

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 80 14509

(54) Nouveau matériau fritté, sa préparation et son application à la réalisation de prothèse osseuse.

(51) Classification internationale (Int. Cl. ³). C 01 B 25/455; A 61 F 1/00; C 01 B 25/32; C 04 B 35/02.

(22) Date de dépôt..... 30 juin 1980.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — « Listes » n° 53 du 31-12-1981.

(71) Déposant : Etablissement public dit : CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
(CNRS), résidant en France.

(72) Invention de : Jean Auguste Loriers et Rudolf Heindl.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Michel Nony, conseil en brevets d'invention,
29, rue Cambacérès, 75008 Paris.

La présente invention a pour objet un nouveau matériau fritté, sa préparation et son application à la réalisation de prothèses osseuses.

La reconstruction ou la restauration des tissus osseux endommagés fait l'objet de nombreuses recherches. Deux types de solution ont été envisagés. La première solution est le remplacement du tissu endommagé par une prothèse. La seconde solution est la reconstruction d'un tissu osseux grâce à la mise en place d'un implant biocompatible.

On a déjà proposé la mise en place d'implants réalisés en divers matériaux tels que les plastiques, les métaux et les céramiques.

Le nylon présente l'inconvénient de se dissoudre rapidement dans les tissus vivants.

Le méthacrylate de méthyle et certains polymères à base de silicones ne présentent pas cet inconvénient mais leur fixation au tissu osseux est fragile.

Les divers métaux et alliages métalliques préconisés possèdent à leur surface des films homogènes résultant de l'oxydation passive, ce qui favorise leur compatibilité avec le tissu vivant. Cependant la fixation à l'os nouvellement formé demeure aléatoire à plus ou moins long terme.

L'utilisation de matériaux frittés de phosphate de calcium, d'alumine et d'aluminate de calcium a été largement étudiée car ces matériaux ne sont pas toxiques et sont bien acceptés par le tissu vivant. Cependant le phosphate de calcium et l'aluminate de calcium se dissolvent, cette dissolution étant rapide dans le cas du phosphate de calcium. Seule l'alumine reste stable dans les tissus vivants et l'utilisation d'implant d'alumine a été préconisée. Toutefois la fixation de ce matériau à l'os nouvellement formé est médiocre. En outre ces matériaux n'ont ni les propriétés de résistance mécanique ni les capacités de déformation élastique des os naturels.

On utilise également les métaux et céramiques poreux en vue de permettre la croissance de l'os néoformé dans les pores et d'améliorer ainsi la fixation de l'implant. Pour qu'une croissance du tissu osseux à l'intérieur des pores se produise il faut que la dimension des pores soit d'au moins 100 microns.

Toutefois des recherches récentes ont montré que le tissu osseux pénétrant dans l'implant a une courte durée de vie

et qu'ultérieurement un phénomène de rejet se produit. On suppose que le tissu osseux ne peut pas alors être convenablement nourri. Cela est vrai pour les implants de céramique. Pour obtenir une croissance facile et une nourriture suffisante du tissu osseux
5 formé dans le matériau implanté, il faut que les pores aient dans certains cas un diamètre allant jusqu'à 1mm.

Jusqu'à présent les problèmes de diffusion n'ont pas fait l'objet d'une attention suffisante. Dans le cas d'un implant de céramique ayant une composition chimique distincte de celle de
10 l'os environnant, une diffusion de cations se produira. Cela entraîne à terme un empoisonnement de l'os environnant par des cations étrangers et un phénomène de rejet interviendra plus ou moins rapidement. Le tissu osseux ayant poussé à l'intérieur des pores de la céramique sera tout spécialement sujet à empoisonne-
15 ment en raison de son faible volume.

Ainsi ni les matériaux métalliques ni les matériaux céramiques ne sont susceptibles de constituer des matériaux d'implantation satisfaisants.

On a récemment proposé un nouveau matériau d'implanta-
20 tion constitué par de l'hydroxy-apatite frittée polycristalline non poreuse. Ce matériau est bien toléré et n'est pas biodégradable. Cependant sa résistance mécanique est trop faible pour permettre son utilisation dans tous les cas.

La présente invention a pour objet un nouveau matériau
25 utilisable pour réaliser des implants prothétiques, qui allie à une bonne résistance mécanique une très bonne compatibilité avec le tissu osseux néoformé et une liaison solide avec ce dernier.

Ce matériau est un matériau fritté, caractérisé par le fait qu'il est constitué essentiellement de fluoroapatite de
30 calcium ou de strontium, qu'il a une structure cristalline, sans phase étrangère détectable aux rayons X, que sa porosité peut varier de 0 à 60% environ, qu'il a une texture régulière, qu'il est exempt de contrainte interne et qu'il possède une résistance à la compression de 5000 - 15000 kg/cm², une résistance à la
35 flexion de 1000 - 2500 kg/cm² et un module d'élasticité de 2.10^5 - 6.10^5 kg/cm².

Selon des modes de réalisation particuliers, la porosité est par exemple de 40% environ.

Il convient de noter que l'absence de phase étrangère
40 détectable aux rayons X n'exclut pas la présence d'impuretés en

faibles quantités, l'important étant que la structure cristalline reste inchangée. Par exemple le matériau de l'invention peut contenir jusqu'à 0,5% environ d'ions alcalins, par rapport aux ions calcium et/ou strontium.

5 En outre, le matériau de l'invention peut contenir, dans une proportion pouvant aller jusqu'à 50% en moles, une substance ayant la même structure cristalline que la fluoroapatite, notamment une hydroxyapatite. On obtient des solutions solides de ces substances dans la fluoroapatite.

10 L'invention a également pour objet un procédé de préparation de ce matériau.

Ce procédé est principalement caractérisé par le fait que l'on soumet, en lui donnant une forme appropriée, une masse de poudre de fluoroapatite de calcium ou de strontium ayant une
15 dimension de particules variant de 0,5 à 20 microns, à une pression isostatique de 5 à 50 kilobars environ à température de 0 - 200°C, et qu'ensuite l'on chauffe le matériau obtenu à une température de 800 - 1300°C environ pendant 30 minutes à 12 heures environ.

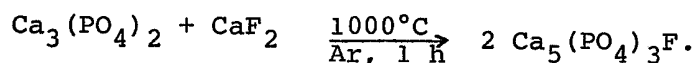
20 Selon des modes d'exécution particuliers de ce procédé:

- les particules de la fluoroapatite de départ ont une dimension uniforme d'environ 0,5 - 5 microns; de préférence la dimension des particules ne dépasse pas 3 microns environ, la distribution étant centrée sur 1 micron environ;

25 - la température de chauffage est de 1000-1100°C environ ; lorsqu'on chauffe à température supérieure à 1100°C environ, il convient d'opérer sous atmosphère inerte, par exemple d'argon.

30 La pression à laquelle on soumet la poudre dépend de la porosité que l'on souhaite obtenir. Pour une pression de 50 kilobars, la porosité sera nulle ou très voisine de zéro.

Le produit de départ utilisé dans le procédé de l'invention peut être préparé selon la réaction connue suivante:



35 On prépare de façon analogue la fluoroapatite de strontium.

La résistance mécanique du matériau obtenu par le présent procédé dépend de sa texture, de son uniformité, et de la porosité. Pour obtenir de bonnes propriétés mécaniques,
40

il convient de rechercher une distribution de petits grains de grosseur uniforme (5-6 microns environ).

Pour appliquer une pression isostatique on peut par exemple introduire la poudre dans une enceinte élastique sensible
5 à la pression, de forme appropriée, et après avoir de préférence évacué l'air, introduire l'enceinte fermée dans un liquide auquel on applique la pression désirée.

L'invention a également pour objet des implants ou des prothèses osseuses, caractérisées par le fait qu'elles sont
10 constituées par le matériau défini ci-dessus, mis sous la forme désirée.

Les implants ou prothèses de l'invention sont notamment des pièces de comblement de perte de substances osseuses, dont les formes et dimensions définitives sont éventuellement ajustées
15 par meulage pendant le temps opératoire afin de les adapter au comblement particulier à effectuer. Les pertes de substances osseuses proviennent notamment de traumatismes ou des excisions qu'entraîne la résection de certaines tumeurs.

Les pièces selon l'invention peuvent également être
20 des vis ou clous qui peuvent être utilisés notamment pour la fixation des implants ou prothèses de l'invention et par exemple pour la fixation des pièces de comblement définies ci-dessus lorsque la forme du comblement ne permet pas de réaliser un ancrage de la pièce de comblement. Ces vis ou clous peuvent être
25 aussi être utilisés pour la fixation l'un contre l'autre des bords de la fracture lorsque la forme de celle-ci s'y prête.

Les implants ou pièces de prothèses de l'invention peuvent également être des pièces de remplacement destinées à remplacer des résections complètes d'un tronçon diaphysaire d'os
30 long. Généralement on cherche à adapter par meulage la forme de la pièce de remplacement à celle des berges, toutefois, la forme desdites berges peut être modifiée de façon plus favorable à la pose de la pièce de remplacement, si nécessaire, selon les techniques opératoires usuelles.

35 Les pièces de prothèse de l'invention sont aussi des pièces de remplacement d'os plats, par exemple des prothèses de rotules.

Les pièces de prothèse de l'invention sont également des pièces de prothèse dentaire, et en particulier des prothèses
40 de dents et de racines dentaires destinées à être implantées dans

la mâchoire. En raison de la bonne adhésion du tissu osseux sur ces pièces de prothèse, les risques d'infiltration microbienne et de corrosion se trouvent écartés.

Lorsque l'implant est destiné à remplacer une perte de substance osseuse, il est nécessaire de le réaliser en un matériau poreux. Pour permettre la croissance et le maintien en vie des cellules osseuses, ce qui est nécessaire pour obtenir un bon accrochage de l'implant, il faut que les diamètres des pores soient assez élevés, au moins 50 microns et de préférence plus de 100 microns. On peut réaliser des microtrous de dimension désirée sur les implants de l'invention selon toute méthode connue, par exemple à l'aide de faisceaux laser.

Lorsque l'implant est destiné à remplacer par exemple un os plat tel que la rotule, on utilisera de préférence le matériau de l'invention sous forme non poreuse, car on ne cherche pas dans ce cas à obtenir un accrochage osseux.

Afin de faciliter la mise en place de la pièce de remplacement, celle-ci peut être façonnée per-opératoirement à la meule rotative afin de lui donner une forme appropriée.

On a découvert que les implants réalisés à l'aide du matériau à base de fluoroapatite de l'invention favorisent, mieux que l'hydroxyapatite, la croissance de l'os. Il en résulte une meilleure fixation de l'implant.

Il convient de noter que les pièces de prothèse de l'invention permettent l'utilisation, à titre de traitement complémentaire, de la technique de stimulation électrique de l'ostéogénèse, sans déformation du signal électrique.

La présente invention a également pour objet l'application des implants ou prothèses tels que définis ci-dessus au comblement ou au remplacement de perte de substances osseuses, de résections osseuses d'os plats, de dents ou de racines dentaires. Cette application peut être mise en oeuvre comme indiqué ci-dessus.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

EXEMPLE 1 : Préparation de fluoroapatite frittée.

Le produit de départ est constitué par une poudre de fluoroapatite.

Cette poudre a une dimension moyenne de particules égale à 1 micron.

La poudre est introduite dans un doigt de latex. On évacue l'air par aspiration, on ferme le doigt et on le dispose dans un bain d'huile. On applique ensuite à ce bain une pression de 1500 kg/cm² pendant un temps de quelques minutes.

5 Le matériau ainsi pressé est ensuite chauffé à 1100°C pendant une heure sous argon, dans une nacelle d'alumine.

Le matériau ainsi obtenu présente les propriétés suivantes:

Porosité : 40%

10 Résistance mécanique :

- Résistance à la compression 12400 kg/cm²

- Résistance à la flexion 2315 kg/cm²

- Module d'élasticité 48,5. 10⁴ kg/cm²

EXEMPLE 2 : Exemple d'implantation.

15 40 jeunes cochons d'Inde pesant environ 150g chacun sont anesthésiés à l'éther. Leurs pattes sont rasées et lavées avec une solution d'alcool iodé. On applique en outre un anesthésique local sur la surface opérée. On opère les deux pattes arrières de chaque animal, une pour l'expérience et une comme
20 témoin. On fait une incision de 2 cm de long au-dessus du tibia et après avoir mis l'os à découvert on perce un trou ayant un diamètre de 2,5 mm dans l'os, jusqu'à la moelle, en utilisant une fraise dentaire n°3.

On insère dans le trou une pièce cylindrique stérile
25 réalisée avec le matériau de l'invention puis on suture le muscle et la peau avec du CAT-GUT chromique.

Pour l'autre patte, on perce le trou mais on n'introduit pas de pièce de remplacement.

Une autre pièce de fluoroapatite frittée ayant un
30 diamètre de 2,5mm et une épaisseur de 1mm est implantée dans le tissu mou du dos.

Ces interventions sont effectuées dans des conditions rigoureusement aseptiques.

Les animaux sont sacrifiés après 3, 7, 10, 14, 21, 28,
35 35 et 63 jours. Les tibias avec et sans implant et avec le tissu environnant sont prélevés, fixés en solution neutre tamponnés de formaline (10%) et décalcifiés par l'acide formique. Les os sont ensuite préparés pour examen histologique après inclusion dans la paraffine et troncement.

40 Les sections histologiques d'épaisseur 6 microns sont

ensuite colorées par l'hématoxyline et l'éosine.

Les préparations sont observées au microscope optique et sont photographiées.

Les résultats sont les suivants:

- 5 3 jours : on observe une organisation du caillot sanguin. Les fibrines et le fibroblaste sont disposés concentriquement autour de l'implant (I). On trouve seulement quelques cellules polymorphes nucléaires (P.M.N). Les témoins (T) ont une organisation du caillot sanguin normale.
- 10 7 jours : une nouvelle formation d'os périostal plus prononcée que chez les témoins est observée au site d'implantation I. Le site I est entouré de tissu connectif riche en fibroblastes qui sont disposés en capsule. Les cellules semblent être en contact intime avec I et s'adapter à toutes ces irrégularités. On observe quelques cellules étrangères géantes distantes de I. Certaines d'entre elles contiennent de très petites particules apparemment solides.
- 15 Chez les témoins on observe la formation d'un nouvel os à la périphérie de la lésion.
- 20 10 jours : quelques couches de cellules molles peuvent être distinguées entre l'implant et l'os nouveau. Par endroit une adhésion presque complète existe entre I et l'os néoformé. Quelques cellules géantes, distantes de l'implant, et ayant un gros noyau, sont toujours présentes. Quelques unes sont constituées de
- 25 globule. Un pigment brun est observé dans certaines de ces cellules.
- Chez les témoins une cicatrisation complète de la lésion est observée.
- 21 jours : la plus grande partie de la surface de I est
- 30 en contact étroit avec l'os nouveau et seules quelques localisations de cellules molles sont encore observées.
- Quelques couches de cellules de tissu connectif séparent I de la moelle. Le cortex est remodelé à sa forme antérieure.
- 35 Chez les témoins le processus de guérison est terminé.
- 28 jours : pas de différence histologique par rapport au 21ème jour. Quelques rares couches de cellules de tissu connectif entre I et la moelle persistent. Aucun changement chez les témoins.
- 40 35 jours : l'os néoformé est en contact intime avec I

et s'adapte à toutes ses irrégularités. Aux endroits où I est en contact avec la moelle une fine couche de fibrocytes persiste.

63 jours : aucun changement.

5 En ce qui concerne les implants insérés dans le tissu mou du dos: dans tous les cas un tissu connectif lâche entoure l'implant.

En conclusion, aucun processus inflammatoire n'a été observé pendant cette étude sauf celui qui dans les tout premiers jours correspondait à une réponse au traumatisme opératoire.

10 Le matériau d'implantation a été bien accepté par l'organisme. Une liaison solide avec l'os néoformé se produit. Le nouvel os est normalement calcifié. La fluoroapatite de calcium n'induit pas à terme une réaction de rejet.

R E V E N D I C A T I O N S

1. Matériau fritté, caractérisé par le fait qu'il est constitué essentiellement de fluoroapatite, de calcium ou de strontium, qu'il a une structure cristalline, sans phase étrangère détectable aux rayons X, que sa porosité peut varier de 0 à 60% environ, qu'il a une texture régulière, qu'il est exempt de contrainte interne et qu'il possède une résistance à la compression de 5000 - 15000 kg/cm², une résistance à la flexion de 1000 - 2500 kg/cm² et un module d'élasticité de $2.10^5 - 6.10^5$ kg/cm².
2. Matériau selon la revendication 1, caractérisé par le fait qu'il contient en outre une substance ayant la même structure cristalline que la fluoroapatite, telle qu'une hydroxyapatite.
3. Procédé de préparation d'un matériau selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisé par le fait que l'on soumet en lui donnant une forme appropriée, une masse de poudre de fluoroapatite de calcium ou de strontium ayant une dimension de particules variant de 0,5 à 20 microns, à une pression isostatique de 5 à 50 kilobars à température de 0 - 200°C, puis que l'on chauffe le matériau obtenu à une température de 800 - 1300°C pendant 30 minutes à 12 heures.
4. Procédé selon la revendication 3, caractérisé par le fait que les particules de la fluoroapatite de départ ont une dimension uniforme d'environ 0,5-5 microns.
5. Matériau fritté, caractérisé par le fait qu'il est obtenu selon le procédé de l'une quelconque des revendications 3 et 4.
6. Pièces de prothèse osseuse, caractérisées par le fait qu'elles sont constituées par le matériau défini dans l'une quelconque des revendications 1, 2 et 5, mis sous la forme désirée.
7. Application des pièces de prothèse de la revendication 6, au comblement ou au remplacement de pertes de substances osseuses, de résections osseuses, d'os plats, de dents, ou de racines dentaires.