



CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑤ Int. Cl.³: C 04 B 35/00
A 61 K 6/00

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

⑫ FASCICULE DU BREVET A5

⑪

618 952

⑲ Numéro de la demande: 9058/78

⑳ Demande scindée de: 10058/75

㉑ Date de dépôt: 31.07.1975

㉒ Priorité(s): 02.08.1974 US 494240
07.07.1975 US 593303

㉓ Brevet délivré le: 29.08.1980

㉔ Fascicule du brevet
publié le: 29.08.1980

㉕ Titulaire(s):
Sterling Drug Inc., New York/NY (US)

㉖ Inventeur(s):
Michael Jarcho, Nassau/NY (US)

㉗ Mandataire:
E. Blum & Co., Zürich

㉘ Matériau céramique.

㉙ La nouvelle céramique frittée, polycristalline, isotrope et translucide est formée par de l'hydroxylapatite sensiblement pure. La taille moyenne des cristallites de l'hydroxylapatite est comprise entre 0,2 et 3 microns.

Ladite céramique n'a pratiquement pas de pores et présente un clivage le long des plans incurvés lisses.

Elle peut être utilisée dans une composition de réparation de dents.

REVENDEICATIONS

1. Céramique frittée, polycristalline, isotrope et translucide, caractérisée en ce qu'elle contient de l'hydroxylapatite sensiblement pure dont la taille moyenne des cristallites est comprise entre 0,2 et 3 μ , ladite céramique ayant une masse volumique comprise entre 3,10 et 3,14 g/cm^3 , n'ayant pratiquement pas de pores et présentant un clivage le long de plans incurvés lisses.
2. Céramique selon la revendication 1, caractérisée par le fait qu'elle contient une quantité d'ions de fluorure apte à réduire sensiblement la rapidité de décomposition de ladite céramique par l'acide lactique.
3. Utilisation de la céramique selon la revendication 1 dans une composition de réparation de dents, caractérisée en ce que cette composition comprend 10 à 90% en poids de ladite céramique en forme finement divisée, et un liant polymérisable ou polymérisé et acceptable sur le plan dentaire.
4. Utilisation selon la revendication 3, caractérisée par le fait que le liant acceptable sur le plan dentaire est l'acide polyacrylique.
5. Utilisation selon la revendication 3, caractérisée en ce que le liant acceptable sur le plan dentaire est le produit de la condensation du bisphénol A et du méthacrylate de glycidyle.
6. Utilisation selon la revendication 3, d'une céramique contenant une quantité d'ions de fluorure apte à réduire sensiblement la rapidité de décomposition de ladite céramique par l'acide lactique.

La présente invention concerne des céramiques, destinées en particulier à l'art dentaire et à l'orthopédie.

Une grande partie de la recherche dentaire actuelle est concentrée sur la préparation de matériaux qui peuvent être utilisés comme substituts des dents et des os, comme matériaux de réparation des dents pour les plombages (obturations) et les couronnes et comme matériaux d'obturation de prothèse pour les os. La recherche dentaire est également orientée vers la prévention de la formation de la plaque dentaire, qui est supposée être responsable de la carie dentaire et de la périostite alvéolodentaire.

Les matériaux d'obturation que l'on utilise actuellement dans les compositions de réparation des dents, comme le quartz, l'alumine, les silicates, les perles de verre, etc., ne présentent guère de ressemblance chimique ou physique avec l'émail des dents. Un défaut particulier de ces matériaux réside dans l'incompatibilité des coefficients de dilatation linéaire du matériau d'obturation et de la dent, qui peut finalement conduire à des fuites marginales et à la formation de nouvelles caries. La profession dentaire désire donc depuis longtemps une composition d'obturation dentaire dont les propriétés physiques se rapprochent étroitement de celles des dents naturelles.

De plus, dans le domaine des matériaux de prothèse chirurgicale, qui est actuellement dominé par les alliages non corrosifs et très résistants, il existe un besoin reconnu d'un matériau qui ressemble plus étroitement aux tissus durs biologiques, car le problème du non-rejet par les tissus et de l'adhérence sur les tissus n'a pas encore été complètement résolu [Hulbert *et al.*, «Materials Science Research» 5, 417 (1971)].

Dans les recherches orientées vers la découverte d'agents chimiothérapeutiques antiplaques efficaces, il existe un besoin pour un matériau d'essai normalisé ayant une surface qui ressemble à celle des dents, aussi bien en ce qui concerne la formation de la plaque que la substantivité des agents chimiques. Bien que des dents naturelles soient déjà utilisées à cet effet, elles ont les inconvénients d'être très variables, de ne pas toujours être disponibles en assez grand nombre, et de nécessiter un nettoyage

approfondi avant usage. Par conséquent, on utilise d'autres matériaux sur lesquels la plaque dentaire s'accumule, par exemple l'hydroxylapatite en poudre, les dents acryliques, le verre et le fil métallique. S'ils sont peut-être suffisants pour l'étude de la formation de la plaque en tant que tels, ces matériaux ne présentent guère de ressemblance avec la surface des dents naturelles, et ils ne conviennent donc pas parfaitement pour la découverte d'agents antiplaques efficaces. Par exemple, on sait que les produits chimiques qui inhibent la formation de la plaque sur les dents ne le font pas nécessairement sur le verre et le fil métallique [Turesky *et al.*, «J. Periodontology» 43, 263 (1972)]. Il existe un besoin pour un matériau peu coûteux et facilement disponible, qui soit chimiquement similaire à l'émail des dents, dur, dense, et très poli.

Il a été suggéré que l'hydroxylapatite, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, également appelée orthophosphate de calcium basique, qui constitue la phase minérale des dents et des os, convenait aux divers usages indiqués ci-dessus et, en fait, le brevet EUA N° 2508816 révèle un procédé d'obtention de l'hydroxylapatite de l'émail des dents, ainsi que son emploi en mélange avec une résine synthétique comme composition de dents artificielles. Ce procédé est long et laborieux et limité à la production d'hydroxylapatite finement divisée. De plus, le procédé dépend, bien entendu, du nombre de dents naturelles dont on dispose.

Kutty [«Indian J. Chem.» 11, 695 (1973)] a révélé des mélanges d'hydroxylapatite et de whitlockite produits par la décomposition d'hydroxylapatite en poudre à diverses températures.

Bett *et al.* [«J. Amer. Chem. Soc.» 89, 5535 (1967)] ont décrit la préparation d'hydroxylapatite en particules avec une stœchiométrie Ca/P s'échelonnant de 1,67 à 1,57. Les matériaux ainsi produits contenaient de gros pores intercrystallins. Il a été également signalé que, par chauffage à 1000°C, les hydroxylapatites trop pauvres en calcium subissent une transformation partielle en phase whitlockite.

Le brevet EUA N° 3787900 révèle un matériau de prothèse pour les os et les dents qui comprend un composé réfractaire et un composé contenant du phosphate et du calcium, la whitlockite par exemple.

Plusieurs tentatives ont été faites pour obtenir une forme macroscopique dure et résistante d'hydroxylapatite. Cependant, aucune des formes déjà connues d'hydroxylapatite n'est totalement satisfaisante. Ainsi, Roy et Linnehan [«Nature», 247, 220 (1974)] ont décrit un procédé élaboré d'échange hydrothermique permettant de transformer en hydroxylapatite le carbonate de calcium qui forme le squelette du corail marin. Le matériau ainsi produit conservait nécessairement la grande porosité caractéristique de la structure du corail, et avait, en outre, une résistance à la traction relativement faible, de 21 à 33 kg/cm^2 environ, ce qui constitue un sérieux inconvénient pour un matériau de prothèse.

Monroe *et al.* [«Journal of Dental Research», 50, 860 (1971)], ont rapporté la préparation d'un matériau céramique par frittage de tablettes comprimées d'hydroxylapatite. Le matériau ainsi produit était en fait un mélange d'hydroxylapatite et d'approximativement 30% d' α -whitlockite, qui est le phosphate tricalcique de formule $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, sous la forme d'un réseau mosaïque ordonné de cristallites polyédriques, et semblait avoir une porosité trop grande pour pouvoir être utilisé comme matériau dentaire.

Rao et Boehm [«Journal of Dental Research», 53» 1351 (1974)] ont révélé l'obtention d'une forme polycristalline d'hydroxylapatite par compression isostatique d'hydroxylapatite en poudre dans un moule, et frittage isothermique de la forme moulée. La céramique résultante était poreuse et avait une résistance maximale à la compression d'approximativement 1200 kg/cm^2 .

Bhaskar *et al.* [«Oral Surgery», 32» 336 (1971)] ont décrit l'emploi d'un matériau céramique à base de phosphate de calcium et biodégradable pour réparer les défauts des os. Ce matériau est très poreux, se résorbe du lieu d'implantation, et n'a pas la résis-

tance mécanique d'un implant métallique ou céramique non dégradable.

Conformément à la demande de brevet N° 618951, il est fourni un procédé de préparation d'une céramique polycristalline frittée, qui consiste à faire réagir l'ion calcium avec l'ion phosphate dans un milieu aqueux et à un pH de 10 à 12, de façon à former un précipité gélatineux d'un phosphate de calcium, dont le rapport molaire du calcium au phosphore est compris entre 1,44 et 1,72 (qui est en essence entre le rapport molaire approximatif du calcium au phosphore dans l'hydroxylapatite et dans la whitlockite), à séparer ledit précipité de la solution, à chauffer ledit précipité jusqu'à une température de 1000° C au moins, mais à une température inférieure à celle à laquelle une décomposition appréciable de l'hydroxylapatite se produit, et à maintenir ladite température pendant un temps suffisant pour provoquer le frittage et une densification pratiquement maximale du produit résultant.

En général, on désire produire la céramique en forme macroscopique. On obtient ce produit-ci en frittant une masse intégrale de ce précipité, si désiré après le façonnage ou moulage.

La présente invention concerne une céramique frittée, polycristalline, isotrope et translucide selon la définition de la revendication 1. Du point de vue chimique, cette forme ressemble généralement beaucoup à l'émail des dents. De plus, on peut préparer ce nouveau matériau d'une manière relativement simple, à partir de produits de départ peu coûteux, et on l'obtient avec une qualité uniforme, ce qui permet d'éviter la variabilité indésirable propre aux dents naturelles.

L'incorporation de la nouvelle forme céramique d'hydroxylapatite dans les compositions de réparation des dents peut fournir un matériau d'obturation dense, dont le coefficient de dilatation est virtuellement identique à celui de l'émail des dents naturelles.

Le matériau d'implantation dentaire et chirurgical qui est ainsi procuré est dur, résistant et parfaitement biocompatible, et on peut le fabriquer sous toutes formes voulues sans faire appel à des techniques de haute pression ou autres techniques élaborées. De plus, comme on le décrira en détail ci-après, on peut conférer tout degré voulu de porosité à ce matériau, ce qui permet aux tissus de croître à son intérieur.

Comme on le verra, les caractéristiques du nouvel objet manufacturé qui est ici décrit et revendiqué en font un matériau idéal pour la fabrication de disques, de plaques ou de tiges pour la mise à l'épreuve des agents antiplaques dentaires.

La nouvelle forme physique d'hydroxylapatite, qui se distingue de ces formes biologiques et géologiques et de toutes les autres formes synthétiques déjà connues, comme indiqué ci-après, et qui est l'objet de cette invention, consiste en un matériau céramique fritté, polycristallin, isotrope, qui est résistant, dur, dense et translucide, et qui comprend de l'hydroxylapatite sensiblement pure dont la taille moyenne des cristallites s'échelonne entre 0,2 et 3 μ , dont la masse volumique s'échelonne entre 3,10 et 3,14 g/cm³, et qui n'a, en outre, pratiquement pas de pores et présente un clivage le long de plans incurvés lisses. De plus, tel qu'il est produit ordinairement, le matériau décrit ci-dessus a une résistance à la compression qui s'échelonne entre 2500 et 8800 kg/cm², une résistance à la traction qui s'échelonne entre 200 et 2000 kg/cm², un coefficient de dilatation thermique linéaire qui s'échelonne entre 10 et 12 ppm par degré Celsius, une dureté Knoop qui s'échelonne approximativement entre 470 et 500, et un module d'élasticité approximativement égal à 4×10^5 kg/cm², et il n'est pas biréfringent en lumière polarisée. L'évaluation initiale de la nouvelle céramique d'hydroxylapatite a révélé qu'il s'agissait d'une céramique translucide, résistante, dure et dense, comprenant de l'hydroxylapatite microcristalline sensiblement pure, formant un réseau isotrope aléatoire et ayant une résistance à la compression qui s'échelonne entre 2500 et 5300 kg/cm², une résistance à la traction qui s'échelonne entre 200 et 3500 kg/cm², un coefficient de dilatation thermique linéaire qui s'échelonne

entre 10 et 12 ppm par degré Celsius, une dureté Knoop qui s'échelonne entre 470 et 500, et un module d'élasticité approximativement égal à 4×10^5 kg/cm², et ayant un clivage le long de plans incurvés lisses, et n'ayant pas de biréfringence en lumière polarisée.

Le terme dense, tel qu'il est utilisé ici, désigne une disposition très compacte de particules ne laissant pratiquement pas entre elles d'espaces vides ou d'intervalles non occupés.

A la différence de la forme d'hydroxylapatite qui est décrite ci-dessus, l'hydroxylapatite géologique et l'hydroxylapatite synthétique, qui sont préparées par un procédé hydrothermique, sont macrocristallines, se scindent le long de plans plats, et sont biréfringentes. L'hydroxylapatite biologique se distingue en ce qu'elle contient généralement des quantités importantes d'ion carbonate dans le réseau d'apatite et dans son état le plus pur, c'est-à-dire dans l'émail des dents, en ce qu'elle est disposée de manière anisotrope en tiges rayonnantes spiralées, si bien qu'elle se scinde suivant des lignes droites le long de l'interface de ces tiges d'émail et qu'elle a une résistance à la traction relativement faible, qui est de 100 kg/cm².

Outre les propriétés décrites ci-dessus de la nouvelle forme céramique d'hydroxylapatite qui fait l'objet de cette invention, ce matériau est également parfaitement biocompatible et, par conséquent, éminemment approprié comme matériau de prothèse dentaire et chirurgicale. Ainsi, la céramique selon cette invention peut être moulée ou usinée en couronnes dentaires, dents artificielles, prothèses osseuses et articulaires, canules, dispositifs d'ancrage de membres artificiels qui peuvent être fixés sur les os et faire saillie à travers la peau, et surfaces d'essai pour l'étude de la plaque dentaire, de la formation des caries, de l'arthrite, et autres maladies qui peuvent affecter les dents et les os. Convenablement broyée, la nouvelle céramique de cette invention peut servir d'os à texture réticulée de synthèse pour réparer les défauts des os, comme abrasif et, en association avec des résines normales, comme composition de réparation des dents, comme décrit ci-dessous.

Pour l'utiliser comme surface d'essai en vue de l'évaluation des agents qui inhibent la plaque dentaire, on peut fabriquer la céramique de cette invention sous forme de corps ayant toutes dimensions et toutes formes appropriées, cette forme et cette dimension étant de préférence telles que l'on puisse facilement introduire le corps dans un tube à essai normal. On y parvient commodément en découpant ou en usinant à la dimension appropriée de gros morceaux, en forme de plaque, de gâteau de filtration séché, puis en frittant. On polit soigneusement les produits frittés en utilisant des techniques normales de meulage lapidaire, et on utilise ensuite les corps résultants comme substrats pour évaluer les agents inhibiteurs de la plaque dentaire selon les modes opératoires décrits par Turesky *et al.*, *supra*. Après usage, on repolit simplement les corps céramiques pour disposer d'une nouvelle surface d'essai.

Telle qu'elle est ordinairement produite, la céramique de cette invention n'est pas seulement dense, mais aussi pratiquement non poreuse, et si un matériau non poreux est essentiel pour les applications dentaires, un certain degré de porosité des dispositifs d'implantation peut être avantageux en permettant la circulation des humeurs et la croissance interne des tissus. On peut conférer un degré variable de porosité à la céramique de l'invention, d'une manière similaire à celle qui est décrite par Monroe *et al.*, *supra*. Ainsi, on mélange au précipité gélatineux d'hydroxylapatite des substances organiques comme l'amidon, la cellulose en poudre, le coton ou le collagène, en quantité s'échelonnant d'environ 5 à 25% en poids. Pendant le processus de frittage ultérieur, on brûle ces substances organiques, ce qui donne naissance à des trous et des canaux dans le produit céramique qui, sinon, ne serait pas poreux. Ou bien, on peut obtenir la porosité mécaniquement en percant ou en usinant des trous et des ouvertures dans la céramique non poreuse.

De cette manière, on peut rendre poreuse au point d'implantation une dent artificielle composée de la céramique selon cet aspect de l'invention, tandis que la surface exposée de la dent demeure non poreuse. On peut procéder à l'implantation comme rapporté par Hodosh *et al.*, «Journal of the American Dental Association» 70, 362 (1965). Ou bien, on peut associer la céramique selon l'invention à un liant polymérisable ou polymérisé, comme décrit ci-dessous, et utiliser la composition résultante comme revêtement d'implants métalliques, comme décrit dans le brevet EUA N° 3609867.

On peut préparer la nouvelle forme céramique d'hydroxylapatite, qui est décrite ci-dessus, en faisant précipiter, dans un milieu aqueux à un pH de 10 à 12, de l'hydroxylapatite dont le rapport molaire du calcium au phosphore est compris entre 1,62 et 1,72 en séparant l'hydroxylapatite précipitée de la solution, et en chauffant l'hydroxylapatite ainsi obtenue à une température et pendant un temps suffisants pour provoquer le frittage et une densification maximale de ladite hydroxylapatite pratiquement sans la décomposer.

Ainsi, on fait précipiter l'hydroxylapatite dans un milieu aqueux en faisant réagir l'ion calcium avec l'ion phosphate à un pH de 10 à 12. Tous les composés contenant du calcium ou du phosphate qui donnent des ions calcium et des ions phosphate en milieu aqueux conviennent, à condition que les ions qui sont respectivement combinés avec les ions calcium et les ions phosphate dans lesdits composés se séparent facilement de l'hydroxylapatite produite, ne s'incorporent pas eux-mêmes au réseau d'hydroxylapatite, ou ne gênent pas d'une autre manière la précipitation ou l'isolement de l'hydroxylapatite sensiblement pure. Les composés qui donnent l'ion calcium sont, par exemple, le nitrate de calcium, l'hydroxyde de calcium et le carbonate de calcium. L'ion phosphate peut être fourni par le phosphate acide de diammonium, le phosphate d'ammonium et l'acide phosphorique. Dans le présent procédé, le nitrate de calcium et le phosphate acide de diammonium sont respectivement les sources préférées d'ions calcium et d'ions phosphate.

On procède commodément à la préparation de la nouvelle forme d'hydroxylapatite dans laquelle le rapport des réactifs utilisés dans la réaction est choisi de façon qu'un précipité se forme, ayant essentiellement le rapport molaire du calcium au phosphore. D'abord, on fait interagir du nitrate de calcium et du phosphate acide de diammonium dans un rapport molaire de 1,67 à 1, en solution aqueuse à un pH de 10 à 12, de façon à former un précipité gélatineux d'hydroxylapatite. Le mode opératoire décrit par Hayek *et al.*, «Inorganic Syntheses», 7, 63 (1963) est satisfaisant pour cela. On laisse alors la suspension gélatineuse d'hydroxylapatite ainsi obtenue rester en contact avec la solution d'origine, pendant un temps suffisant pour permettre au rapport calcium/phosphore de l'hydroxylapatite en suspension d'atteindre une valeur de 1,62 à 1,72. On y parvient commodément soit en agitant la suspension à la température ambiante pendant au moins 24 h, soit en faisant bouillir la suspension pendant 10 à 90 mn, ou bien en faisant d'abord bouillir, puis en laissant reposer à la température ambiante. De préférence, on fait bouillir la suspension pendant 10 mn, puis on la laisse reposer à la température ambiante pendant 15 à 20 h. On sépare alors l'hydroxylapatite de la solution par des moyens convenables, par exemple par centrifugation et filtration sous vide. Le produit gélatineux ainsi recueilli contient une forte proportion d'eau emprisonnée, dont on peut éliminer la majeure partie par essorage. Si on le désire, on peut découper ou façonner sous une forme appropriée le matériau humide résultant, ressemblant à de l'argile, ou bien on peut le couler dans un moule convenable. Il faut noter qu'il se produit ordinairement un retrait d'approximativement 25% quand on sèche l'hydroxylapatite humide, et qu'un nouveau retrait de 25% environ se produit pendant le frittage décrit ci-après. Il faut, bien entendu, prendre cela en considération lorsqu'on façonne ou moule le matériau. On peut chauffer lentement le produit humide

jusqu'à la température de frittage de 1000 à 1250°C, température à laquelle toute l'eau restante aura été chassée. Le maintien de la température à 1000 à 1250°C, pendant 20 mn à 3 h, provoque alors le frittage et une densification maximale du produit. D'ordi-

naire, il est préférable d'isoler le produit sec avant de le fritter. Ainsi, on peut sécher le produit humide à environ 90 à 900°C, pendant 3 à 24 h, ou bien jusqu'à ce qu'il ne contienne plus que 0 à 2% d'eau. Il est généralement préférable d'utiliser des conditions de séchage de 90 à 95°C pendant environ 15 h, ou bien jusqu'à ce que la teneur en eau ait été ramenée à 1 à 2%. L'hydroxylapatite obtenue de cette façon est cassante et poreuse, mais elle a une résistance mécanique considérable. Il peut se produire au séchage une certaine fragmentation ou fissuration du matériau qui ressemble à l'argile, surtout si on utilise un gâteau de filtration épais. Il est cependant facile d'obtenir des morceaux ayant une surface de 100 cm² et une épaisseur de 3 mm. On peut réduire au minimum ou même empêcher la fragmentation ou la fissuration pendant le séchage en ajoutant à l'hydroxylapatite fraîchement précipitée, 0,4 à 0,6% en poids d'un liant organique comme le collagène, la cellulose en poudre ou le coton, de préférence environ 0,5% de collagène. Le liant organique se volatilise pendant le frittage ultérieur, et les caractéristiques physiques du produit céramique apparaissent pratiquement inchangées par rapport à celles du produit obtenu en l'absence d'un tel liant. Bien entendu, l'emploi de quantités beaucoup plus grandes de liant organique permet d'obtenir un produit céramique poreux, comme décrit ci-dessus. On peut également utiliser d'autres liants organiques et minéraux classiques et bien connus dans l'art céramique.

Il est habituellement commode, à ce stade, de découper ou façonner encore le précipité sec pour lui donner, en gros, la forme voulue pour le produit final, en prenant en considération le retrait mentionné ci-dessus qui se produit au frittage.

Les corps en forme macroscopique du précipité avant le frittage doivent être uniformes et exempts de défauts. La présence de craquelures ou de fissures peut provoquer la cassure des morceaux pendant le processus de frittage. On fritte alors les produits à 1000 à 1250°C, pendant 20 mn à 3 h, les températures et les temps étant en raison inverse l'un de l'autre. Le frittage est, de préférence, effectué à 1100 à 1200°C, pendant 0,5 à 1 h. On peut ensuite polir ou usiner par des techniques classiques les corps céramiques denses et durs ainsi obtenus.

Il est crucial, dans le procédé précédent, de préparer l'hydroxylapatite sous la forme d'un précipité gélatineux à partir d'une solution aqueuse, car c'est uniquement dans cet état gélatineux de cohésion que l'hydroxylapatite peut être façonnée ou moulée, puis séchée et frittée en donnant une forme macroscopique de céramique. L'hydroxylapatite particulaire ou granulaire sèche ne peut être reconstituée dans cet état gélatineux de cohésion. Si, par exemple, on met l'hydroxylapatite en poudre en suspension dans de l'eau et si on la filtre, on obtient un gâteau de filtration particulaire et sans cohésion qui sèche et s'émiette simplement et ne peut être façonné, moulé ou transformé en une forme macroscopique de la céramique. De plus, bien qu'on puisse comprimer mécaniquement l'hydroxylapatite en poudre pour former un corps modelé, par exemple une tablette, quand on la fritte, le produit obtenu est très poreux, et ne se scinde pas suivant des plans lisses, mais se désagrège simplement en morceaux grossiers.

Bien que la formation d'hydroxylapatite en milieu aqueux soit un processus complexe et incomplètement élucidé, on pense généralement que les ions calcium et les ions phosphate se combinent initialement en formant une hydroxylapatite pauvre en calcium, dont le rapport calcium/phosphore est égal à 1,5 environ. En présence d'ions calcium, cette espèce subit alors une lente transformation en hydroxylapatite ayant un rapport calcium/phosphore de 1,67. [Eanes *et al.*, «Nature, 208» 365 (1965), et Bett *et al.*, «J. Amer. Chem. Soc.» 89, 5535 (1967)]. Ainsi, afin d'obtenir une céramique comprenant de l'hydroxylapatite sen-

siblement pure, il est impératif, dans le procédé de cette invention, de laisser le précipité gélatineux initial d'hydroxylapatite rester en contact avec la solution d'origine pendant un temps suffisant pour permettre à son rapport calcium/phosphore d'atteindre une valeur d'environ 1,62 à 1,72. Si l'on s'écarte beaucoup de cet intervalle, on obtient un produit céramique moins translucide. Par exemple, si on fait précipiter l'hydroxylapatite à la température ambiante et si on la recueille dans les 2 h qui suivent la précipitation, on constate que son rapport calcium/phosphore est égal à environ 1,55 à 1,57, et que la céramique que l'on en obtient finalement est opaque et se révèle être, par diffraction des rayons X, un mélange comprenant de l'hydroxylapatite et de la whitlockite. En fait, comme décrit plus en détail ci-dessous, un matériau dont le rapport calcium/phosphore est égal à environ 1,44 à 1,60 est utile pour la préparation de la céramique biphasique décrite plus haut. Ainsi, bien que le procédé procure une céramique translucide comprenant de l'hydroxylapatite sensiblement pure, eu égard au mode de formation incomplètement élucidé de l'hydroxylapatite en milieu aqueux, on peut avoir intérêt à contrôler la formation de l'hydroxylapatite afin de s'assurer que la stoechiométrie calcium/phosphore voulue a été obtenue et que le produit, une fois fritté, comprendra de l'hydroxylapatite sensiblement pure. On y parvient commodément en prélevant une fraction de la suspension d'hydroxylapatite, en séparant le produit, en séchant et en frittant, comme décrit plus haut et en faisant subir à la céramique ainsi produite une analyse élémentaire et une analyse aux rayons X.

La température et la durée du frittage sont également cruciaux pour le procédé. Ainsi, on transforme l'hydroxylapatite non frittée, ayant le rapport voulu calcium/phosphore de 1,62 à 1,72, en la céramique de cette invention, en la chauffant à une température d'au moins 1000° C. A 1000° C, le frittage complet et la densification maximale peuvent demander 2 à 3 h, tandis qu'à 1200° C, le procédé peut se terminer en 20 à 30 mn. Il est préférable d'effectuer le frittage à une température d'approximativement 1100° C pendant 1 h environ. Une température sensiblement inférieure à 1000° C ne donnera qu'un frittage incomplet, quelle que soit la durée du chauffage, tandis qu'un chauffage au-delà de 1250° C pendant plus de 1 h provoquera une décomposition partielle de l'hydroxylapatite en whitlockite.

L'invention a également pour objet l'utilisation de la nouvelle céramique dans une composition de réparation des dents comprenant un mélange de l'hydroxylapatite céramique selon l'invention et d'un liant polymérisable ou polymérisé qui est compatible avec les conditions qui règnent dans la cavité buccale. La composition de réparation des dents, selon cette invention, comprend de 10 à 90%, de préférence 60 à 80%, en poids, d'hydroxylapatite céramique finement divisée, le reste de ladite composition, soit 10 à 90% en poids, comprenant un liant polymérisable ou polymérisé et acceptable sur le plan dentaire. Normalement, une telle composition polymérisable contient des catalyseurs de polymérisation appropriés et connus comme les peroxydes de cétone aliphatique ou le peroxyde de benzoyle, des diluants réactifs comme le diméthacrylate de di-, tri- et tétraéthylène glycol, des durcisseurs comme les acrylamides substitués sur l'azote par un groupement 3-oxohydrocarbure, tels que ceux qui sont décrits dans le brevet EUA N° 3277056, des promoteurs ou accélérateurs comme les acétylacétonates de métaux, les amines tertiaires, par exemple la N,N-bis-(2-hydroxyéthyl)-p-toluidine, etc., ou des agents de réticulation comme l'oxyde de zinc, qui sont présents en quantités s'échelonnant de 0,01 à 45% du poids de la composition totale. Bien que cela ne soit pas indispensable, on peut ajouter à ladite composition, à raison de 0,05 à 10% de son poids total, un comonomère tensio-actif ou agent d'accrochage, comme le produit de la réaction de la N-phénylglycine et du méthacrylate de glycidyle qui est décrit dans le brevet EUA N° 3200142, le méthacryloxypropyltriméthoxysilane, le 3,4-époxy cyclohexyléthyltriméthoxysilane ou le vinyltrichlorosilane, etc. Ce liant ou agent d'accro-

chage favorise la liaison du matériau céramique avec la résine et de la composition d'obturation dentaire avec la dent naturelle. Ainsi, on broie l'hydroxylapatite céramique qui fait l'objet de cette invention, à une granulométrie convenable de 5 à 100 µ, en utilisant des techniques de broyage classiques, puis on la mélange avec une quantité appropriée d'une résine normale connue dans la technique de réparation des dents, comme le méthacrylate d'hydroxyéthyle, le polyméthacrylate de méthyle, l'acide polyacrylique, les polyesters insaturés de fumarate de propylène glycol tels que ceux qui sont vendus par la société Allied Chemical Co. sous la référence 23 LS8275 et par la société Pittsburgh Plate Glass sous le nom de Selectron 580001 (marque enregistrée), les polyesters insaturés et modifiés par le styrène comme les Glidpol 1008, G-136 et 4CS50 (marques enregistrées de la société Glidden, des résines époxy comme l'Araldite 6020 (marque enregistrée) de la société Ciba, le ERL2774 de la société Union Carbide, et le monomère de bisacrylate préparé à partir du méthacrylate de glycidyle et du bisphénol A, qui est décrit dans le brevet EUA N° 3066112. La résine peut comprendre un seul monomère ou un mélange de deux comonomères ou plus. On peut facultativement ajouter à la composition précédente des additifs tels que des colorants, des pigments minéraux et des agents fluorescents, selon les principes connus dans la technique qui concerne ces produits. Il convient de mélanger la résine, l'hydroxylapatite céramique et les ingrédients facultatifs tels que les silanes servant de liants, les colorants, les pigments minéraux ou les agents fluorescents, avant l'addition du catalyseur, du durcisseur, de l'agent de réticulation, du promoteur et/ou de l'accélérateur. Cependant, l'ordre dans lequel on mélange les ingrédients n'est pas crucial, et on peut mélanger lesdits ingrédients en même temps. En utilisant des techniques classiques, on peut utiliser la composition ainsi produite comme matériau d'obturation dentaire, comme ciment dentaire, comme revêtement de l'alvéole dentaire, comme couverture de la pulpe dentaire, ou bien on peut couler la composition dans un moule convenable pour produire une dent artificielle ou un dentier artificiel.

Il est bien entendu très avantageux que le matériau utilisé dans la cavité buccale soit résistant à la carie. On atteint facilement cet objectif, dans la pratique de la présente invention, en ajoutant 0,01 à 1% d'ion fluorure, par exemple sous forme de fluorure d'ammonium ou de fluorure stanneux, à la suspension d'hydroxylapatite fraîchement précipitée. La céramique produite par frittage du produit résultant est très résistante à l'attaque par les acides lactique, acétique et citrique, méthode *in vitro* normalisée de détermination de la résistance à la carie. Ou bien, on peut conférer une résistance à la carie à la céramique finie en l'exposant à une solution aqueuse de 0,5 à 5% de fluorure de sodium, pendant 12 h à 5 j. De préférence, on laisse séjourner le corps céramique dans une solution aqueuse d'environ 5% de fluorure de sodium pendant environ 4 j.

L'homme de l'art se rendra, bien entendu, compte que, outre les liants organiques et minéraux et l'ion fluorure, les matériaux céramiques qui font l'objet de la présente invention peuvent également contenir de petites quantités d'autres éléments qui, s'ils ne modifient pas la nature essentielle des produits céramiques, peuvent leur conférer des caractéristiques utiles. Par exemple, on sait que le baryum et le strontium s'incorporent au réseau cristallin de l'apatite et que ces éléments sont considérablement plus opaques aux rayons X que le calcium. Par conséquent, l'addition d'une petite quantité d'ion baryum ou strontium à l'ion calcium, avant la réaction de ce dernier avec l'ion phosphate, donnera finalement une céramique d'hydroxylapatite dopée au baryum ou au strontium qui, lorsqu'on l'utilisera dans une composition de réparation des dents comme décrit plus haut, assurera une absorption suffisante des rayons X pour permettre la détection de la dent obturée. Toutefois, on sait que le magnésium, qui s'incorpore également au réseau cristallin de l'apatite, ralentit la cristalli-

sation de l'hydroxylapatite, tout en favorisant la cristallisation de la whitlockite [Eanes *et al.*, «Calc. Tiss. Res.» 2, 32 (1968)].

On a caractérisé les matériaux céramiques obtenus, comme décrit ci-dessus, sur la base d'une ou plusieurs des méthodes suivantes: analyse élémentaire, mesure de la masse volumique, diffraction des rayons X, microscopie électronique de transmission, microscopie en lumière polarisée et détermination des propriétés mécaniques.

L'invention est illustrée par les exemples suivants.

Exemple 1:

A un mélange agité contenant 130 ml de nitrate de calcium 1,63N (0,212 mol) et 125 ml d'ammoniaque concentrée, on ajoute goutte à goutte, en 20 mn environ, un mélange contenant 16,75 g (0,127 mol) de phosphate acide de diammonium, 400 ml d'eau distillée et 150 ml d'ammoniaque concentrée. On fait bouillir 10 mn la suspension résultante, on la refroidit au bain de glace et on la filtre. On essore le gâteau de filtration à l'aide d'un tampon de caoutchouc, puis on le sèche pendant une nuit à 95°C. On chauffe un échantillon du gâteau résultant, qui est dur, poreux et cassant, dans un four électrique, pendant 115 mn, jusqu'à une température finale de 1230°C, puis on le refroidit à la température ambiante pour obtenir un produit céramique translucide qui est résistant, dur et blanc.

Les analyses élémentaires normales du produit céramique final et aussi de l'hydroxylapatite séchée avant frittage ont donné les résultats suivants rapportés à $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$:

Analyse	Calculé	Hydroxylapatite séchée et non frittée	Céramique
Ca	39,89%	37,4%	39,6%
P	18,5%	17,5%	18,9%
H ₂ O	0%	1%	—
Ca/P	1,667	1,65	1,62

L'examen d'une coupe mince de la céramique par microscopie en lumière polarisée avec des grossissements de 130 et de 352 a révélé que le matériau était pratiquement dépourvu de whitlockite. L'absence de biréfringence et de caractères structurels discernables, tels que la forme, l'orientation, les limites, etc., des cristallites, a révélé qu'il s'agissait d'une structure microcristalline. Une comparaison avec les micrographies optiques d'une coupe mince de la tablette comprimée et frittée, dont ont rendu compte Monroe *et al.* (*supra*), a montré que les deux matériaux étaient structurellement dissemblables.

On a procédé à des mesures de diffraction des rayons X de manière classique. On a calculé les distances entre les plans et on a constaté qu'elles étaient virtuellement identiques aux valeurs données pour l'hydroxylapatite par Donnay *et al.*, «Crystal Data», ACA Monogram N° 5668 (1963). L'examen aux rayons X a, en outre, révélé que le matériau ne contenait pas plus d'environ 2 à 3% de whitlockite, sensibilité de concentration minimale du diffractomètre.

Exemple 2:

On ajuste à pH 11-12, avec environ 750 ml d'ammoniaque concentrée, une solution contenant 79,2 g (0,60 mol) de phosphate acide de diammonium dans 1500 ml d'eau distillée. On ajoute encore de l'eau distillée pour dissoudre le phosphate d'ammonium précipité, ce qui donne un volume total d'eau de 3200 ml. S'il y a lieu, on ajuste de nouveau le pH à 11-12. On ajoute goutte à goutte cette solution, en 30 à 40 mn, à une solution énergiquement agitée, contenant 1 mol de nitrate de calcium dans 900 ml d'eau distillée préalablement ajustée à pH 12 avec environ 30 ml d'ammoniaque concentrée, puis on dilue à un volume de 1800 ml

avec de l'eau distillée. Une fois l'addition terminée, on agite la suspension gélatineuse résultante pendant encore 10 mn, puis on la fait bouillir 10 mn, on cesse de la chauffer, on la recouvre et on la laisse reposer 15 à 20 h à la température ambiante. On fait décanter le liquide surnageant et on centrifuge la suspension restante à 2000 t/mn pendant 10 mn. On remet en suspension le dépôt résultant dans 800 ml d'eau distillée et on centrifuge de nouveau à 2000 t/mn pendant 10 mn. On ajoute aux solides résiduels une quantité suffisante d'eau distillée pour avoir un volume total de 900 ml. En agitant énergiquement, on obtient une suspension homogène, essentiellement dépourvue de gros fragments ou d'agrégats. On verse la totalité de la suspension dans un entonnoir de Büchner en une seule fois, et on la filtre en appliquant un léger vide. Quand le gâteau de filtration commence à se fissurer, on applique un tampon de caoutchouc et on augmente le vide. Au bout de 1 h, on retire le tampon et on transfère le gâteau de filtration intact et sans fissure sur une surface plate, et on le sèche 15 h à 90-95°C, pour obtenir 90 à 100 g de morceaux cassants, poreux et blancs d'hydroxylapatite. On place des fragments de 1 à 4 cm² et exempts de fissures et de craquelures dans un four électrique, et on porte la température à 1200°C en 100 mn, temps au bout duquel on laisse le four et son contenu revenir à la température ambiante. On obtient des morceaux de matériau céramique dur, dense, non poreux, blanc et translucide.

Analyse	Calculé	Hydroxylapatite séchée et non frittée	Céramique
Ca	39,89%	36,5; 36,8%	31,7; 38,0%
P	18,5%	21,7%	22,8; 19,0; 18,8
Ca/P	1,667	1,30; 1,31	1,08; 1,55; 1,5

Après avoir procédé aux analyses précédentes, on s'est aperçu que la technique d'analyse utilisée ne permettait pas la dissolution complète des échantillons et que les résultats étaient donc imprécis et très variables. Nonobstant les résultats analytiques ci-dessus, l'homogénéité substantielle de cet échantillon a été confirmée par les résultats suivants de la microscopie électronique. D'ailleurs, le produit de l'exemple 3, qui a été préparé par un procédé essentiellement identique à celui de l'exemple 2, avait bien les valeurs analytiques attendues, et on a, en outre, vérifié, par diffraction des rayons X et microscopie électronique, qu'il s'agissait bien d'hydroxylapatite homogène.

On a préparé des échantillons identiques en deux étapes, en protégeant avec du chrome une reproduction au collodion de la surface de l'échantillon, puis en revêtant cette surface de carbone. L'examen des échantillons identiques par microscopie électronique de transmission a révélé une granulométrie assez uniforme sans apparence de pores ou de précipité de seconde phase soit dans les intervalles entre les grains, soit dans les grains eux-mêmes, dans la limite de 0,5% environ, sensibilité de concentration minimale du microscope électronique. On a ensuite poli à un grain de 600, avec du papier au carbure de silicium, un échantillon de la céramique, puis on l'a poli à la pâte de diamant de 3 µm sur une meule métallographique recouverte d'une fine toile de Nylon. On a ensuite décapé l'échantillon à l'acide fluorhydrique à 4%, pendant 30 s. On a ensuite préparé des reproductions de la surface polie et décapée, puis on les a observées au microscope électronique. De nouveau, on n'a pas observé de secondes phases dans les intervalles entre les grains, mais il semblait y avoir quelques petites particules de seconde phase dans la masse des grains.

On a déterminé, par des méthodes classiques, la résistance à la compression et le module d'élasticité, et on les a trouvés égaux respectivement à 3952 + 1171 kg/cm² et 4,4 × 10⁵ kg/cm².

On a déterminé la résistance à la traction par l'essai normalisé de flexion en trois points, et on l'a trouvée égale à $675 + 232 \text{ kg/cm}^2$.

On a constaté que le coefficient de dilatation thermique était linéaire entre 25 et 225°C, et avait une valeur de $11 \times 10^{-6}/^\circ\text{C} \pm 10\%$.

On a trouvé une dureté de 480 par le procédé normalisé de Knoop. On a obtenu la même valeur pour toutes les directions de la force appliquée, ce qui révèle que le matériau est isotrope.

On a déterminé qualitativement la porosité en plongeant le matériau d'essai dans un colorant de fuchsine pendant 15 mn, en le lavant à l'eau, en le séchant, puis en examinant si le matériau d'essai portait des traces de colorant résiduel. On a exécuté cet essai simultanément sur la forme non poreuse de la céramique fournie par cette invention, une tablette comprimée et frittée d'hydroxylapatite, et sur une dent naturelle. La tablette comprimée et frittée présentait une rétention considérable du colorant, alors que la nouvelle céramique de la présente invention et la dent naturelle ne présentaient aucune rétention visible de colorant. Dans une autre méthode, on a plongé le matériau d'essai dans de l'ammoniaque 6 fois normale, pendant 15 mn, puis on l'a lavé à l'eau, on l'a séché et on l'a enveloppé dans du papier tournesol humide. Toute ammoniaque restant emprisonnée dans les pores superficiels fait virer au bleu le papier tournesol environnant. Quand on a exécuté cet essai simultanément sur la céramique de cette invention, une tablette comprimée et frittée d'hydroxylapatite, et sur une dent naturelle, le papier tournesol en contact avec la tablette comprimée et frittée a viré au bleu en indiquant la présence d'ammoniaque emprisonnée dans la tablette. On n'a pas observé de changement de couleur du papier tournesol en contact soit avec la nouvelle céramique de la présente invention, soit avec la dent naturelle.

Exemple 3 :

A. En suivant un mode opératoire similaire à celui qui est décrit dans l'exemple 2, mais en employant un sixième des quantités qui y sont utilisées, on a fait précipiter dans la solution aqueuse une quantité d'hydroxylapatite estimée à 50 g. Après centrifugation et décantation, on a remis le dépôt minéral résiduel en suspension dans une quantité d'eau suffisante pour obtenir un volume total de 1 l, et on l'a homogénéisé dans un mélangeur Waring pendant 2 mn.

B. On a mélangé dans un mélangeur Waring, pendant 3 mn, un mélange contenant 0,5 g de cellulose en poudre ($< 0,5 \mu$) dans 200 ml d'eau. On a alors ajouté une fraction de 100 ml de la suspension aqueuse homogène d'hydroxylapatite, et on a mélangé encore 5 mn le mélange résultant. On a alors filtré la suspension, et on a séché et fritté, selon l'exemple 2 le gâteau de filtration. Ce gâteau de filtration présentait, après séchage, très peu de craquelures et le produit céramique obtenu par frittage était légèrement poreux, selon l'essai au colorant de fuchsine qui est décrit plus haut.

C. On a mélangé 0,5 g de coton chirurgical déchiqueté dans 200 ml d'eau dans un mélangeur Waring pendant 45 mn ou bien jusqu'à obtenir une suspension presque homogène. On a alors ajouté une fraction de 100 ml de la suspension aqueuse homogène d'hydroxylapatite décrite dans l'exemple 3A et on a poursuivi le mélange pendant encore 15 mn. On a filtré la suspension résultante, puis on a séché et fritté, selon l'exemple 2, le gâteau de filtration. Le produit céramique est demeuré intact et était visiblement poreux.

Exemple 4 :

A. On a mélangé 5 g de collagène (tendon d'Achille de bovin) dans 300 ml d'eau, dans un mélangeur Waring pendant 5 mn. Le collagène a fixé de grandes quantités d'eau en formant une masse gélatineuse épaisse. Une petite quantité de collagène finement divisé (20-30 mg) est restée en suspension.

B. On a fait décanter la suspension du collagène finement divisé (250 ml) et on l'a brassée dans un mélangeur Waring pendant 5 mn avec une fraction de 100 ml de la suspension aqueuse homogène d'hydroxylapatite qui est décrite dans l'exemple 3A.

5 On a filtré le mélange résultant et on a séché et fritté le gâteau de filtration selon l'exemple 2. Le produit céramique est demeuré intact et était pratiquement non poreux.

C. On a mélangé environ 20% du collagène gélatineux épais dans un mélangeur Waring pendant 6 mn avec 150 ml de la suspension aqueuse homogène d'hydroxylapatite qui est décrite dans l'exemple 3A. On a filtré le mélange résultant et on a séché et fritté selon l'exemple 2 le gâteau de filtration. Ce gâteau séché, avant frittage, est demeuré intact et avait une résistance mécanique considérable. La céramique obtenue par frittage était dure, résistante et visiblement poreuse.

Exemple 5 :

On a laissé reposer dans du fluorure de sodium aqueux à 1% pendant 12 h des échantillons du produit céramique préparé selon l'exemple 2. On a ensuite exposé à de l'acide lactique à 10% ces matériaux, ainsi que des échantillons de céramique non traitée et de dents naturelles. Au bout de 3 j, la céramique traitée par le fluorure faisait apparaître une attaque par l'acide lactique sensiblement moindre que la céramique non traitée ou que l'émail des dents naturelles. Quand on l'a laissée reposer dans du fluorure de sodium aqueux à 1% pendant 3 j, la céramique n'était pas visiblement attaquée par l'acide lactique au bout de 3 j, et, au bout d'un mois, elle n'avait subi qu'une légère décomposition alors que les échantillons non traités s'étaient fortement décomposés.

Exemple 6 :

En suivant un mode opératoire similaire à celui qui est décrit dans l'exemple 2, mais en n'employant que un sixième des quantités qui y sont utilisées, on a fait précipiter dans la solution aqueuse une quantité d'hydroxylapatite estimée à 50 g. Après centrifugation, on a mis le dépôt minéral en suspension dans une quantité d'eau suffisante pour avoir un volume total de 500 ml. On a divisé cette suspension en 10 parties égales, que l'on a diluées chacune avec 50 ml d'eau et que l'on a traitées au fluorure d'ammonium de la façon suivante. Aux échantillons 1, 2, 3, 4 et 5, on a ajouté respectivement 0, 0,1, 0,5, 1,0 et 2,0 ml de fluorure d'ammonium aqueux contenant 0,00085 g d'ion fluorure par ml. On a traité les échantillons 6, 7 et 8 respectivement par 0,5, 1,0 et 45 10,0 ml de fluorure d'ammonium aqueux contenant 0,0085 g d'ion fluorure par ml. Aux échantillons 9 et 10, on a ajouté respectivement 2,0 et 4,0 ml de fluorure d'ammonium contenant 0,045 g d'ion fluorure par ml. On a ensuite secoué les suspensions sur un appareil rotatif pendant 1 1/2 h et on les a filtrées. On a essoré les gâteaux de filtration 15 mn à l'aide d'un tampon de caoutchouc, on les a séchés 2 j à 95°C, puis on les a chauffés dans un four électrique à une température de 1200°C. On a broyé les céramiques résultantes en poudres fines et on les a tamisées avec un tamis de maille N° 325 (US ASTM Standard). On a mélangé 55 80 mg de chacun des échantillons de poudre avec 80 ml de solution tampon de lactate de sodium de pH 4,1 (0,4M) à 23°C, et on les a secoués sur un appareil Burrell à effet de poignet. Au bout de 2, 9, 25 et 40 mn après le mélange, on a prélevé une fraction de 3 ml de chaque mélange d'échantillon, on a immédiatement filtré ces fractions pour éliminer l'échantillon non dissous, et on a déterminé par colorimétrie la quantité de céramique solubilisée. Les résultats sont donnés dans le tableau A. Aux fins de comparaison, on a laissé reposer 4 j dans 1 ml de fluorure de sodium à 5% une partie frittée de l'échantillon N° 1. On a séparé le solide, 65 on l'a lavé soigneusement à l'eau, on l'a séché, puis on lui a fait subir l'essai de dissolution décrit ci-dessus, en le désignant par échantillon 1A. Les résultats sont inclus dans le tableau A. On se rendra, bien entendu, compte que les conditions expérimentales

décrites ci-dessus ne reproduisent pas bien les conditions qui règnent *in vivo*, mais qu'on les a choisies de façon à permettre une solubilisation suffisante de l'échantillon en un temps raisonnable donnant des indications précises sur l'effet relatif de la concentration de l'ion fluorure. Ainsi, on s'attend que les vitesses de dissolution *in vivo* de l'hydroxylapatite céramique soient considérablement moindres que les vitesses observées ci-dessus dans le tampon puissant que constitue le lactate.

Tableau A:
Vitesses relatives de dissolution de l'hydroxylapatite céramique fluorurée

Echantillon N°	Teneur en fluorure (ppm)		% dissous			
	Ajoutée	Trouvée	2 mn	9 mn	25 mn	40 mn
1	0	—	9,2	18,5	32,0	39,7
2	17	19	9,2	18,8	29,3	39,0
3	85	190 ^a	8,9	17,6	30,0	38,3
4	170	190	10,3	18,3	30,5	37,5
5	340	216	9,9	18,1	29,7	35,2
6	850	226	8,8	17,1	27,7	33,0
7	1700	470	7,9	18,1	25,7	29,8
8	17000	1460	6,7	12,1	19,7	23,3
9	18000	1700	6,3	11,5	19,7	23,3
10	36000	2307	5,9	11,3	17,6	21,0
1A	—	—	3,7	7,1	13,7	18,7

^a Essai apparemment incorrect.

Exemple 7:

On a rainé de gros morceaux de gâteau de filtration séché épais d'environ 3-4 mm, préparé selon l'exemple 2 et ayant un rapport Ca/P de 1,64 à 1,66, et on les a divisés en plaques rectangulaires longues environ de 14 à 15 mm et larges de 7 à 8 mm, et on a percé un petit trou dans l'une des extrémités de chaque plaque. On a ensuite fritté selon l'exemple 2 un millier de ces plaques et on les a polies très soigneusement en utilisant des techniques normales de meulage lapidaire. Les corps céramiques résultants, dont la masse volumique était de 3,12 à 3,14 g/cm³, étaient sous la forme de plaques rectangulaires longues d'approximativement 10 à 11 mm, larges d'approximativement 4 à 5 mm, et épaisses d'approximativement 2 à 3 mm, et présentant à l'une de leurs extrémités un trou dans lequel on a fait passer une certaine longueur de fil métallique. On a utilisé ces plaques, que l'on pouvait ainsi suspendre à la profondeur voulue dans un tube à essai, comme surfaces d'essai pour l'évaluation des agents inhibiteurs de la plaque dentaire, comme décrit plus haut.

Les céramiques en forme macroscopique obtenues selon les exemples 1, 2, 4B et 5 à 7 sont des corps céramiques résistants, durs, denses, blancs et translucides, comprenant de l'hydroxylapatite polycristalline isotrope et sensiblement pure, qui est dépourvue de pores, et dont la résistance à la compression est comprise approximativement entre 2500 et 8800 kg/cm², dont la résistance à la traction est comprise approximativement entre 200 et 2000 kg/cm², dont le coefficient de dilatation thermique linéaire est compris approximativement entre 10 et 12 ppm par degré Celsius, dont la dureté Knoop est comprise approximativement entre 470 et 500 et dont le module d'élasticité est approximativement égal à 4×10^5 kg/cm², et qui se caractérise par un clivage le long de plans incurvés lisses, et par l'absence de biréfringence en lumière polarisée.

Les céramiques en forme macroscopiques obtenues selon les exemples 3 et 4, bien que formées par le même matériau obtenu selon les exemples 1, 2, 4B et 5 à 7, présentent des espaces vides ou des pores dont le nombre et la dimension varient. Il sera, bien entendu, évident que l'introduction de pores dans lesdits objets provoque une modification de leurs propriétés physiques, par exemple une réduction de leur résistance à la compression, de leur résistance à la traction, de leur élasticité et de leur dureté.

10 Exemple 8:

On a préparé de la façon suivante une composition convenable comme ciment dentaire et agent d'obturation dentaire:

A. A une solution contenant 20 mg du produit de condensation de la N-phénylglycine et du méthacrylate de glycidyle (décrit dans le brevet EUA N° 3200142 et désigné ici par le sigle NPG-GMA) dans 7 ml d'éthanol, on a ajouté 2,0 g d'hydroxylapatite céramique en poudre. Après avoir fait tourbillonner la solution pendant 5 mn, on a fait évaporer l'éthanol sous vide à la température ambiante et on a séché le solide résiduel pendant 2 h sous

20 1 mm de Hg.

B. On a mélangé un échantillon de 80 mg du matériau ci-dessus avec 0,4 mg de peroxyde de benzoyle et 30 mg d'un mélange 1:2 de méthacrylate d'hydroxyéthyle et du produit de la réaction du bisphénol A et du méthacrylate de glycidyle décrit dans le brevet EUA N° 3066112 et désigné dans la technique par l'abréviation Bis-GMA. On a placé le mélange résultant dans un moule cylindrique en acier dans lequel il s'est durci en 3 à 5 mn. On a déterminé la résistance à la compression de quatre bouchons cylindriques ainsi préparés. La valeur moyenne était de

30 1705 kg/cm².

Exemple 9:

On a mélangé soigneusement un mélange comprenant 60 parties d'hydroxylapatite céramique en poudre, 13 parties de méthacrylate d'hydroxyéthyle, 27 parties du produit de la condensation du bisphénol A et du méthacrylate de glycidyle, 0,3 partie de N,N-bis-(2-hydroxyéthyl)-p-toluidine, et 0,8 partie de peroxyde de benzoyle, pour obtenir une formule fluide utile comme alvéole dentaire et comme agent d'obturation des fissures. On a versé ce

40 mélange dans un moule cylindrique en acier, dans lequel il s'est durci en 3 mn environ. On a déterminé la résistance à la compression de 7 bouchons cylindriques ainsi préparés. La valeur moyenne était de 1430 kg/cm².

45 Exemple 10:

On donne ci-après un exemple de formule utilisable comme matériau d'obturation dentaire.

A 5 ml de 2-propanol, on ajoute 0,5 g d'hydroxylapatite céramique en poudre. On fait ensuite évaporer le 2-propanol sous vide à température ambiante, afin d'éliminer de la surface de la céramique toute eau d'hydratation. A 120 mg de l'hydroxylapatite en poudre ainsi traitée, on ajoute 0,3 mg de peroxyde de benzoyle puis 40 mg d'un mélange comprenant le produit de la condensation du bisphénol A et du méthacrylate de glycidyle, du diméthacrylate de triéthylène glycol, et de la N,N-bis-(2-hydroxyéthyl)-p-toluidine, mélange qui est vendu par la société Lee Pharmaceuticals sous la marque déposée Epoxylite HL-72. Avec une spatule, on met ce mélange sous la forme d'une pâte lisse et on le place dans des moules cylindriques en acier dans lesquels on la laisse

60 reposer 4 h. On retire les bouchons cylindriques des moules et on essaie 3 échantillons, et on constate que leur résistance moyenne à la compression est de 1560 kg/cm².

Exemple 11:

65 A une solution contenant 30 mg du produit de la condensation de la N-phénylglycine et du méthacrylate de glycidyle dans 7 ml d'éthanol, on ajoute, en faisant tourbillonner, un gramme d'hydroxylapatite céramique en poudre. On fait évaporer l'éthanol

sous vide à la température ambiante. A un mélange contenant 180 mg d'hydroxylapatite céramique en poudre ainsi traitée et 3,0 mg de peroxyde de benzoyle, on ajoute 74 mg d'un mélange contenant 60 parties du produit de la condensation du bisphé-
 nol A et du méthacrylate de glycidyle et 40 parties de diméthacry-
 late de triéthylène glycol et, à l'aide d'une spatule, on met l'agrégat
 résultant sous la forme d'une pâte lisse que l'on place dans des
 moules cylindriques en acier où on la laisse reposer 3 h. On retire
 les bouchons cylindriques des moules et on essaie 4 échantillons et
 on constate que leur résistance moyenne à la compression est de
 1560 kg/cm².

Exemple 12:

On prépare une composition convenable comme ciment
 dentaire et orthodontique ou comme agent temporaire d'obturation
 dentaire, en mélangeant ensemble 100 mg d'hydroxylapatite
 céramique en poudre, 300 mg d'oxyde de zinc et 300 mg d'acide
 polyacrylique aqueux à 40%. On place le mélange résultant dans
 des moules cylindriques en acier dans lesquels il se durcit en 3 à
 5 mn environ. On retire les bouchons cylindriques des moules et
 on essaie 4 échantillons et on constate que leur résistance
 moyenne à la compression est de 868 kg/cm². Pour 5 autres
 échantillons, on trouve une résistance moyenne à la traction
 diamétrale de 114 kg/cm². L'acide polyacrylique aqueux à 40% et
 l'oxyde de zinc ont été obtenus respectivement sous la forme des
 composants liquide et solide d'un ciment de polycarboxylate
 commercial vendu par la société ESPE GmbH, RFA, sous la
 marque déposée Durelon.

Exemple 13:

On prépare une composition convenable comme ciment
 dentaire et comme agent d'obturation dentaire en mélangeant
 ensemble 6 parties en poids d'acide polyacrylique aqueux à 40%
 avec un mélange contenant 6 parties en poids d'hydroxylapatite
 céramique en poudre et 4 parties en poids d'oxyde de zinc. La
 composition résultante a un temps de prise de 5 à 10 mn environ.
 L'acide polyacrylique aqueux à 40% et l'oxyde de zinc ont été
 obtenus respectivement sous la forme des composants liquide et
 solide d'un ciment de polycarboxylate commercial vendu par la
 société ESPE GmbH, RFA, sous la marque déposée Durelon.

Exemple 14

On donne ci-dessous un exemple de composition d'obturation
 dentaire:

Ingrédient	Pourcentage en poids
Résine de polyester modifiée par du styrène (Glidpol G-136 de la société Glidden)	29,2
Peroxyde de benzoyle	0,7
Styrène	0,6
Méthacryloxypropyltriméthoxysilane	1,5
Hydroxylapatite céramique	68,0

Exemple 15

On donne ci-dessous un exemple de composition convenable
 comme ciment dentaire, revêtement d'alvéole dentaire et couverture
 de pulpe dentaire:

Ingrédient	Pourcentage en poids
Résine époxy (ERL 2774 de la société Union Carbide)	67
N-3-oxo-1,1-diméthylbutylacrylamide	23
Hydroxylapatite céramique	10

Exemple 16:

On donne ci-dessous un exemple de composition convenable
 pour la fabrication d'une dent artificielle ou d'un dentier artificiel.

On brasse un mélange contenant 60 parties en poids d'hy-
 droxylapatite céramique ayant un grain d'environ 150 à 200 et
 40 parties en poids de polyméthacrylate de méthyle en poudre,
 avec environ 15 parties en poids de méthacrylate de méthyle
 monomère liquide, et on laisse reposer le mélange résultant dans
 un récipient scellé à la température ambiante jusqu'à ce que le
 matériau n'adhère plus aux parois du récipient et ait une consis-
 tance plastique non collante. On tasse alors ce matériau dans un
 moule approprié et on plonge le moule et son contenu dans de
 l'eau que l'on porte à ébullition en 1 h environ et que l'on main-
 tient à cette température pendant 30 mn. On laisse ensuite le
 moule se refroidir à l'air pendant 15 mn environ et on le refroidit
 finalement dans de l'eau du robinet froide.

La biocompatibilité de la nouvelle forme céramique d'hy-
 droxylapatite fournie par la présente invention a été confirmée par
 des études d'implantation dans lesquelles on a constaté qu'aucune
 réaction inflammatoire n'était suscitée lorsque des paillettes de la
 céramique préparée selon le procédé de l'exemple 1 étaient
 implantées par voie intrapéritonéale dans des rats ou étaient
 insérées par voie sous-cutanée dans le dos de lapins, et qu'aucune
 résorption de la céramique n'était observable au bout de 28 j.

On a implanté chirurgicalement dans le fémur de chiens des
 pastilles d'hydroxylapatite céramique préparée par un procédé
 analogue à celui qui est décrit dans l'exemple 3. On a contrôlé les
 implants *in vivo* par examen périodique aux rayons X. Au bout de
 un et six mois respectivement, on a sacrifié les animaux et on a
 retiré les fémurs contenant les implants. On a sectionné les fémurs
 au lieu d'implantation et on les a examinés par microscopie
 optique et microscopie électronique. Aussi bien les implants d'un
 mois que ceux de six mois se caractérisaient par une cicatrisation
 normale, une forte fixation d'os neuf sur la surface d'un implant
 sans tissus fibreux intermédiaires, aucune inflammation visible ou
 réaction visible aux corps étrangers et aucune résorption du
 matériau implanté.