

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

**N° 80 21504**

(54)

Matériau pour la restauration des portions manquantes ou des parties creuses des os.

(51)

Classification internationale (Int. Cl. <sup>3</sup>). A 61 F 1/00; C 01 B 25/32 // A 61 B 17/18.

(22)

Date de dépôt..... 8 octobre 1980.

(33) (32) (31)

Priorité revendiquée : Japon, 8 octobre 1979, n° 128821/79.

(41)

Date de la mise à la disposition du  
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 16 du 17-4-1981.

(71)

Déposant : Société dite : MITSUBISHI MINING & CEMENT COMPANY, LTD, résidant au Japon.

(72)

Invention de : Shigeo Niwa, Kazuhiko Sawai, Shinobu Takahashi, Hideo Tagai, Mikiya Ono, Yoshiaki Fukuda et Hiroyasu Takeuchi.

(73)

Titulaire : *Idem* (71)

(74)

Mandataire : Cabinet Beau de Loménie,  
55, rue d'Amsterdam, 75008 Paris.

La présente invention concerne d'une manière générale un matériau médical et, plus particulièrement, une matière de charge inorganique destinée à garnir les portions manquantes ou les parties creuses produites par la résection d'une tumeur osseuse ou par d'autres causes dans les os d'un organisme de manière à provoquer la formation de nouveaux tissus osseux dans les portions remplies et fusionnées avec le tissu osseux après que les portions lésées sont complètement guéries.

Dans le domaine chirurgical ou orthopédique, il se forme fréquemment des portions manquantes ou parties creuses dans les os par des fractures très compliquées ou par une résection de tumeur osseuse et ces défauts ou parties creuses doivent être consolidés par symphyse. Dans la méthode de l'art antérieur, l'os spongieux est prélevé sur les côtes ou d'autres os du patient lui-même pour garnir la portion manquante de l'os de manière à provoquer la consolidation du tissu osseux. Cependant, cette méthode de l'art antérieur a l'inconvénient est que le patient supporte une plus grande douleur due aux travaux nécessités dans l'opération, puisqu'un tissu osseux autre que la portion lésée doit être prélevé pour l'utilisation. En outre, on ne peut pas toujours prélever sur le patient une quantité suffisante d'os autoplastique pour le garnissage d'une forte portion manquante ou partie creuse de l'os, et on a besoin de certains matériaux de substitution pour compenser le manque en tissu osseux nécessaire dans ce cas.

En dehors du garnissage autoplastique, on connaît une méthode d'implantation d'os homogène et une méthode d'implantation d'os hétérogène. En ce qui concerne la méthode d'implantation d'os homogène, on a étudié les utilisations d'os congelés et d'os décalcifiés, mais on n'a pas encore atteint le stade de la pratique clinique. Dans la méthode d'implantation d'os hétérogène, on utilise dans certains cas un os dit "de corène", que l'on prépare en éliminant les protéines d'un os de bovin. Cependant, ces deux méthodes connues entraînent non seulement des réactions de rejet, mais manquent également de capacité ostéogénique, de sorte que les suites opératoires ne sont pas toujours bonnes. En conséquence, il y a une demande accrue de matériau artificiel de charge

pour garnir les portions manquantes ou parties creusées des os ayant une excellente compatibilité avec l'organisme et une capacité ostéogénique élevée pour provoquer la réaction d'ostéogénèse dans la portion garnie et à son voisinage de manière à accélérer la consolidation de la structure et la fonction du tissu osseux lésé.

Dans le but de réduire la durée nécessaire pour la consolidation de l'os fracturé, on adopte quelquefois une méthode de fixation interne dans laquelle l'os fracturé est directement fixé au moyen d'une plaque métallique, d'un clou ou d'une vis. Cependant, même en adoptant cette méthode, il est fréquent qu'une longue durée de six mois ou même d'une année soit nécessaire pour la consolidation complète. En outre, si la méthode de fixation interne est adoptée, les matériaux utilisés pour la fixation interne sont ensuite retirés de l'organisme du patient lorsque l'os fracturé est consolidé et le patient supporte donc un choc physique, psychologique et économique considérable. Si l'on met au point un matériau de garnissage du type mentionné précédemment pour favoriser la capacité ostéogénique et pour accélérer la guérison ou consolidation de la portion fracturée ou lésée, il sera possible d'atteindre le but de la thérapie en une courte durée sans l'application de la méthode de la fixation interne. Le matériau de garnissage du type précédent peut également être utilisé pour la thérapie de la pseudarthrose. On considère donc que la mise au point de ce matériau est d'un grand intérêt médical et contribue au bien-être du genre humain.

D'autre part, on a utilisé jusqu'à présent divers métaux et matières plastiques comme matériaux de substitution pour les tissus durs de l'organisme. Cependant, ces matériaux classiques ont tendance à être dissous ou détériorés par le milieu environnant dans l'organisme et ceci s'accompagne souvent d'effets d'empoisonnements ou de réactions de rejet. Pour cette raison, les biomatériaux de céramiques qui ont des incompatibilités améliorées avec l'organisme ont attiré l'attention du public ces dernières années. Tout dernièrement, on a proposé un os artificiel, une articulation artificielle et une racine dentaire artificielle faits d'alumine monocristalline ou polycristalline ( $Al_2O_3$ ) et une racine dentaire artificielle faite de phosphate de calcium tertiaire

( $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ) fritté ou d'hydroxyapatite ( $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ ) frittée. On a indiqué que ces matériaux ont d'excellentes compatibilités avec l'organisme, par exemple l'on n'observe pas de formation appréciable de membrane due à une réaction de rejet lorsqu'on implante un article fritté en hydroxyapatite dans un os de l'organisme, ce qui montre la connexion directe entre l'article fritté et le tissu osseux. Cependant, ces matériaux d'implant ont l'inconvénient d'être trop durs et fragiles, comme c'est le cas de manière semblable avec les matières céramiques courantes, et sa ténacité et sa résistance au choc doivent être améliorées pour l'utilisation pratique sous la forme d'os artificiel ou de racine dentaire artificielle.

L'invention a pour objet un matériau de garnissage pour la restauration des portions manquantes ou parties creuses des os, qui ait une excellente compatibilité avec l'organisme et soit exempt de réaction de rejet.

Un autre objet de l'invention est un tel matériau qui puisse faciliter de manière remarquable la formation de nouveau tissu osseux et raccourcir considérablement la durée nécessaire pour la consolidation de la structure et la fonction du tissu osseux.

Un autre objet de l'invention est un tel matériau qui puisse fusionner avec le tissu osseux pour former un os autoplastique intégral.

Selon l'invention, on propose un matériau de garnissage pour la restauration des portions manquantes ou des parties creuses des os pour fusionner avec les tissus osseux, contenant des poudres d'un phosphate de calcium à structure cristalline d'apatite et ayant une dimension de grain cristallin de  $50 \text{ \AA}$  à  $10 \mu$  et représenté par la formule générale suivante  $\text{Ca}_m(\text{PO}_4)_n\text{OH}$ , dans laquelle  $1,33 \leq m/n \leq 1,95$  et ladite poudre étant adaptée pour le garnissage à l'état fluidisé ou plastifié.

L'invention sera mieux comprise à la lecture de la description qui va suivre en référence aux dessins annexés dans lesquels :

- la figure 1 est une microphotographie d'une coupe transversale d'un échantillon décalcifié montrant le fémur d'un lapin comportant un trou rempli avec la matière de charge de l'invention,

le fémur étant relevé sur le lapin tué une semaine après l'implantation ;

- la figure 2 est une microphotographie semblable à la figure 1, mais montrant le fémur qui est prélevé sur le lapin tué  
5 quatre semaines après l'implantation ;

- la figure 3 est une microphotographie semblable à la figure 1, mais montrant le fémur prélevé sur le lapin tué après trois mois ;

- la figure 4 est une microphotographie semblable à  
10 la figure 1, mais montrant le fémur comportant un trou rempli avec une poudre d'aluminium au lieu du matériau de remplissage de l'invention et prélevé sur le lapin tué après 1 mois ; et

- la figure 5 est une microphotographie semblable à la figure 4, mais montrant le fémur comportant un trou rempli avec  
15 une colle organique d'os du commerce au lieu de la poudre d'alumine.

On connaît diverses formes de phosphates de calcium comprenant un phosphate désigné sous le nom "d'hydroxyapatite" et représenté par la formule  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ . Un groupe de minéraux désignés généralement sous le nom d'apatite est représenté par la formule  
20  $\text{M}_m(\text{RO}_4)_n\text{X}$ , dans laquelle le site représenté par M est occupé par un cation divalent, tel que  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Sr}^{2+}$ ,  $\text{Ba}^{2+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  et  $\text{Fe}^{2+}$ , ou un cation trivalent ou monovalent, tel que  $\text{Al}^{3+}$ ,  $\text{Y}^{3+}$ ,  $\text{La}^{3+}$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  et  $\text{H}^+$ , le site représenté par  $\text{RO}_4$  est occupé par un anion tel que  $\text{PO}_4^{3-}$ ,  $\text{VO}_4^{3-}$ ,  $\text{BO}_3^{3-}$ ,  $\text{CrO}_4^{3-}$ ,  $\text{SO}_4^{2-}$ ,  $\text{CO}_3^{2-}$  et  $\text{SiO}_4^{4-}$  et le site re-  
25 présenté par X est occupé par un anion tel qu' $\text{OH}^-$ ,  $\text{F}^-$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{O}^{2-}$  et  $\text{CO}_3^{2-}$ . De nombreux composés ayant des structures cristallines semblables font partie de ce groupe. L'hydroxyapatite précédemment mentionnée est un composé caractéristique ayant la structure cristalline d'apatite et la composition théorique représentée par  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ .  
30 Cependant, la composition de ce composé produit par synthèse n'est pas toujours représentée par la formule théorique, mais celle-ci doit être remplacée par la formule  $\text{Ca}_m(\text{PO}_4)_n\text{OH}$ , dans laquelle le rapport molaire m/n répond à la relation  $1,33 < m/n < 1,95$ . Bien que de nombreuses hypothèses aient été proposées en ce qui concerne le phénomène de  
35 variation de la valeur m/n (rapport molaire) dans une large gamme, on considère que celle-ci est due à la structure cristalline particulière du composé du type apatite. Si la composition est comprise

dans la gamme indiquée ci-dessus, le composé visé peut être fabriqué par synthèse tout en évitant la présence de phases différentes mélangées. Dans la présente invention, les composés ayant les compositions dans la gamme indiquée ci-dessus et ayant la structure cristallo-

5 graphique de l'apatite sont désignés comme phosphates de calcium ayant la structure cristalline de l'apatite ou "phosphates de calcium du type apatite" comprenant l'hydroxyapatite de composition théorique. Les phosphates de calcium représentés par la formule  $\text{Ca}_m(\text{PO}_4)_n\text{OH}$  sont facilement modifiés par incorporation de divers ions différents dans

10 les sites de Ca,  $\text{PO}_4$  et OH. On notera que les composés utilisés dans la présente invention comprennent ces modifications modifiées par la présence de n'importe quels ions différents, pour autant que la compatibilité avec l'organisme soit conservée et que la composition soit maintenue dans les limites du rapport m/n correspondant à la

15 relation  $1,33 \leq m/n \leq 1,95$ .

La dimension de grain cristallin (ou cristallite) du phosphate de calcium du type apatite utilisé dans la présente invention doit être comprise dans la gamme de 50  $\mu$  à 10 microns. Une gamme particulièrement préférée est de plus de 200  $\text{Å}$  à moins de 3 microns.

20 La dimension de cristallite de l'hydroxyapatite formant le tissu dur de l'organisme varie de plusieurs centaines à plusieurs milliers  $\text{Å}$ . Il est souhaitable que la dimension de grain cristallin des poudres utilisées dans la matière de charge de l'invention soit voisine de la dimension de grain cristallin de l'hydroxyapatite constituant l'orga-

25 nisme pour provoquer la formation d'os neuf au voisinage des particules de la matière garnissant les portions manquantes ou parties creuses et pour former un tissu vivant uniforme par suite de la fusion entre l'os neuf et les particules de la matière de remplissage. Si la dimension de grain cristallin du phosphate de calcium du type apatite

30 est supérieure à 10  $\mu$ , la formation d'os neuf est retardée, ce qui entraîne un retard à la consolidation et, en outre, l'os fraîchement formé n'est pas uniforme. Au contraire, si la dimension de grain cristallin est inférieure à 50  $\text{Å}$ , les particules de matière de charge dans l'os neuf sont moins cristallisables, de sorte que leur capacité

35 de fusion avec le tissu n'atteint pas un niveau satisfaisant.

On préfère que la granulométrie du phosphate de calcium du type apatite utilisé selon l'invention soit telle que les particules ayant une dimension de 300  $\mu$  ou moins représentent 90 % ou plus du poids total. Si la teneur en particules de 300  $\mu$  ou moins n'atteint pas 90 % en poids, lorsqu'on ajoute à la charge de l'eau ou une solution isotonique de chlorure de sodium pour la fluidiser ou la plastifier, les particules tendent à se séparer de l'eau. Ensuite, il est à craindre que la charge ne puisse pas être plastifiée ou que les particules se sédimentent seulement dans la partie inférieure de la portion creuse, d'où la formation de lacunes de remplissage à la partie supérieure lorsque l'on introduit la charge in vivo. Dans la mesure où la granulométrie se situe dans la gamme ci-dessus mentionnée, la présence d'une certaine quantité de particules plus grosses ayant une dimension d'environ plusieurs millimètres peut être tolérée.

Des matières naturelles, par exemple des cendres d'os préparées par calcination d'os d'animaux, peuvent être utilisées comme phosphate de calcium du type apatite selon l'invention, et on peut également utiliser dans ce but des matériaux synthétiques préparés par le procédé humide, le procédé à sec et le procédé hydrothermique connus. Le phosphate de calcium du type apatite ayant une composition comprise dans la gamme définie ci-dessus et préparée par synthèse selon le procédé humide est généralement obtenu sous forme d'un précipité composé de particules microscopiques, bien qu'il soit un peu modifié selon la température et les autres conditions dans l'étape de synthèse, et on peut le séparer du solvant par filtration ou centrifugation et ensuite le sécher à une température de moins de 500°C, puis le pulvériser pour former une poudre impalpable. Cette poudre peut être directement fluidisée ou plastifiée comme décrit ci-après, pour garnir les parties manquantes ou portions creuses des os comme charge ayant une capacité ostéogénique. Cependant, le matériau ci-dessus mentionné préparé par le procédé humide est de préférence calciné à une température comprise entre 500 et 1100°C, de préférence de 700 à 900°C, facultativement soumis à un traitement de pulvérisation pour former un matériau en poudre et ensuite fluidisé ou plastifié pour l'utilisation comme charge pour le garnissage des parties manquantes ou portions creuses des os, pour améliorer la cristallinité des particules et stériliser suffisamment par chauffage pour

éviter l'infection des bactéries et pour éviter la réaction de rejet provoquées par les matières organiques. La calcination effectuée à une température de pas plus de 500°C n'est pas satisfaisante puisqu'il n'y a pas de croissance appréciable des particules. Lorsqu'on élève  
5 la température de calcination à plus de 900°C, la croissance des grains cristallins devient un peu trop forte. Si la température de chauffage dépasse 1100°C, les particules sont rapidement frittées ensemble en formant des grumeaux.

Un phosphate de calcium du type apatite ayant une di-  
10 mension de grain cristallin relativement grossière est préparé par le procédé à sec ou par le procédé de synthèse hydrothermique. Dans le cas où il y a des grumeaux, ces grumeaux sont broyés pour obtenir des poudres ou particules. Si ces poudres ou particules sont chauffées encore à une température de moins de 1100°C pour les stériliser, elles  
15 peuvent garnir uniformément les portions creuses ou parties manquantes des os et remplir leur fonction comme charge.

Les poudres ou particules préparées par l'un quelconque des procédés de synthèse humide, à sec et hydrothermique précédemment mentionnés peuvent être moulées en utilisant une presse hydraulique et ensuite frittées, puis facultativement pulvérisées pour pro-  
20 duire des particules poreuses. Les températures de frittage sont comprises de préférence entre 1100 et 1350°C et, en particulier, entre 1200 et 1300°C. Lorsque la température est élevée au-delà de 1100°C, les particules sont fondues ensemble en formant de plus grosses  
25 particules comportant des pores ou des cavités. Cette tendance est accélérée lorsque la température est élevée à plus de 1200°C. Lorsque la température est élevée à plus de 1300°C, le phosphate de calcium du type apatite commence à se transformer en phosphate tertiaire de calcium et la décomposition est sérieusement accélérée si la tempé-  
30 rature atteint 1350°C. Si l'on utilise ces particules poreuses comme charge, le tissu vivant peut pénétrer dans les pores des particules. En conséquence, la croissance de l'os frais est favorisée par l'utilisation de plus grosses particules poreuses.

Les poudres préparées par l'un quelconque des procédés  
35 de synthèse ci-dessus mentionnés et/ou les particules obtenues par calcination ou frittage des poudres sont fluidisées ou plastifiées

par addition d'un liquide tel que l'eau ou une solution isotonique de chlorure de sodium, et ensuite utilisées pour remplir les cavités ou portions creuses des os. Par fluidisation ou plastification des poudres ou particules, on empêche les poudres fines de se disperser et d'adhérer aux portions non souhaitées de l'organisme du patient autres que la portion lésée, de sorte qu'une influence nuisible due à l'adhérence de poudre dispersée est exclue. Un autre avantage de l'utilisation d'une charge fluidisée ou plastifiée est que les portions manquantes ou parties creuses des os sont totalement et uniformément remplies par la charge par une simple opération d'injection. La quantité du liquide à ajouter varie selon la dimension de particules de la charge utilisée et la présence ou l'absence de pores. Si l'on utilise de l'eau ou une solution isotonique de chlorure de sodium, la quantité ajoutée peut être déterminée dans la gamme où la séparation de l'eau ne se produit pas et où les poudres ou particules sont suffisamment plastifiées pour remplir facilement les portions creuses. En général, on ajoute 0,1 à 2 parties en poids d'eau ou d'une solution isotonique de chlorure de sodium par partie en poids de la charge.

Les poudres ou particules ci-dessus mentionnées peuvent être placées dans un granulateur, par exemple une machine à granuler à cylindres, et additionnées d'un liquide tel que l'eau ou une solution isotonique de chlorure de sodium pour former des granulés. Les granulés ont de préférence la forme de sphères ou de pilules pour faciliter le garnissage et le diamètre des granules peut varier selon les dimensions des cavités ou portions creuses garnies avec la charge granulaire et le diamètre préféré est généralement de 0,5 à 5 mm. La quantité du liquide utilisé pour la granulation est comprise de préférence entre 20 et 50 % en poids, par rapport au poids total. Ces granulés peuvent être conservés dans un récipient tel qu'une bouteille de verre, avec un joint, et versés dans la portion blessée au moment de l'emploi. Par l'utilisation d'une charge granulaire, la portion creuse peut être uniformément garnie avec ces granules en laissant des vides entre eux. Si l'on désire un garnissage dense, les granules peuvent être simplement poussés dans la portion creuse en utilisant une baguette ou un dispositif semblable, puisque les granules sont plastiques. Ces granules plastiques ont les avantages

qu'ils peuvent être facilement manipulés à l'emploi et que la densité de garnissage peut être réglée comme on le désire.

Les granules ci-dessus mentionnés peuvent être frittés à 1100-1350°C, de préférence à 1200-1300°C pour former des billes frittées. La température de frittage est limitée comme mentionné ci-dessus pour la même raison décrite précédemment dans le cas du frittage des poudres. Puisque les billes frittées ainsi formées sont poreuses, le tissu vivant peut pénétrer dans les pores, de sorte que la formation d'os frais au voisinage des particules formant la bille frittée est remarquablement facilitée et le matériau fritté fusionne rapidement avec l'os neuf. Pour utiliser cet avantage, la porosité des billes frittées est de préférence de plus de 30 %. Si la porosité n'est pas supérieure à 30 %, l'effet avantageux est diminué. Le tissu vivant peut facilement pénétrer dans les pores ayant un diamètre de plus de 100  $\mu$ . En conséquence, on préfère que plus de 50 % des pores aient un diamètre de plus de 100  $\mu$ . Ces billes frittées sont de préférence sphériques, de sorte qu'elles sont fluides, bien que les billes individuelles soient solides, donc, on peut dire que ces billes frittées peuvent être fluidisées, comme mentionné dans la présente invention, pour être introduites dans la portion de l'essai pour la garnir facilement et immédiatement. De plus, la dimension de particules de ces billes peuvent être librement ajustée dans l'étape de formation des billes. Si la granulométrie des particules est réglée dans une gamme étroite, la portion blessée de l'os peut être garnie à une densité faible avec des cavités accrues. Au contraire, si la granulométrie des particules est large et elles comprennent des billes de diamètres différents, on peut réaliser une densité de garnissage relativement élevée. D'une manière générale, la formation d'os neuf est accélérée lorsqu'un espace relativement grand est vide.

Les billes frittées poreuses ci-dessus mentionnées peuvent être utilisées à l'état sec telles quelles, puisqu'elles sont fluides, comme mentionné précédemment. Cependant, les billes frittées poreuses peuvent être ajoutées à la charge sous forme de poudre et ensuite additionnées d'eau ou d'une solution isotonique de chlorure de sodium et malaxées pour l'utilisation sous forme d'une pâte. Si les billes poreuses sont mélangées dans la pâte, la porosité de

toute la pâte peut être accrue. Les billes frittées peuvent être ajoutées dans un rapport auquel la fluidité ou plasticité de la charge sous forme pâteuse n'est pas perdue et le rapport préféré est moins de 30 % en poids par rapport au poids total de la pâte.

5                   Comme charge pour le garnissage des défauts des os selon l'invention, on peut utiliser le phosphate de calcium du type apatite ci-dessus mentionné seul. Cependant, on préfère utiliser en mélange avec celui-ci l'os spongieux obtenu par broyage d'un os pour augmenter encore la vitesse de formation de l'os. L'os spongieux  
10 d'origine autoplastique a été utilisé de manière classique seul comme charge pour garnir une cavité ou un défaut d'os. Cependant, il arrive souvent que l'on ne peut pas prélever une quantité suffisante d'os spongieux pour garnir la portion faisant défaut, ou bien que l'on souhaite réduire autant que possible la quantité d'os spongieux d'origine auto-  
15 plastique. Le phosphate de calcium du type apatite selon l'invention peut être mélangé dans un rapport désiré avec l'os spongieux obtenu par voie autoplastique. D'autre part, l'utilisation d'un os d'origine étrangère seul était limitée jusqu'à présent pour éviter la réaction de rejet ou d'autres problèmes. Cependant, lorsque l'os d'origine  
20 étrangère est mélangé avec le phosphate de calcium du type apatite de l'invention, les réactions adverses, y compris la réaction de rejet, peuvent être considérablement réduites, ce qui facilite la thérapie. Le rapport de mélange de l'os d'origine étrangère est de préférence de moins de 50 % en poids du poids total et, en particu-  
25 lier, le rapport de mélange préféré est inférieur à 20 % en poids. Si l'on mélange plus de 50 % en poids d'os d'origine étrangère, la réduction des réactions défavorables n'est plus satisfaisante, bien que la vitesse de formation de l'os soit accrue. De manière semblable, comme dans le cas où l'on utilise le phosphate de calcium dudit apatite  
30 seul, le mélange du composé et de l'os spongieux peut être additionné d'eau ou d'une solution isotonique de chlorure de sodium pour le fluidiser ou le plastifier pour préparer une charge destinée à garnir un défaut de l'os.

35                   La charge de l'invention ayant la structure précédemment mentionnée possède une fluidité ou une plasticité telle qu'elle peut garnir uniformément et complètement n'importe quelle cavité ou

portion creuse des os quelque complexes que soient leurs formes. De plus, la charge de l'invention est différente des matériaux d'implants classiques faits d'articles intégraux, en ce qu'elle est constituée de poudres qui sont ajoutées à l'état fluidisé ou plastifié avant de  
5 garnir une portion blessée d'un os de sorte que les poudres diffusent uniformément dans l'organisme où elles sont implantées, et les surfaces des poudres sont facilement recouvertes par le tissu vivant. On donnera ci-après une description plus détaillée des caractères propres de la charge de l'invention de ce point de vue. Lorsque le  
10 phosphate de calcium du type apatite est utilisé directement sous forme de poudre pour garnir la portion blessée de l'os, les particules tendent à se coaguler en formant des agglomérats et à empêcher la pénétration du tissu dans et entre les particules. Cependant, la charge de l'invention est ajoutée à l'état fluidisé ou plastifié pour per-  
15 mettre la dispersion des particules à l'état relativement lâche, comme le montre la figure 1, ce qui permet au tissu de pousser en pénétrant dans et entre les particules. Une caractéristique importante de l'invention est que les particules ne sont pas coagulées, mais dispersées à l'état dense. Les poudres fines ont à l'état sec une  
20 propriété hydrophobe empêchant le tissu vivant de diffuser dans la charge sèche. Cependant, comme la charge de l'invention est utilisée après avoir été mouillée par l'eau ou par une solution isotonique de chlorure de sodium ou après avoir été granulée, les tissus vivants diffusent facilement dans la charge garnissant le défaut ou cavité  
25 de l'os. Par suite de la fonction combinée de la dispersion des poudres et de la diffusion des tissus vivants, la formation d'os frais est facilitée. Plus particulièrement, lorsque l'on garnit une cavité ou portion creuse de l'os avec la charge de l'invention, des tissus granulaires neufs entourent les particules après un court  
30 laps de temps et les particules sont présentes tout en étant dispersées dans les tissus granulaires. On notera qu'il n'apparaît pas du tout de cellules géantes dues à des corps étrangers, puisque les poudres de l'invention constituées de phosphate de calcium du type apatite améliorent remarquablement les compatibilités avec les  
35 tissus vivants. Dans ces conditions, l'ostéocyte, avec les ostéoblastes attenants, adhère aux portions périphériques des particules sans former de membranes provoquées par les corps étrangers, et de

nouveaux tissus osseux sont rapidement formés à partir des surfaces périphériques des particules vers leur voisinage et les tissus de granulation sont transformés au cours du temps en tissus conjonctifs. La charge de l'invention composée de poudres possède une surface spécifique élevée et augmente considérablement la vitesse de formation de nouveaux tissus osseux. Les nouveaux tissus osseux formés sur la surface des particules continuent à pousser et à réticuler les particules présentés avec de faibles espacements. A mesure que les structures de réticulation poussent, des os spongieux neufs sont formés çà et là et enfin, la totalité des particules de charge sont reliées entre elles intégralement par l'os spongieux dense fraîchement formé. Par suite, il se forme une structure intégrale, dans laquelle les particules du phosphate de calcium du type apatite sont dispersées dans un faisceau d'os fraîchement formé à faible densité en calcium. Ensuite, l'os frais devient plus dense en formant le nouveau tissu osseux ayant la même composition que le vieil os environnant en couvrant la portion manquante ou creuse de l'os. Enfin, la portion lésée est totalement consolidée sans différence appréciable, à mesure que les particules de la charge s'assimilent dans l'os neuf. Cependant, la formation de tissu osseux stimulée par la charge de l'invention ne se déroule pas au-delà de la condition fonctionnelle généralement nécessaire pour le tissu osseux normal. A ce sujet, la charge de l'invention a encore l'avantage que ces portions chargées dans les parties non nécessaires sont absorbées dans l'organisme. Comme mentionné précédemment, les nouveaux tissus osseux sont d'abord formés sur les surfaces des particules de la charge. En conséquence, on préfère que la surface spécifique des particules soit augmentée et que la charge contienne un grand nombre de particules par unité de volume, pour augmenter la vitesse de formation de l'os. Egalement, les espacements entre les particules doivent de préférence être dans une certaine mesure plus étroits pour permettre à l'os neuf de réticuler les particules pour former un faisceau osseux et relier toute la structure pour former l'os spongieux. La vitesse d'assimilation est accélérée lorsque la dimension de particules est plus faible, puisque le composé est assimilé par l'os fraîchement formé depuis la surface des particules vers leur centre. Au

v u de ce qui précède, on préfère de plus petites particules pour augmenter la vitesse de sédimentation de l'os. Cependant, comme les matières ostéogéniques sont fournies par l'organisme dans et entre les particules, la dimension de particules est spontanément limitée et la limite inférieure de l'échantillon de particules est limitée par la fourniture de substances ostéogéniques.

Comme on le comprendra clairement à la lecture de la description qui va suivre en ce qui concerne la construction, l'action et la fonction de la présente invention, la présente invention est totalement différente du concept technique classique consistant à fournir des matières de remplacement pour les tissus durs, y compris les os artificiels et les racines dentaires artificielles, qui sont faites d'alumine monocristalline frittée, d'alumine polycristalline frittée ou d'hydroxyapatite frittée et mises au point dans le but d'éviter simplement la réaction de rejet du tissu osseux et d'améliorer la propriété d'adhérence. Autrement dit, la charge de l'invention facilite l'action de régénération ou de consolidation du tissu osseux du patient sur les défauts ou les portions creuses des os et la composition de charge est elle-même incorporée dans le tissu osseux et fusionne avec celui-ci. Pour cette raison, la résistance intrinsèque du matériau utilisé dans l'invention n'entre pas en question.

Bien que l'on puisse obtenir un effet appréciable seulement en garnissant avec la charge de l'invention les défauts ou cavités des os, la formation de l'os neuf est encore facilitée si une partie de la charge atteint la cavité médullaire de l'os. L'os neuf est d'abord formé sur les portions des défauts où les particules de charge sont en contact avec la moelle osseuse et poussent ensuite progressivement dans les portions creuses. Cependant, le tissu osseux fraîchement formé dans la cavité médullaire de l'os et devant essentiellement être finalement jeté est absorbé dans l'organisme par l'action des ostéoclastes, et la quantité nécessaire d'os frais reste seule dans la portion nécessaire. Selon cette méthode, il est possible d'assurer la consolidation et de raccourcir la durée nécessaire à la thérapie. La charge selon l'invention présente sa fonction seulement lorsqu'elle est utilisée dans l'environnement de l'organisme vivant où le tissu osseux doit être formé, autrement dit lorsqu'elle est utilisée dans les défauts et portions creuses des os.

Le résultat de l'expérience, dans laquelle la charge de l'invention est injectée dans le tissu musculaire fémoral d'un lapin, ne révèle pas de signe de formation d'os dans le tissu musculaire.

Comme on l'a décrit en détail précédemment, le phosphate de calcium de type apatite sous forme de poudre ou de particule selon l'invention a une compatibilité ou capacité d'adaptation remarquablement améliorée avec les tissus vivants et possède également l'excellente capacité ostéogénique. En outre, la charge de l'invention a l'avantage qu'elle fusionne avec le tissu osseux destiné à y être incorporé et présente une action synergique facilitant remarquablement la fonction de régénération ou consolidation du tissu osseux par lui-même. La charge de l'invention est utilisée de manière simple et les matériaux pour la charge peuvent être fournis depuis des sources inépuisables permettant de compléter le manque d'os autoplastique.

La charge de l'invention peut être utilisée non seulement pour remplir les défauts ou portions creuses des os pour remédier à une tumeur osseuse ou une fracture de l'os et dans l'opération d'arthroplastie, dans l'opération de fusion spinale et dans l'opération de fusion de disque intervertébral, mais aussi pour garnir la portion lésée formée dans le processus alvéolaire provoqué par la pyorrhée alvéolaire.

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

Dans la présente description, la dimension de grain cristallin du phosphate de calcium à structure cristalline d'apatite est indiquée par la valeur de chaque cristallite dans la direction de l'axe  $c$  obtenue à partir de la demi-largeur du pic de diffraction mesurée par diffraction des rayons X où l'espacement (002) est  $2\theta = 25,9^\circ$ , lorsque la dimension de grain cristallin est inférieure à  $0,1 \mu$  ; et elle est indiquée par le diamètre moyen des grains cristallins déterminé dans la pratique le long de la direction longitudinale, mesuré en utilisant un microscope électronique à balayage lorsque la dimension de grain cristallin est supérieure à  $0,1 \mu$ .

#### EXEMPLE 1

On prépare par synthèse un phosphate de calcium du type apatite (rapport Ca/P = 1,65) par un procédé humide dans lequel

on ajoute goutte à goutte de l'acide phosphorique dans une solution d'hydroxyde de calcium. On calcine la poudre séchée de ce composé à 850°C pendant 5 h. La mesure des dimensions des cristallites par diffraction des rayons X révèle que le diamètre moyen des cristallites le long de l'axe c est d'environ 600 Å et le diamètre moyen des cristallites le long de l'axe a est d'environ 500 Å. On sépare les poudres plus grossières de sorte que toutes les particules passent au tamis de 300 μ d'ouverture de mailles. On ajoute à la poudre ainsi obtenue une solution isotonique de chlorure de sodium pour former une pâte que l'on injecte dans la moelle d'un fémur de lapin. On maintient la portion injectée sous observation. On observe la formation d'os frais au voisinage de la poudre injectée une semaine seulement après l'instant de l'injection de la pâte de phosphate de calcium du type apatite et l'on n'observe pas de signe appréciable de réaction de rejet. Ensuite, l'os frais formé pousse rapidement et l'on observe que les particules composées dudit composé sont totalement enrobées dans l'os frais qui pousse et fusionnent avec le tissu osseux. Comme il apparaît dans ce qui précède, la poudre constituée dudit composé présente une capacité ostéogénique remarquable que l'on peut considérer comme l'effet particulier du phosphate de calcium du type apatite, par rapport aux résultats d'une expérience comparative semblable dans laquelle on utilise de la poudre d'alumine.

#### EXEMPLE 2

On calcine à 850°C pendant 2 h des poudres de composés préparés par synthèse par des procédés humides et ayant chacune un rapport m/n de 1,38, 1,56, 1,73 et 1,89, respectivement. Les dimensions de grain cristallin de ces échantillons déterminées par mesure des diamètres de cristallites par diffraction des rayons X sont les suivantes.

m/n	Diamètre moyen le long de l'axe <u>c</u>	Diamètre moyen le long de l'axe <u>a</u>
1,38	580 Å	400 Å
1,56	640 Å	450 Å
1,73	720 Å	520 Å
1,89	800 Å	600 Å

On calcine chacune des poudres calcinées pour obtenir des échantillons de poudre de moins de 149 μ. On soumet

chaque poudre à la diffractométrie de rayons X pour s'assurer que toutes ces poudres présentent le diagramme de diffraction de l'hydroxyapatite et ne contiennent pas d'autres composés. Selon le mode opératoire général indiqué dans l'exemple 1, on injecte chacune des poudres dans la cavité médullaire d'un fémur de lapin et on observe la formation de l'os frais dans la portion traitée pour vérifier que la fonction de chacune de ces poudres sur la formation du tissu osseux est équivalente à celle observée dans l'exemple 1.

Comme on l'a décrit précédemment, les compositions des phosphates de calcium du type apatite préparés par synthèse ne sont pas toujours représentées par la formule empirique théorique  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ , mais peuvent être représentées par la formule générale  $\text{Ca}_m(\text{PO}_4)_n\text{OH}$  dans laquelle le rapport  $m/n$ , c'est-à-dire le rapport molaire Ca/P, varie dans les limites de 1,33 à 1,95. Dans l'invention, tous ces composés ayant la composition mentionnée ci-dessus sont inclusivement dénommés phosphates de calcium du type apatite. En examinant les résultats de cet exemple, on verra raisonnablement que chacun de ces composés ayant les compositions définies ci-dessus présente les effets semblables à ceux obtenus dans l'expérience avec les animaux représentée dans l'exemple 1.

### EXEMPLE 3

Les poudres utilisées dans l'exemple 1 et constituées du phosphate de calcium du type apatite ayant un rapport molaire Ca/P de  $m/n = 1,65$  et préparé par synthèse par procédé humide sont séchées suffisamment à  $110^\circ\text{C}$ , puis tamisées pour obtenir un échantillon qui passe au tamis de  $149 \mu$  d'ouverture de mailles. Les poudres séchées et tamisées sont moulées par compression pour former un parallélépipède rectangle  $2 \times 3 \times 5$  cm et ayant une porosité d'environ 50 %. Ce parallélépipède rectangle est fritté dans l'air à  $1300^\circ\text{C}$  pendant 2 h pour obtenir un corps fritté ayant une densité d'environ 95 % de la densité théorique. Le corps fritté est broyé et pulvérisé et ensuite les particules pulvérisées sont fractionnées pour obtenir un autre échantillon ayant une granulométrie de 0,3 à 0,04 mm. Ces deux échantillons, c'est-à-dire l'échantillon de poudre séchée et l'échantillon fritté, sont soumis à des expériences semblables sur des animaux, effectuées comme dans les exemples précédents où l'on a utilisé les

poudres calcinées. Les résultats des expériences sur les animaux montrent que les os frais se forment rapidement au voisinage des poudres sèches et également au voisinage des granules frittés, de manière semblable aux exemples précédents.

- 5 On compare la vitesse de formation du tissu osseux obtenue par l'utilisation des poudres calcinées comme dans les exemples 1 et 2, celle obtenue en utilisant les poudres séchées comme dans l'exemple 3 et celle obtenue en utilisant les granules frittés comme à l'exemple 3 pour connaître les effets de la calcination et du
- 10 frittage dans le cas où l'on utilise le phosphate de calcium du type apatite préparé par synthèse par le procédé humide. Le résultat des comparaisons montre que les poudres calcinées sont tout à fait excellentes, les granules frittés viennent ensuite et les poudres séchées sont un peu inférieures aux deux autres. Selon
- 15 l'analyse par diffraction des rayons X, chacune des poudres séchées est constituée de fins cristallites ayant chacun une dimension (le long de l'axe  $c$ ) de 50 à 300 Å et chacune des poudres calcinées est constituée de cristallites ayant chacun une dimension (selon l'axe  $c$ ) d'environ 200 à 1000 Å, tandis que la dimension de grain cristallin
- 20 de chacun des granules utilisés dans cet exemple est comprise entre 0,5  $\mu$  au minimum et 7,5  $\mu$  au maximum, la dimension moyenne étant de 5  $\mu$ , déterminée au microscope électronique à balayage.

- Il doit être nettement entendu d'après ses résultats que les poudres ou granules d'un phosphate de calcium composé sensi-
- 25 blement de cristaux d'hydroxyapatite et représenté par la formule  $Ca_m(PO_4)_nOH$  ayant un rapport molaire Ca/P satisfaisant la relation  $1,33 \leq m/n \leq 1,95$  ont eux-mêmes une excellente capacité ostéogénique facilitant de manière remarquable la régénération du tissu osseux lorsqu'on les utilise pour garnir un défaut ou une cavité d'un os.
- 30 Il est également entendu que le composé ci-dessus mentionné est constitué la même matière inorganique formant le tissu osseux de l'organisme, de sorte que le composé fusionne avec le tissu osseux environnant à mesure que l'os frais pousse et se calcifie. On peut utiliser n'importe quel phosphate de calcium du type apatite comme produit de
- 35 départ pour la charge de l'invention, quels que soient les procédés de synthèse utilisés pour les préparer. Outre les poudres préparées

par synthèse par ledit procédé humide, on peut utiliser les poudres ou particules préparées par le procédé à sec ou le procédé hydrothermique pour garnir les cavités des os. Lorsqu'on utilise n'importe lequel des phosphates de calcium du type apatite préparés par synthèse par divers procédés et soumis à des traitements ultérieurs, la vitesse de formation de l'os frais dans le voisinage des particules varie selon la dimension de grain cristallin constituant les poudres individuelles desdits composés. Pour cette raison, on ne préfère pas que la dimension de grain cristallin de la poudre devienne trop grande et la dimension de grain cristallin doit être limitée dans la gamme de 50 Å à 10  $\mu$  selon le concept technique de l'invention. On préfère utiliser le produit pulvérisé obtenu par calcination à une température de 500 à 1100°C des composés préparés par synthèse par le procédé humide, lorsqu'il est nécessaire de faciliter une formation rapide de l'os frais. La charge préparée par frittage du phosphate de calcium du type apatite à une température dans la gamme de 1100 à 1350°C et la charge préparée par le procédé de synthèse à sec peuvent contenir une faible quantité de cristaux de phosphate tertiaire de calcium ( $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ) qui n'a pas la structure cristalline de l'apatite. Environ 3 à 5 % en poids de phosphate tertiaire de calcium sont mélangés dans les poudres frittées et utilisés dans cet exemple, et on les décèle par analyse par diffraction des rayons X. Cependant, le phosphate tertiaire de calcium mélangé n'affecte pas sérieusement la fonction essentielle de la matière de charge de l'invention, pour autant que son rapport de mélange soit limité à environ 5 % en poids et on peut utiliser la matière de charge contenant une faible quantité de phosphate tertiaire de calcium comme matière de charge de l'invention sans influence néfaste.

#### EXEMPLE 4

On met en suspension 740 g d'hydroxyde de calcium (qualité spéciale pour réactions chimiques produite par la société Junsei Kagaku K.K.) dans 20 l d'eau. On ajoute goutte à goutte une solution à environ 30 % en poids d'acide phosphorique (préparée par dilution d'un produit de qualité spéciale pour réactions chimiques, fabriqué par la société Wako Junyaku K.K.) à la suspension en agitant et en maintenant à 40°C jusqu'à ce que le pH du liquide atteigne 8,8. On continue à agiter pendant encore 1 h et ensuite on laisse reposer la suspension

à 40°C pendant 48 h pour la faire mûrir. On obtient un précipité de phosphate de calcium de type apatite. On filtre ce précipité en essorant à la trompe, on rince et ensuite on sèche dans un séchoir à circulation d'air chaud maintenu à 105°C pendant 24 h pour former  
5 un gâteau que l'on pulvérise dans un mortier en céramique pour obtenir des poudres séchées passant au tamis de 300  $\mu$  d'ouverture de mailles. Ensuite, on calcine la poudre dans un four électrique maintenu à 800°C pendant 6 h. On mesure la dimension de grain cristallin de la poudre calcinée, par diffraction de rayons X, et on trouve  
10 que le diamètre du grain cristallin est d'environ 550 Å le long de l'axe c et d'environ 470 Å le long de l'axe a. Après avoir refroidi extérieurement le four, on tamise la poudre calcinée en utilisant un tamis de 149  $\mu$  d'ouverture de mailles pour séparer les particules grossières et on stérilise en chauffant à nouveau à 800°C pendant 1 h  
15 dans le four électrique. On prépare ainsi un échantillon de poudre calcinée à utiliser dans une expérience sur les animaux et on le place dans une ampoule de verre scellée.

On soumet l'échantillon de poudre à l'analyse par diffraction des rayons X pour vérifier que l'échantillon est composé  
20 de l'hydroxapatite cristalline et qu'il ne contient pas d'autres composés, et on le soumet également à l'analyse chimique pour trouver que le rapport molaire Ca/P, c'est-à-dire le rapport m/n, est de 1,67, ce qui coïncide avec la composition théorique de l'hydroxyapatite représentée par la formule  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ .

25 On choisit pour l'expérience suivante des lapins ayant chacun un poids d'environ 4 kg. Sous anesthésie intraveineuse, on perce deux trous de chacun environ 3 mm de diamètre à travers le fémur de chaque lapin avec un espace de 15 mm. Dans l'espace médullaire entre les deux trous, on injecte une pâte préparée par addition de  
30 10 g de ladite poudre avec 8 ml d'une solution isotonique de chlorure de sodium. Les lapins sont tués à partir d'une semaine jusqu'à six mois après l'implantation et, après marquage par la tétracycline, on coupe transversalement les fémurs dans la portion intermédiaire entre les deux trous. On prépare à partir de chaque lapin les échantillons décalcifiés et non décalcifiés et on observe les modifications histologiques  
35 de ces échantillons.

La figure 1 est une microphotographie (grossissement environ 200 x) d'une coupe transversale de l'échantillon décalcifié montrant la portion dans laquelle on a injecté la pâte, prélevé sur le lapin une semaine après l'implantation.

5 Comme il ressort de la figure, les particules 1 du phosphate de calcium du type apatite sont dispersées dans le tissu granulaire jeune 3 et l'ostéïde avec l'ostéoblaste adhérent adhère aux portions périphériques des particules 1. L'os frais 2 se reforme sur les portions où les particules 1 sont présentes relativement plus proches et cet os fraîchement formé réticule les particules. On n'observe pas de cellules géantes produites par réaction de rejet. Une caractéristique propre doit être que l'os fraîchement formé est en contact avec la périphérie des particules 1 du phosphate de calcium du type apatite sans former de membranes de corps étranger. 10 Ceci montre que le composé a une compatibilité remarquablement améliorée avec l'organisme vivant (in vivo) et une capacité ostéogénique considérablement élevée. Dans la figure 1, la référence 7 désigne l'os cortical. 15

Au bout de quatre semaines après l'implantation, 20 toutes les particules du phosphate de calcium du type apatite sont reliées entre elles par l'os frais et forment un corps intégral et dense d'os spongieux.

La figure 2 est une microradiographie (grossissement environ 200 fois) d'une coupe transversale de l'échantillon non décalcifié montrant la portion dans laquelle on a injecté la pâte 25 contenant les particules du phosphate de calcium du type apatite et prélevé sur le lapin quatre semaines après l'implantation. On voit que les particules à haute densité 1 de phosphate de calcium du type apatite sont dispersées dans un faisceau de faible densité 4 et que l'espace-ment entre les nouveaux os spongieux est rempli avec le 30 tissu de moelle osseuse 5. On observe également que l'os frais est formé rapidement sans réaction de rejet et que toutes les particules injectées 1 sont incorporées dans le faisceau osseux 4 fraîchement formé et reliées entre elles.

35 La figure 3 est une microphotographie (grossissement environ 400 fois) de l'échantillon décalcifié montrant la portion

percée du fémur, prélevé sur le lapin 3 mois après l'implantation. La portion percée, c'est-à-dire le défaut d'os formé artificiellement dans le fémur (os cortical), est complètement réparée avec l'os cortical neuf 6 et la portion percée forme un corps intégral enrobé 5 dans le fémur initial (os cortical 7). Bien que l'on observe des particules dispersées 1 dans la portion d'os fraîchement formée, on n'observe pas de réaction de rejet, ce qui montre l'excellente compatibilité de la charge avec l'organisme vivant. On observe également que le jeune tissu médullaire 5 est présent dans la cavité médullaire 10 de l'os. On voit en outre que le tissu médullaire dans cette portion est rafraîchi et rajeuni par injection de la pâte du phosphate de calcium du type apatite.

Bien que l'on observe la formation d'os dans certaines portions même 6 mois après l'implantation, l'absorption de l'os pré- 15 domine dans la cavité médullaire et les faisceaux osseux spongieux sont réduits en nombre et deviennent plus gros. D'autre part, l'os frais formé dans la portion percée se transforme en os cortical et fusionne avec le fémur initial environnant. Ceci montre que la formation de l'os frais dans le défaut et dans la cavité médullaire 20 ne se poursuit pas de manière illimitée, mais s'adapte finalement à la demande fonctionnelle de l'organisme. Au vu de ce fait, la charge de l'invention doit être appréciée comme une matière de charge idéale.

#### EXEMPLE 5

25 On déshydrate et on sèche un phosphate de calcium préparé par synthèse par le procédé humide pour former un tourteau que l'on calcine à 1000°C pendant 2 h. On mesure la dimension de grain cristallin au microscope électronique à balayage et l'on trouve que la dimension moyenne de grain cristallin est de 0,2  $\mu$ , 30 la dimension minimale est de 0,1  $\mu$  et la dimension maximale est de 0,4  $\mu$ . Ce tourteau est pulvérisé dans un mortier en céramique pour obtenir un échantillon de poudre qui passe au tamis de 149  $\mu$  d'ouverture de mailles. L'échantillon de poudre est soumis à l'analyse par diffraction des rayons X pour vérifier qu'il est composé 35 de l'hydroxyapatite cristalline et ne contient pas d'autres composés, et également à une analyse chimique qui montre que le rapport molaire Ca/P est de 1,69. On chauffe à nouveau cet échantillon de

poudre à 500°C pendant 5 h pour le stériliser. On prépare ainsi un échantillon de poudre à utiliser dans une expérience sur un animal et on le place dans une ampoule de verre scellée.

On prélève une portion de l'os cortical du fémur d'un  
 5 lapin adulte ayant un poids d'environ 4 kg, pour former artificielle-  
 ment un défaut d'environ 2 mm x 5 mm. On mélange une partie en poids de  
 l'os spongieux prélevé sur le lapin lui-même et on mélange avec une par-  
 tie en poids de la poudre dudit phosphate de calcium du type apatite,  
 et on ajoute encore 0,3 partie en poids d'eau distillée et on malaxe  
 10 pour plastifier le mélange. On remplit ledit défaut de l'os avec le  
 mélange plastifié. On effectue les mêmes opérations sur un groupe  
 de lapins que l'on sacrifie l'un après l'autre. On coupe transversa-  
 lement le fémur contenant le défaut pour préparer un échantillon  
 histologique et on observe les modifications histologiques.

15 Une semaine après l'opération, on observe une forma-  
 tion appréciable de l'os frais dans le voisinage des particules du  
 phosphate de calcium du type apatite et les particules du phosphate  
 de calcium et les morceaux d'os autoplastique implantés sont reliés  
 entre eux par la structure réticulée dudit os frais sans aucune réac-  
 20 tion de rejet. Après quatre semaines, on observe une croissance consi-  
 dérable de l'os frais et toutes les particules du phosphate de cal-  
 cium et des morceaux d'os spongieux sont interconnectés par les  
 faisceaux d'os frais, la portion garnie avec la charge étant faite  
 en totalité de tissu osseux de remplacement. Trois mois après  
 25 l'opération, on observe que ledit tissu osseux spongieux s'est  
 transformé en tissu osseux cortical en fusionnant avec le fémur ini-  
 tial environnant de sorte que le défaut artificiel formé dans l'os a  
 été totalement réparé. Ce résultat montre que le manque d'os auto-  
 plastique prélevé peut être compensé par des poudres de phosphate de  
 30 calcium ayant la structure cristalline de l'apatite pour garnir un  
 défaut dans l'os, l'objet de la thérapie pouvant être atteint plus  
 rapidement selon l'invention.

#### EXEMPLE COMPARATIF 1

On utilise une poudre d'alumine de haute pureté pro-  
 35 duite par la société Iwatani Kagaku K.K (sous le nom de RA-30,  
 $Al_2O_3$  à 99,9 %, passant à 100 % au tamis de 149  $\mu$ ). En suivant un  
 mode opératoire semblable à celui des exemples précédents, on pré-

pare une pâte avec ladite poudre d'alumine que l'on injecte dans la cavité médullaire du fémur d'un groupe de lapins. On étudie le progrès de la formation de l'os frais.

La figure 4 est une microphotographie (grossissement environ 400 x) d'un échantillon histologique décalcifié obtenu en découpant le fémur d'un lapin 1 mois après l'opération. Au vu du fait qu'il n'y a pas de cellules géantes ou de membranes provoquées par le corps étranger dans le voisinage des particules d'alumine, on considère que les particules ont une bonne compatibilité avec l'organisme vivant. Bien que les particules d'alumine 1 soient dispersées dans le tissu granulaire 3, il ne se forme pas d'os frais dans leur voisinage. Bien que l'on observe dans le voisinage de l'os cortical 7 un peu d'os spongieux 2 considéré comme étant formé par la stimulation de la pâte injectée, on voit que les particules d'alumine 8 n'ont pas de capacité ostéogénique (sous l'effet d'une certaine stimulation, un peu d'os frais se forme dans la cavité médullaire).

#### EXEMPLE COMPARATIF 2

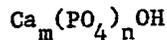
On prépare une pâte à partir d'une poudre de ciment organique d'os du commerce (résine de polyméthacrylate de méthyle vendue par la société Howmedica Co., sous le nom de "Simplex"). On injecte cette pâte dans la moelle osseuse du fémur d'un lapin de manière semblable aux exemples précédents, et on observe les modifications histologiques de la portion injectée. La figure 5 représente une microphotographie (grossissement environ 200 x) d'un échantillon histologique décalcifié de la portion injectée 1 mois après l'opération:

La moelle osseuse du fémur ayant reçu l'injection de la pâte de ciment d'os est remplie de cellules géantes neuves provoquées par le corps étranger, ce qui montre une réaction intense de rejet et l'on observe nulle part de formation d'os frais. On observe également que les particules 11 de "Simplex" sont présentes de manière dispersée et des paquets de graisse 10 sont présents çà et là.

Il est entendu que l'invention n'est pas limitée aux modes de réalisation préférés décrits ci-dessus à titre d'illustration et que l'homme de l'art pourra y apporter des modifications sans sortir du cadre de l'invention.

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

1. Matière de charge pour la restauration des portions manquantes ou des parties creuses des os, et fusionnées avec le tissu osseux, caractérisée en ce qu'elle contient des poudres d'un phosphate de calcium ayant la structure cristalline de l'apatite et une dimension de grain cristallin de 50 Å et 10 µ et représenté par la formule générale



dans laquelle  $1,33 \leq m/n \leq 1,95$  et lesdites poudres étant adaptées pour garnir une cavité à l'état fluidisé ou plastifié.

2. Matière de charge selon la revendication 1, caractérisée en ce que la dimension de grain cristallin varie d'environ 200 Å à 3 µ.

3. Matière de charge selon la revendication 1, caractérisée en ce que la granulométrie de ladite poudre de phosphate de calcium à structure d'apatite est telle que les poudres ayant des dimensions de particules de 300 µ ou moins constituent 90 % ou plus du poids total.

4. Matière de charge selon la revendication 3, caractérisée en ce que 90 % en poids ou plus de ladite poudre ont des dimensions de particules de 150 µ ou moins.

5. Matière de charge selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit phosphate de calcium à structure d'apatite est un composé artificiel préparé par un procédé de synthèse humide, à sec ou hydrothermique.

6. Matière de charge selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit phosphate de calcium à structure d'apatite est préparé par un procédé humide de synthèse et calciné à une température de 500 à 1100°C.

7. Matière de charge selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit phosphate de calcium à structure d'apatite est fritté à une température de 1100 à 1350°C.

8. Matière de charge selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle est fluidisée ou plastifiée par addition d'eau ou d'une solution isotonique de chlorure de sodium.

9. Matière de charge selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle est granulée.
10. Matière de charge selon la revendication 9, caractérisée en ce que ladite charge granulée est frittée à une température de 1100 à 1300°C pour former des particules frittées ayant au moins 30 % ou plus de pores.
11. Matière de charge selon la revendication 10, caractérisée en ce que 50 % ou plus desdits pores ont un diamètre de 100  $\mu$  ou plus.
- 10 12. Matière de charge selon la revendication 1, caractérisée en ce que la charge granulée est frittée et ensuite la poudre dudit phosphate de calcium à structure d'apatite est ajoutée à la charge granulée ainsi frittée.
- 15 13. Matière de charge selon la revendication 12, caractérisée en ce que la teneur en ladite charge granulée et frittée est de 30 % en poids ou moins.
14. Matière de charge selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'on ajoute un os spongieux à ladite charge.
15. Matière de charge selon la revendication 14, caractérisée en ce que ledit os de remplacement est un os autoplastique.
- 20 16. Matière de charge selon la revendication 14, caractérisée en ce que ledit os de remplacement est prélevé sur une source étrangère et la quantité ajoutée dudit os est de 50 % en poids ou moins.

FIG. 1

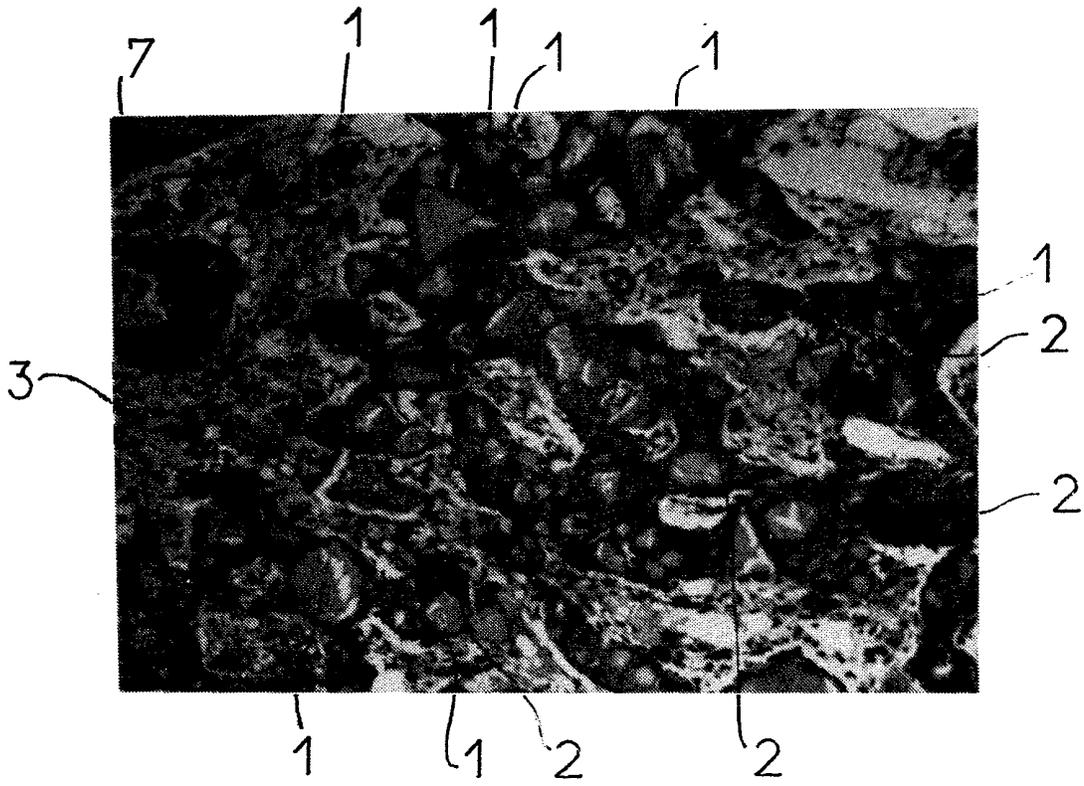


FIG. 2

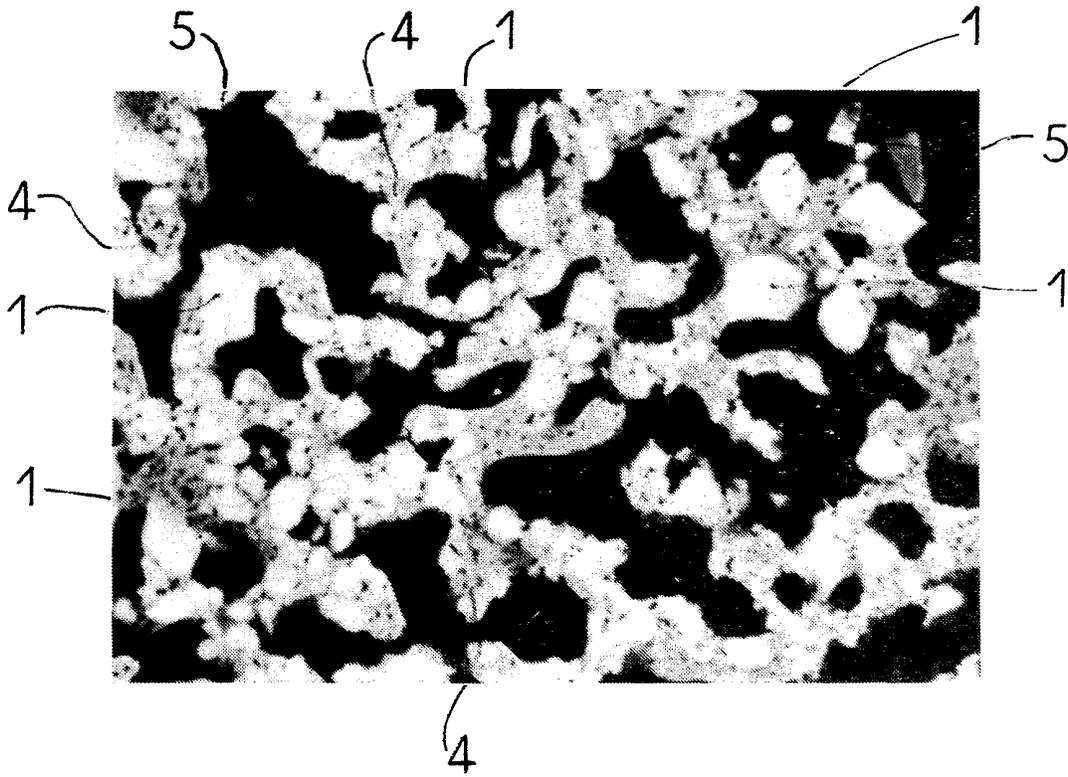


FIG. 3

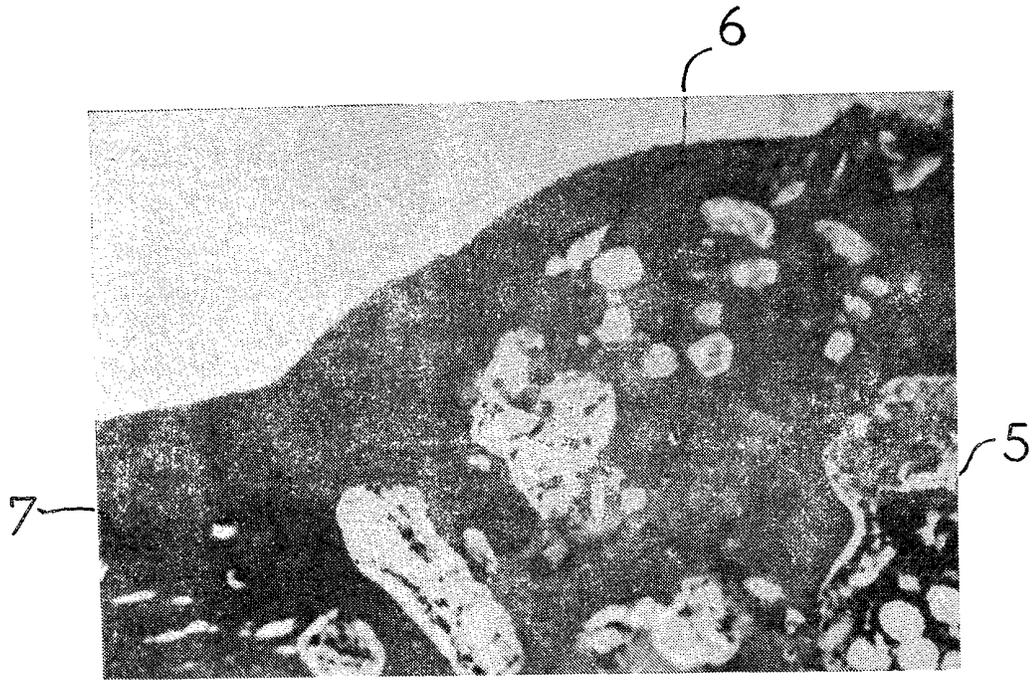


FIG. 4

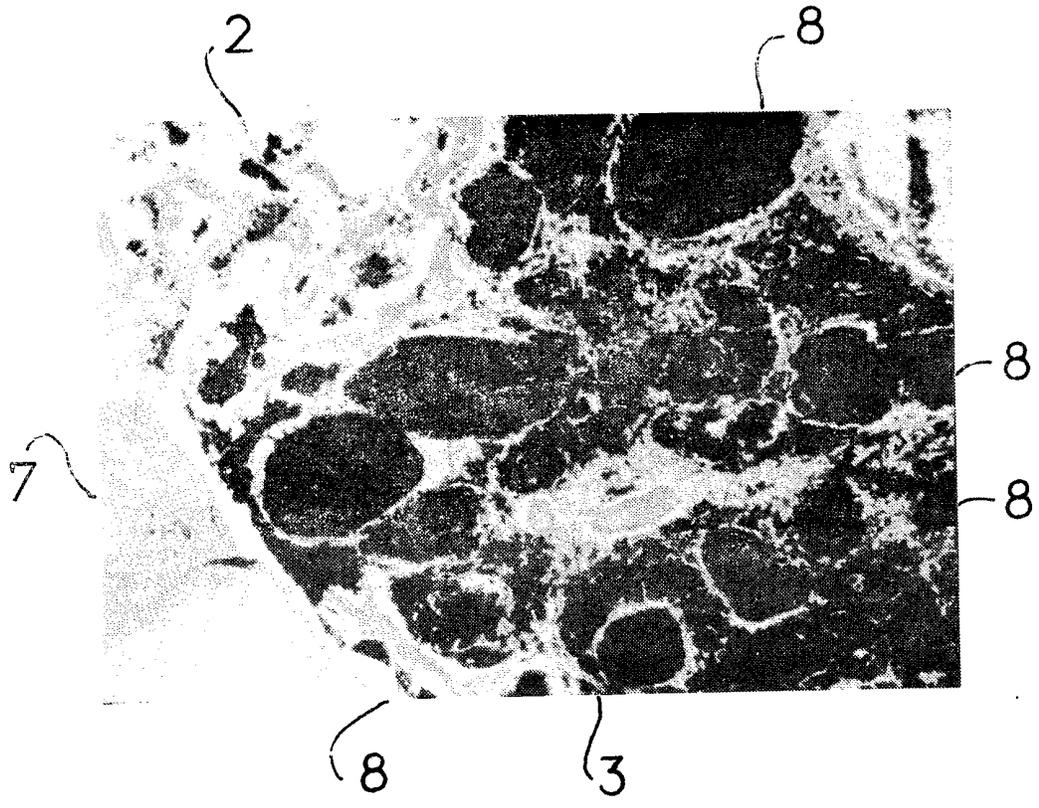


FIG. 5

