est décrit dans le brevet US 5129905.

La réaction ayant lieu au moment du mélange des deux pâtes est la suivante :

25



30 Les pâtes peuvent se présenter de la manière suivante :

– Pâte 1 : • 1.53 g de  $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ,  
• 0.31 g de  $\text{CaCO}_3$ ,  
• 0.90 g de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  100 mmol/l

- Pâte 2 :
- 0.16 g de  $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  ,
  - 1.68 g de  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ ,
  - 0.80 g d'acide orthophosphorique 10 mmol/l

5

Les ciments obtenus selon la méthode de l'invention sont plus denses que ceux obtenus par les méthodes traditionnelles impliquant une ou plusieurs poudres sèches mélangées à un composant liquide. Ceci est le résultat du dégazage des liquides/pâtes de départ, étape qui n'est pas possible dans les méthodes connues car on ne dispose pas du temps nécessaire.

10

A l'instar de l'exemple 1, il est possible d'ajouter aux pâtes des exemples 2 et 3 différentes substances.

15

## Revendications

- 5 1. Procédé de fabrication d'un ciment phosphocalcique obtenu par réaction d'au moins deux espèces réactives, caractérisé par le fait que pour chaque espèce réactive un composant liquide ou pâteux est constitué, le ciment étant formé par mélange desdits composants.
- 10 2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le ciment phosphocalcique est du DCPD (dicalcium phosphate dihydrate) et les espèces réactives du  $\beta$ -TCP ( $\beta$ -tricalcium phosphate) et du MCPM (monocalcium phosphate monohydrate).
- 15 3. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le ciment phosphocalcique est du OHAP (hydroxyapatite) et les espèces réactives du TTCP (tetracalcium phosphate monoxide) et du DCPA (dicalcium phosphate anhydre).
- 20 4. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le ciment phosphocalcique est du OHAP (hydroxyapatite) et les espèces réactives du  $\alpha$ -TCP ( $\alpha$ -tricalcium phosphate), du MCPM (monocalcium phosphate monohydrate) et du CC (carbonate de calcium).
- 25 5. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que les composants liquides ou pâteux comprennent de l'eau.
- 30 6. Procédé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'une étape de dégazage est effectuée sur lesdits composants avant de les mélanger.
7. Procédé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que des adjuvants polymériques et/ou des stabilisants de suspension et/ou des

retardateurs de prise et/ou des radio-opacifiants et/ou encore des agents médicamenteux sont ajoutés à un ou à plusieurs desdits composants liquides ou pâteux.

- 5 8. Ciment susceptible d'être obtenu par le procédé selon la revendication 6.
9. Ensemble constitué d'au moins deux composants liquides ou pâteux, chaque composant comprenant une ou plusieurs espèces réactives qui, en réagissant avec la ou les espèce(s) réactive(s) du ou des autres
- 10 composants, résulte en l'obtention d'un ciment phosphocalcique.
10. Utilisation des composants selon la revendication 1, caractérisée par le fait que lesdits composants sont introduits dans un objet à plusieurs compartiments, un système de mélange étant prévu pour la mise en
- 15 contact desdits composants.
11. Utilisation des composants selon l'une quelconque des revendications précédentes dans la préparation d'un ciment phosphocalcique utilisé en
- 20 chirurgie ou dentisterie.