

(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
7 septembre 2001 (07.09.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/64260 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :

A61L 27/46, 27/12

[FR/FR]; 3, rue Cerdagne, F-31130 Fonsegrives-Quint (FR). **GONCALVES, Stéphane** [FR/FR]; 44, allée de Barcelone, F-31000 Toulouse (FR). **RODRIGUEZ, Fernand** [FR/FR]; Bois des Dames, F-31320 Aureville (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR01/00563

(74) Mandataire : **CABINET BARRE LAFORGUE & ASSOCIÉS**; 95, rue des Amidonniers, F-31000 Toulouse (FR).

(22) Date de dépôt international :

27 février 2001 (27.02.2001)

(25) Langue de dépôt :

français

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

(26) Langue de publication :

français

(84) États désignés (*régional*) : brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

(30) Données relatives à la priorité :

00/02615 1 mars 2000 (01.03.2000) FR

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale
— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) : **CER-
AVIC** [FR/FR]; 11, place de la République, F-65500 Vic
en Bigorre (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : **LA-
COUT, Jean-Louis** [FR/FR]; 36, rue de la Colom-
bette, F-31000 Toulouse (FR). **FRECHE, Michèle**

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: METHOD FOR PREPARING A CALCIUM PHOSPHATE PASTY MATERIAL FOR INJECTION

(54) Titre : PROCEDE DE PREPARATION D'UN MATERIAU PATEUX PHOSPHOCALCIQUE INJECTABLE

(57) Abstract: The invention concerns a method for preparing a calcium phosphate pasty material for injection which after, setting, is designed to form an apatite material. Said method consists in: producing from water and calcium phosphates pasty mixture capable of developing, hardening and forming a hydroxyapatite. Said method is characterised in that it consists in adding to the calcic phosphates or to the pasty mixture before it is injected a methicone having relative to the mixture more than 0.30 wt. % and less than 10 wt. %. The resulting material can be injected, that is it can be transported in pasty form into a conduit under moderate pressure levels. Said material sets on the site of implantation and hardens to form an apatite biomaterial in a manner similar to known methicone-free calcium phosphate mixtures.

(57) Abrégé : L'invention concerne un procédé de préparation d'un matériau pâteux phosphocalcique injectable appelé, après durcissement, à former un matériau apatitique. Ce procédé, du type dans lequel on réalise à partir d'eau et de phosphates calciques un mélange pâteux apte à évoluer, durcir et former une hydroxyapatite, se caractérise en ce qu'on ajoute aux phosphates calciques ou au mélange pâteux avant son injection un méthicone en proportion pondérale par rapport au mélange supérieure à 0,30 % et inférieure à 10 %. Le matériau pâteux obtenu est injectable, c'est-à-dire qu'il peut être transporté sous forme pâteuse dans un conduit sous des pressions modérées. Ce matériau fait prise sur le site d'implantation et durcit pour former un biomatériau apatitique de façon similaire aux mélanges phosphocalciques connus ne contenant pas de méthicone.



WO 01/64260 A1

PROCEDE DE PREPARATION D'UN MATERIAU PATEUX PHOSPHOCALCIQUE INJECTABLE

5

L'invention concerne un procédé de préparation d'un matériau pâteux injectable à partir d'un mélange d'eau et de phosphates calciques, apte à évoluer, durcir et former une hydroxyapatite constituant un biomatériau utilisable en particulier en orthopédie ou art dentaire. Par matériau pâteux "injectable", on entend la faculté du matériau pâteux de circuler dans un conduit adapté à l'application envisagée sous une pression non destructive dudit matériau et compatible avec cette application et les équipements utilisés. Par "biomatériau", on entend dans la présente description le matériau solide obtenu après durcissement, ce matériau ayant des propriétés de biocompatibilité et étant destiné à remplacer ou traiter chez l'homme ou l'animal un organe ou une fonction.

15

Les hydroxyapatites phosphocalciques sont des matériaux bien connus de plus en plus utilisés dans le domaine chirurgical ou dentaire en raison de leurs propriétés de biocompatibilité et d'ostéoconduction. Elles peuvent être utilisées en art dentaire pour le comblement parodontal, la restauration des crêtes osseuses, le comblement des kystes ou alvéoles après extraction dentaire... et, en chirurgie osseuse pour le comblement de défaut osseux, le comblement interstitiel entre prothèse et os cortical, l'injection dans les corps vertébraux, le traitement de l'ostéoporose... Le biomatériau ainsi mis en place peut éventuellement contenir des substances actives qui, après durcissement in situ, sont lentement diffusées.

20

Ces biomatériaux apatitiques sont en particulier obtenus par durcissement d'un mélange pâteux préparé par gâchage d'un mélange de phosphates calciques avec de l'eau ; dans les applications précitées, la prise et le durcissement du mélange pâteux s'effectuent in situ sur le site d'application. Actuellement, les mélanges pâteux de ce type sont soit mis en place sur des sites ouverts où ils sont

25

appliqués manuellement ou à la spatule, soit poussés sur de très courtes distances sous forte pression sur des sites directement accessibles. Ces mélanges pâteux sont en effet inaptes à circuler sous pression modérée sur des distances supérieures à quelques centimètres en raison de leurs caractéristiques de viscosité.

5 Ce caractère non injectable limite le domaine d'application de ces matériaux à des interventions sur site directement accessible, qui ne représentent pas le cas général ou imposent une chirurgie ouverte, traumatisante et lourde.

La présente invention se propose de fournir un procédé de préparation d'un nouveau matériau pâteux phosphocalcique injectable, c'est-à-dire susceptible, avant son évolution, d'être amené à circuler sous des pressions modérées et sur des distances notables (quelques dizaines de centimètres), ledit matériau présentant des temps de prise et de durcissement similaires à ceux des matériaux phosphocalciques existants et conduisant, après durcissement, à un biomatériau apatitique de caractéristiques mécaniques comparables ou supérieures à celles des biomatériaux apatitiques obtenus à partir des mélanges existants.

Le procédé de préparation du matériau pâteux injectable visé par l'invention est du type dans lequel on réalise à partir d'eau et de phosphates calciques un mélange pâteux apte à évoluer, durcir et former une hydroxyapatite. Selon la présente invention, ce procédé est caractérisé en ce qu'on ajoute aux phosphates calciques ou au mélange pâteux avant injection, un méthicone en proportion pondérale par rapport au mélange supérieure à 0,3 % et inférieure à 10 %, et avantageusement sensiblement comprise entre 0,5 % et 1,4 %. Il convient de rappeler que le méthicone est un polysiloxane (de la famille des silicones) ayant une fonction CH_3 sur au moins une des liaisons du silicium de son motif.

25 Les expérimentations ont montré que le matériau pâteux ainsi obtenu est injectable et peut être transporté sous forme pâteuse dans des conduits de type cathéter, en particulier conduits souples, sous des pressions modérées (pression relative inférieure à 1 bar) qui sont compatibles avec les conditions d'intervention chirurgicale ou dentaire et les équipements utilisés. Ce matériau pâteux fait prise

même en milieu humide et durcit de façon similaire au mélange ne contenant pas de méthicone ; toutefois en l'absence de méthicone, le mélange est impossible à injecter comme cela est connu de l'homme du métier. Au surplus les essais ont permis de constater que l'addition de méthicone était susceptible de conduire à une
5 amélioration significative des caractéristiques mécaniques du biomatériau obtenu après durcissement.

Il faut souligner que d'une façon générale, les silicones sont des lubrifiants bien connus qui sont notamment utilisés pour revêtir des parois afin de permettre un meilleur glissement d'un solide ou d'un liquide le long de celles-ci.
10 Dans le cas présent, le méthicone est, au contraire, intimement mélangé au matériau pâteux et ses propriétés de lubrifiant de paroi n'expliquent pas la propriété d'injectabilité obtenue pour la pâte sans dégradation des caractéristiques mécaniques du matériau après durcissement, et même avec une amélioration de celles-ci. Comme on le verra dans les exemples, la lubrification de paroi améliore légèrement
15 la faculté de déplacement de la pâte sur quelques centimètres mais ne permet pas le transport sur quelques dizaines de centimètres sous des pressions modérées (notamment pression relative inférieure à 1 bar). La propriété d'injectabilité obtenue est difficile à expliquer à l'heure actuelle : il est probable qu'elle met en jeu un effet de glissement des particules, plaquettes et aiguilles qui se forment et évoluent au
20 cours de la prise, glissement interparticulaire conditionné par des modifications d'interfaces dues au méthicone ; il est à noter toutefois que l'amélioration des propriétés mécaniques obtenues pour le biomatériau après durcissement laisse à penser que le méthicone a également une action physico-chimique sur l'évolution du matériau et sa cristallisation en apatite.

25 De préférence, comme connu en soi, on réalise un mélange pâteux de phosphates calciques ayant un rapport atomique Ca/P compris entre 1,5 et 1,67. On obtient ainsi, après injection et durcissement, un biomatériau constitué par une phase pure d'hydroxyapatite dont la composition chimique est très voisine de celle de la partie minérale de l'os. En dehors de cette plage de rapport atomique, le

biomatériau obtenu est multiphasé (ce qui peut être recherché dans certaines applications).

Il est possible d'ajouter au matériau pâteux phosphocalcique conforme à l'invention des additifs, en particulier additifs connus destinés à accroître la régularité de prise de la pâte (bonne homogénéité, absence de grumeaux). Par exemple, un glycérophosphate soluble dans l'eau, notamment du glycérophosphate de sodium, de potassium, ou de calcium, peut être ajouté au mélange de sorte que le pourcentage pondéral de ce composé rapporté au mélange final soit inférieur à 10 %. Ce composé contribue à une amélioration de la régularité de prise et diminue légèrement la vitesse de prise. A noter que le méthicone participe déjà à améliorer grandement la régularité de prise de la pâte et son homogénéité de sorte que la quantité de glycérophosphates peut être inférieure à celle prévue pour des mélanges similaires ne contenant pas de méthicone. Il convient de souligner que le glycérophosphate dans ce type de réaction à froid n'est pas décomposé et ne participe pas en tant que réactif chimique à la réaction de formation de l'apatite ; les rapports atomiques Ca/P sont donc donnés dans tout le texte hors glycérophosphate.

De préférence on utilise un méthicone de viscosité sensiblement comprise entre 20 centistokes et 500 centistokes correspondant à une densité sensiblement comprise entre 0,90 et 0,98 (rapport de la masse volumique à celle de l'eau). Un diméthicone comportant deux groupements, CH_3 sur le silicium de son motif est avantageusement utilisé, en particulier un diméthicone cyclique.

Les conditions de mise en œuvre du procédé de l'invention peuvent avantageusement être celles définies dans la demande de brevet français n° 2 776 282. Selon un mode de mise en œuvre préféré, le mélange pâteux est en particulier réalisé à froid au moyen d'un ciment pulvérulent de phosphate tricalcique et phosphate tétracalcique, et d'une solution aqueuse contenant du calcium et du phosphate, le ciment pulvérulent et la solution aqueuse étant mélangés à température ambiante (c'est-à-dire entre environ 15°C et 30°C) ; les modalités de mise en œuvre sont de préférence les suivantes :

- préparation du ciment pulvérulent par mélange de poudres de phosphate tricalcique, de phosphate tétracalcique et de glycérophosphate,
- préparation d'une solution aqueuse d'acide phosphorique et de chaux,
- mélange de ladite solution aqueuse et dudit ciment pulvérulent de façon que le rapport pondéral global liquide/solide L/S soit compris entre 0,30 et 0,65, afin d'obtenir une pâte homogène de rapport atomique global Ca/P compris entre 1,50 et 1,67.

Cette mise en œuvre conduit à une bonne reproductibilité de la prise et du durcissement et à un biomatériau plus cohérent (homogénéité du produit, temps de prise constant, absence de délitement).

Dans ce mode de mise en œuvre, le méthicone est de préférence, préalablement solubilisé dans un solvant, puis la phase liquide ainsi obtenue est mélangée au ciment pulvérulent, et le solvant est ensuite amené à s'évaporer pour obtenir un ciment pulvérulent additivé de diméthicone.

En pratique, dans le domaine chirurgical ou dentaire, le matériau pâteux peut être fabriqué à partir d'un set mis à la disposition des praticiens, comprenant, dans deux conteneurs séparés, d'une part, une dose de ciment pulvérulent de phosphate tricalcique, phosphate tétracalcique et glycérophosphate, et de méthicone, d'autre part, une dose de solution aqueuse d'acide phosphorique et de chaux, le méthicone contenu dans la dose de ciment pulvérulent se présentant sous forme de poudre dans une proportion pondérale notamment comprise entre 0,3 % et 2 % (par rapport à ladite dose de ciment pulvérulent). Bien entendu les conteneurs contenant les dose de ciment et dose de solution sont stérilisés après scellement.

Au moment de l'intervention, le praticien ouvre les conteneurs, mélange la dose de ciment pulvérulent et la dose de solution aqueuse, homogénéise le mélange jusqu'à obtenir une pâte et, avant son évolution, injecte celle-ci dans un conduit vers le site d'implantation au moyen d'un matériel adapté (cathéter, pompe, seringue ...).

La dose de ciment et la dose de solution aqueuse sont avantageusement réalisées avec les conditions ci-dessous définies qui conduisent à un compromis particulièrement favorable du matériau pâteux injectable pour les applications médicales (composition de l'hydroxyapatite obtenue très proche de celle de la partie minérale de l'os et de la dent, temps de prise bien adapté à l'intervention
5 -de l'ordre de 30 minutes-, absence totale de délitement, bonnes propriétés mécaniques du biomatériau obtenu ...):

- rapport atomique Ca/P compris entre 1,60 et 1,64,
- proportion pondérale de glycérophosphate comprise entre 6 % et 9 %, 10
- proportion pondérale de méthicone comprise entre 0,5 % et 1,2 %, 10
- rapport pondéral global liquide/solide compris entre 0,40 et 0,50,

(les rapports et proportions sus-indiqués se référant au mélange pâteux final).

L'invention est illustrée, à titre non limitatif, par les exemples qui suivent, en référence aux dessins annexés, sur lesquels :

15 - la figure 1 est un schéma d'un dispositif permettant de mesurer une pression d'injection d'un mélange pâteux afin de définir son injectabilité,

- la figure 2 est une reproduction de diagrammes de diffraction infrarouge du produit obtenu à l'exemple 1 au cours de son évolution (50
20 minutes, 60 minutes, 24 heures après gâchage),

- la figure 3, obtenu à l'exemple 1, représente la courbe d'évolution de la résistance à la pénétration du produit en fonction du temps.

Pour évaluer l'injectabilité des mélanges pâteux préparés au cours des exemples, on utilise un système tel que représenté à la figure 1 permettant
25 d'exercer et de mesurer une pression d'injection. Ce système se compose d'un Té de dérivation 1, d'une seringue 2, d'un cathéter 3, d'un manomètre 4 et d'une seringue séparée 5 de mise en place de matériau pâteux dans le cathéter 3 (temporairement séparé du Té de dérivation).

Chaque série de tests est effectuée en utilisant des quantités de matériau pâteux identiques mais à des instants différents après la fin du gâchage (3 min, 6 min, 10 min, 14 min, etc...).

Chaque quantité de matériau est injectée sous forme d'une
5 colonne de 8 cm de matériau pâteux dans le cathéter 3 et on mesure pour chaque test la pression (dite pression d'injection) nécessaire pour déplacer cette colonne.

EXEMPLES

Exemple 1 : Préparation d'un matériau pâteux injectable Ca/P=1,634 ; L/S=0,43 ; glycérophosphate de sodium (NaGP)= 6,3 % ; méthicone V50 = 0,7 %.

10 Le diméthicone V50 utilisé dans les exemples 1,2 et 4 est un composé cyclique de densité égale à 0,92 et de viscosité égale à 50 centistokes.

a) On prépare un mélange de poudres par pesées exactes comprenant les constituants suivants :

- phosphate tétracalcique = 51,75 g,
- 15 - phosphate tricalcique α = 38,25 g,
- glycérophosphate de sodium = 9 g.

Le rapport atomique calcium/phosphore (Ca/P) de ce mélange, hors glycérophosphate de sodium, est égal à 1,77. Ce mélange est homogénéisé d'abord à l'aide d'un mortier puis au moyen d'un mélangeur de poudre.

20 On rajoute ensuite une solution de diméthicone (1g) préalablement solubilisée dans une petite quantité de cyclohexane (10 millilitres). Le tout est mélangé pendant une demi-heure au moyen d'un mélangeur de poudre. Cette phase solide est placée ensuite dans un cristalliseur pendant 72 heures afin de laisser évaporer le solvant

b) On prépare la solution aqueuse de phosphate et de calcium de la façon suivante :

25 On introduit 6,25 g d'acide phosphorique (masse volumique = $1,69\text{g/cm}^3$) dans une petite quantité d'eau distillée, puis on ajoute lentement 1,646 g d'hydroxyde de calcium. On complète la solution à 50 ml avec de l'eau distillée. on obtient une solution limpide, stable de rapport atomique Ca/P = 0,349.

c) On verse dans un petit mortier une quantité de 7,00 g du mélange de poudres. On ajoute ensuite une quantité de 3,01g de la solution en malaxant énergiquement au moyen d'un pilon ou d'une spatule. Le mélange est pâteux et homogène, le temps de gâchage reste fixe et égal à 2 minutes.

5 Le matériau pâteux préparé selon cette méthode présente un rapport atomique global Ca/P = 1,634 et un rapport L/S = 0,43.

Ce matériau est caractérisé en ce qui concerne son injectabilité et son évolution.

Mesure d'injectabilité :

10 Les mesures sont effectuées au moyen du dispositif de la figure 1. On constate que la pression d'injection reste sensiblement constante et faible (0,7 bar) pendant 11 minutes environ et que cette pression croit ensuite rapidement. Le matériau est donc injectable pendant un temps de 11 minutes (temps d'injectabilité) sans que ces caractéristiques d'injectabilité varient.

Evolution du matériau pâteux :

On prépare de la même façon que précédemment des quantités de matériau pâteux nécessaire aux tests et mesures suivants.

20 L'évolution du matériau pâteux d'un point de vue cristallographique peut être suivie par diffraction des rayons X. On observe la disparition progressive des phases initiales du mélange et la formation après 72 heures d'une phase apatitique cristallisée pure.

L'observation des spectres infrarouges met en évidence la présence du silicone. En effet, autour de 1260 cm^{-1} , il apparaît une bande due au silicone (figure 2).

Temps de prise :

25 On mesure tout au long de l'évolution du mélange les modifications de la plasticité en utilisant un pénétromètre : celui-ci mesure la résistance à la pénétration à la surface du matériau pâteux d'une pointe de 1 mm^2 . La courbe de la figure 3 donne la variation de cette résistance en fonction du temps. On

peut considérer qu'à une valeur voisine de 300g/mm^2 , le matériau a perdu toute malléabilité : il a totalement fait prise. Bien entendu, ensuite, il continue son durcissement.

Dans le cas du matériau décrit, la valeur de prise (300g/mm^2)
5 est atteinte après 28 minutes.

Propriétés mécaniques :

On s'intéresse également aux propriétés mécaniques des biomatériaux obtenus à partir du matériau pâteux préparé. On définit la résistance à la compression sur une machine du type "Hounsfield Série S". Pour cela, on prépare
10 cinq éprouvettes de même dimension ($h = 13\text{mm}$ et $\phi = 10,6\text{mm}$) que l'on laisse évoluer 7 jours à 37°C dans un milieu 100% humide.

La résistance à la compression dans cet exemple est de
25 Mpa.

Porosité :

15 La porosité est déterminée à partir du rapport entre la masse volumique calculée expérimentalement (masse de l'éprouvette divisée par volume de l'éprouvette) et la masse volumique théorique (masse volumique de l'hydroxyapatite = $3,15\text{ g/mm}^3$).

Le rapport des masses volumiques est égal à 51% donc la
20 porosité est de 49%.

Exemple 2 : Préparation d'un matériau pâteux injectable $\text{Ca/P}=1,634$; $\text{L/S}=0,50$; glycérophosphate de sodium (NaGP)= 6,3 % ; méthicone V50=07%.

a) On prépare le même mélange de poudres par pesées exactes, que dans l'exemple 1 (rapport $\text{Ca/P} = 1,77$).

25 b) On prépare la même solution aqueuse que dans l'exemple 1. On obtient une solution limpide, stable de rapport atomique $\text{Ca/P} = 0,349$.

c) On verse dans un petit mortier une quantité de 7,00 g du mélange de poudres. On ajoute ensuite une quantité de 3,01 g de la solution puis 0,49 g d'eau distillée (afin d'avoir un rapport liquide sur solide égal à 0,50) en malaxant énergiquement au

moyen d'un pilon ou d'une spatule. Le mélange est pâteux et homogène, le temps de gâchage reste fixe et égal à 2 minutes.

Le matériau préparé présente un rapport atomique global Ca/P = 1,634 et un rapport L/S = 0,50.

5 La pression d'injection mesurée dans cet exemple est de 0,4 bar et le temps d'injection est égal à 9 minutes.

Dans le cas du matériau décrit, la valeur de prise (300 g/mm^2) est atteinte après 36 minutes. La résistance à la compression du biomatériau est de 15 MPa et la porosité de 44 %.

10 **Exemple 3** : Préparation d'un matériau pâteux injectable Ca/P=1,634 ; L/S=0,43 ; glycérophosphate de sodium (NaGP)= 6,3 % ; méthicone V350=0,7%.

Le diméthicone utilisé à cet exemple est un composé cyclique, de viscosité égale à 350 centistokes, ce qui correspond à une densité égale à 0,96.

a) On prépare le même mélange de poudres par pesées exactes que dans l'exemple 1
15 (rapport Ca/P = 1,77).

b) on prépare la même solution aqueuse que dans l'exemple 1.

On obtient une solution limpide, stable, de rapport atomique Ca/P = 0,349.

20 Le matériau préparé selon cette méthode présente un rapport atomique global Ca/P = 1,634 et un rapport L/S = 0,43.

Comme dans l'exemple 1, on utilise les mêmes quantités pour déterminer les caractéristiques du matériau.

La pression d'injection mesurée dans cet exemple est de 1,1 bar et le temps d'injection est égal à 8 minutes.

25 Dans le cas du matériau ici décrit, la valeur de prise (300 g/mm^2) est atteinte après 43 minutes. La résistance à la compression du biomatériau est de 25 MPa et la porosité de 47%.

Exemple 4 : Préparation d'un matériau pâteux injectable Ca/P=1,634 ; L/S=0,43 ; glycérophosphate de sodium (NaGP)= 7,0 % ; diméthicone V50=1,75%.

a) On prépare un mélange de poudres par pesées exactes comprenant les constituants suivants :

- phosphate tétracalcique = 50,85 g
- phosphate tricalcique α = 36,65 g
- 5 - glycérophosphate de sodium = 10 g.

Le rapport atomique calcium/phosphore (Ca/P) de ce mélange hors glycérophosphate de sodium est égal à 1,77. Ce mélange est homogénéisé d'abord à l'aide d'un mortier puis au moyen d'un mélangeur de poudre.

On rajoute ensuite la solution de silicone (2,5 g) préalablement solubilisée dans une petite quantité de cyclohexane. Le tout est mélangé pendant une
10 demi-heure au moyen d'un mélangeur de poudre. Cette phase solide est placée ensuite dans un cristalliseur pendant 72 heures afin de laisser évaporer le solvant.

b) On prépare la solution aqueuse de phosphate et de calcium de la façon suivante :

On introduit 6,124 g d'acide phosphorique (masse
15 volumique = 1,69g/cm³) dans une petite quantité d'eau distillée, puis on ajoute lentement 1,578 g d'hydroxyde de calcium. On complète la solution à 50 ml avec de l'eau distillée. On obtient une solution limpide, stable, de rapport atomique Ca/P = 0,341.

Le matériau préparé selon cette méthode présente un rapport
20 atomique global Ca/P = 1,63 et un rapport L/S = 0,43.

Comme dans l'exemple 1, on utilise les mêmes quantités pour déterminer les caractéristiques du matériau.

La pression d'injection mesurée dans cet exemple est de 0,8 bar et le temps d'injection est égal à 7 minutes.

25 Dans le cas du matériau décrit, la valeur de prise (300g/mm²) est atteinte après 37 minutes. La résistance à la compression du biomatériau est de 20 MPa et la porosité de 48 %.

REVENDICATIONS

1/ - Procédé de préparation d'un matériau pâteux phosphocalcique injectable appelé après injection et durcissement à former un biomatériau apatitique, dans lequel on réalise à partir d'eau et de phosphates calciques un mélange pâteux apte à évoluer, durcir et former une hydroxyapatite, caractérisé en ce qu'on ajoute aux phosphates calciques ou au mélange pâteux avant injection un méthicone en proportion pondérale par rapport au mélange supérieure à 0,30 % et inférieure à 10 %.

2/ - Procédé de préparation selon la revendication 1, dans lequel on réalise un mélange pâteux de phosphates calciques ayant un rapport atomique Ca/P compris entre 1,5 et 1,67.

3/ - Procédé de préparation selon l'une des revendications 1 ou 2, dans lequel on ajoute au mélange pâteux un glycérophosphate soluble dans l'eau, dans une proportion pondérale par rapport au mélange inférieure à 10 %.

4/ - Procédé de préparation selon l'une des revendications 1, 2 ou 3, caractérisé en ce qu'on utilise un méthicone de viscosité sensiblement comprise entre 20 et 500 centistokes.

5/ - Procédé de préparation selon l'une des revendications 1, 2 ou 3, caractérisé en ce qu'on utilise un diméthicone comportant deux groupements CH_3 sur le silicium de son motif.

6/ - Procédé de préparation selon l'une des revendications 1, 2, 3, 4 ou 5, caractérisé en ce qu'on ajoute une proportion pondérale de méthicone sensiblement comprise entre 0,5 % et 1,4 %.

7/ - Procédé de préparation selon l'une des revendications précédentes, dans lequel le mélange pâteux est réalisé à froid au moyen d'un ciment pulvérulent de phosphate tricalcique et phosphate tétracalcique, et d'une solution aqueuse contenant du calcium et du phosphate mélangés à température ambiante.

8/ - Procédé de préparation selon la revendication 7, dans lequel le mélange pâteux est réalisé :

- en préparant un ciment pulvérulent par mélange de poudres de phosphate tricalcique, de phosphate tétracalcique et de glycérophosphate,
 - en préparant une solution aqueuse d'acide phosphorique et de chaux,
 - et en mélangeant ladite solution aqueuse et ledit ciment pulvérulent de façon que
- 5 le rapport pondéral global liquide/solide soit compris entre 0,30 et 0,65, afin d'obtenir une pâte homogène de rapport atomique global Ca/P compris entre 1,50 et 1,67.

9/ - Procédé de préparation selon l'une des revendications 7 ou 8, caractérisé en ce que l'on solubilise préalablement le méthicone dans un solvant,

10 on mélange la phase liquide obtenue au ciment pulvérulent et on laisse évaporer le solvant.

10/ - Procédé selon la revendication 9 pour la préparation d'un matériau pâteux appelé à être injecté lors d'une intervention chirurgicale ou dentaire en vue de durcir in situ après son injection sur le site d'implantation, caractérisé en

15 ce que :

- on prépare préalablement une dose de ciment pulvérulent de phosphate tricalcique, phosphate tétracalcique et glycérophosphate, et méthicone,
 - on prépare préalablement une dose de solution aqueuse d'acide phosphorique et de chaux,
- 20 • au moment de l'intervention, on mélange lesdites dose de ciment et dose de solution aqueuse, et, avant son évolution, on injecte le mélange dans un conduit, en particulier conduit souple de type cathéter.

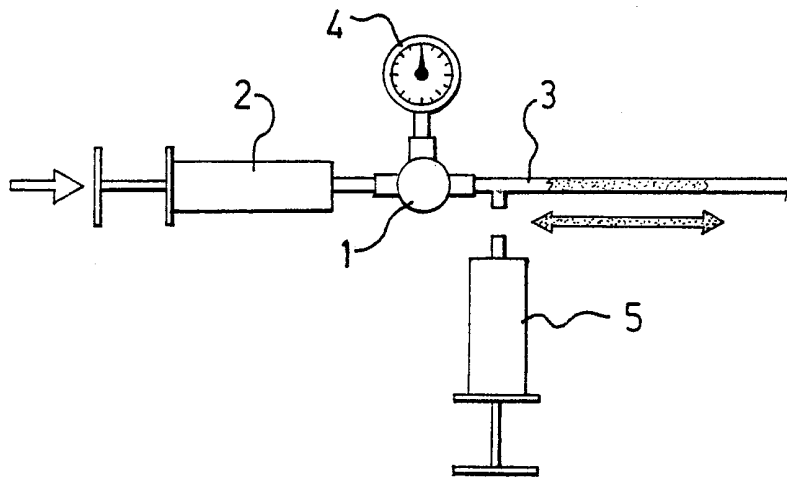
11/ - Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce que la dose de ciment et la dose de solution aqueuse sont préparées de façon que le

25 rapport atomique Ca/P du mélange final soit compris entre 1,60 et 1,64, que la proportion pondérale de glycérophosphate par rapport au mélange final soit comprise entre 6 % et 9 %, que la proportion pondérale de méthicone par rapport au mélange final soit comprise entre 0,5 % et 1,2 %, et que le rapport pondéral global liquide/solide soit compris entre 0,40 et 0,50.

12/ - Set chirurgical ou dentaire comprenant dans deux conteneurs séparés, d'une part, une dose de ciment pulvérulent de phosphate tricalcique, phosphate tétracalcique, glycérophosphate, d'autre part, une dose de solution aqueuse d'acide phosphorique et de chaux, caractérisé en ce que la dose de
5 ciment pulvérulent contient un méthicone.

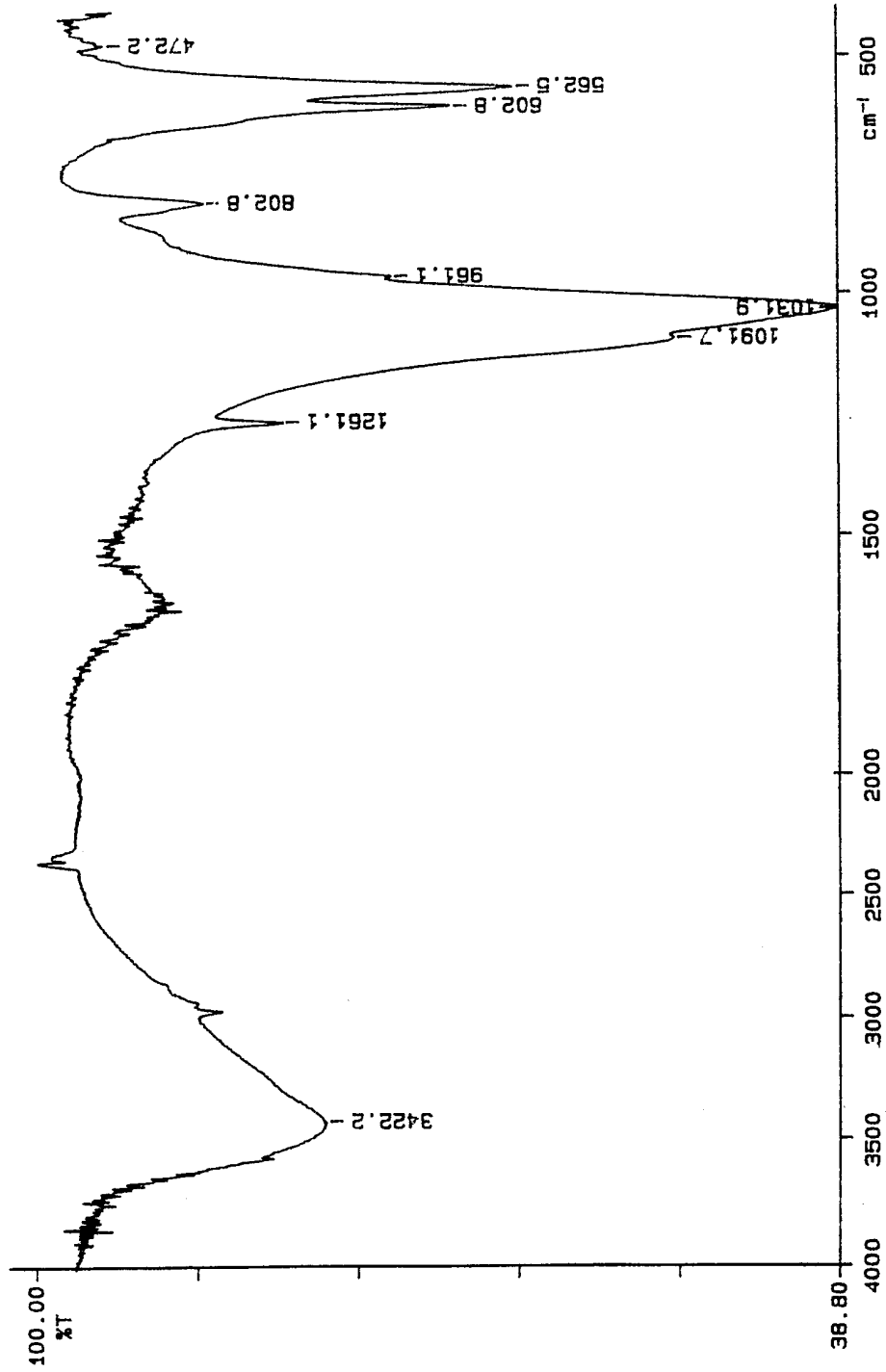
13/ - Set chirurgical ou dentaire selon la revendication 12, caractérisé en ce que la dose de ciment pulvérulent contient du méthicone en proportion pondérale comprise entre 0,3 % et 2 % par rapport à ladite dose.

Fig 1



2/3

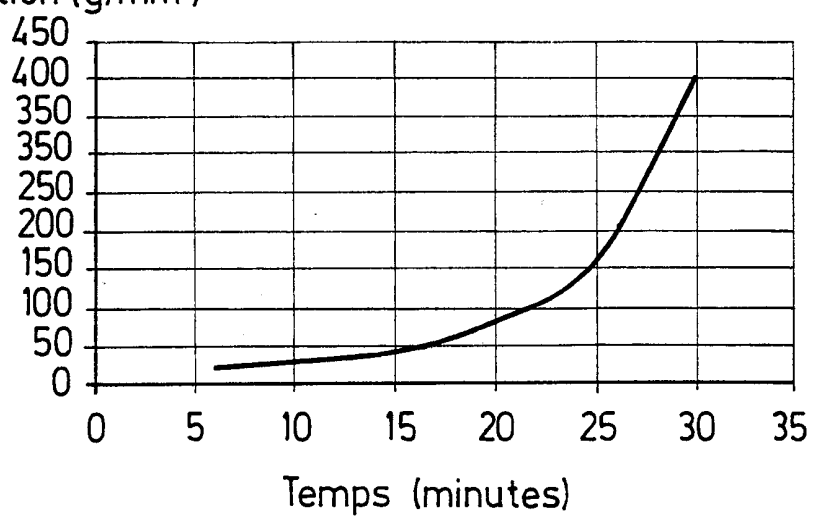
Fig 2



3/3

Fig 3

Résistance à la
pénétration (g/mm²)



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 01/00563

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 A61L27/46 A61L27/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 7 A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| A | EP 0 276 836 A (ASAHI OPTICAL) 3 August 1988 (1988-08-03) page 2, line 10-29 page 3, line 50,51 claim 1; example 1 --- | 1,12 |
| A | EP 0 684 046 A (ADVANCE) 29 November 1995 (1995-11-29) page 3, line 41,42 claim 1; example 3 --- | 1,12 |
| | -/-- | |

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 June 2001

Date of mailing of the international search report

29/06/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl.
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Heck, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 01/00563

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|----------|--|-----------------------|
| A | <p> DATABASE WPI Week 28, 1987 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1987-194482 XP002154942 & JP 62 122670 A (NIPPON STEEL), 3 June 1987 (1987-06-03) abstract ----- </p> | 1,12 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 01/00563

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|------------------|-------------------------|------------------|
| EP 276836 A | 03-08-1988 | JP 1593638 C | 14-12-1990 |
| | | JP 2015221 B | 11-04-1990 |
| | | JP 63183069 A | 28-07-1988 |
| | | AU 605540 B | 17-01-1991 |
| | | AU 1076588 A | 28-07-1988 |
| | | | |
| EP 684046 A | 29-11-1995 | JP 7178158 A | 18-07-1995 |
| | | US 5766247 A | 16-06-1998 |
| | | CA 2156059 A | 15-06-1995 |
| | | CN 1119832 A | 03-04-1996 |
| | | WO 9515775 A | 15-06-1995 |
| | | | |
| JP 62122670 A | 03-06-1987 | NONE | |
| | | | |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 01/00563

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61L27/46 A61L27/12

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 A61L

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie * | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
|-------------|---|-------------------------------|
| A | EP 0 276 836 A (ASAHI OPTICAL) 3 août 1988 (1988-08-03) page 2, ligne 10-29 page 3, ligne 50,51 revendication 1; exemple 1 --- | 1, 12 |
| A | EP 0 684 046 A (ADVANCE) 29 novembre 1995 (1995-11-29) page 3, ligne 41,42 revendication 1; exemple 3 --- | 1, 12 |
| | -/-- | |

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

18 juin 2001

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

29/06/2001

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Heck, G

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 01/00563

| C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS | | |
|---|--|-------------------------------|
| Catégorie | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
| A | <p> DATABASE WPI Week 28, 1987 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1987-194482 XP002154942 & JP 62 122670 A (NIPPON STEEL), 3 juin 1987 (1987-06-03) abrégé ----- </p> | 1, 12 |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Requête internationale No

PCT/FR 01/00563

| Document brevet cité au rapport de recherche | | Date de publication | Membre(s) de la famille de brevet(s) | Date de publication |
|---|---|------------------------|---|------------------------|
| EP 276836 | A | 03-08-1988 | JP 1593638 | C 14-12-1990 |
| | | | JP 2015221 | B 11-04-1990 |
| | | | JP 63183069 | A 28-07-1988 |
| | | | AU 605540 | B 17-01-1991 |
| | | | AU 1076588 | A 28-07-1988 |
| EP 684046 | A | 29-11-1995 | JP 7178158 | A 18-07-1995 |
| | | | US 5766247 | A 16-06-1998 |
| | | | CA 2156059 | A 15-06-1995 |
| | | | CN 1119832 | A 03-04-1996 |
| | | | WO 9515775 | A 15-06-1995 |
| JP 62122670 | A | 03-06-1987 | AUCUN | |