

EXAMEN EUROPEEN DE QUALIFICATION 2010

Epreuve A(Ch)

Chimie

Cette épreuve contient :

- | | | |
|---|---------------------|--------------------|
| * | Lettre du demandeur | 2010/A(Ch)/FR/1-10 |
| * | Document D1 | 2010/A(Ch)/FR/11 |
| * | Document D2 | 2010/A(Ch)/FR/12 |

LETTRE DU DEMANDEUR

Boney Materials PLC

Babylon Street 1

Riverside

Nous sommes une petite entreprise qui fait des recherches dans le domaine des matériaux inorganiques. Nous nous sommes spécialisés dans le développement de verres nouveaux et de céramiques. De façon plutôt inattendue, en raison de recherches effectuées pour l'un de nos clients, nous avons été amenés à nous occuper du domaine des verres bioactifs.

Nous pensons que les matériaux décrits dans cette lettre conviennent également pour des utilisations en dehors du domaine des matériaux bioactifs. Nous étudions actuellement la question, mais nous ne sommes pas encore arrivés à une conclusion. Nous savons qu'il n'est pas possible d'apporter ultérieurement des ajouts à une demande de brevet. Mais nous vous demandons néanmoins de rédiger des revendications couvrant également de tels produits. Veuillez noter que pour des raisons financières nous ne paierons pas de taxe de revendication pour cette demande de brevet.

Nos recherches visent essentiellement des verres pouvant aider au renouvellement du tissu osseux, point qui revêt une grande importance en chirurgie orthopédique. Cette formation de nouveau tissu osseux est aussi appelée ossification.

Il est bien connu que l'acier inoxydable, le titane et l'alumine sont utilisés pour les prothèses ou pour fixer des prothèses à l'os. Ces matériaux ne se lient pas à l'os et sont donc facteurs d'infections. Ces matériaux sont également connus comme étant des matériaux bio-inertes. Au contraire, les verres bioactifs sont non seulement capables de réaliser le contact avec l'os mais également de s'y lier solidement. Plusieurs types de verres bioactifs sont connus, tous basés sur des matériaux inorganiques contenant du calcium et des phosphates.

Depuis le début des années soixante-dix du siècle dernier, des recherches ont été menées sur les verres bioactifs, après leur découverte par Larry Hench à l'Université de Floride.

Quand un verre bioactif est disposé dans un corps humain ou animal, une ossification ou formation d'os se produit. Cette ossification est un processus assez complexe qui n'est pas encore totalement compris. A notre avis, ceci n'est pas important pour la rédaction de la demande.

Lors de la formation d'os à l'intérieur de l'organisme, il est souhaitable que l'implant prosthétique en verre se dégrade jusqu'à disparaître complètement au fur et à mesure que l'os se reconstitue. La seule façon d'utiliser les verres connus pour fabriquer des implants prosthétiques est de les réduire en poudre. Ces poudres sont ensuite transformées en une pâte à l'aide d'un liant, puis appliquées à l'endroit où la croissance osseuse est nécessaire. Les particules de poudre sont loin d'être de dimension uniforme et sont en partie trop grosses. Habituellement, les grosses particules ne sont pas complètement absorbées par la structure osseuse. En outre, ces particules sont de formes irrégulières, avec des dimensions allant de quelques micromètres à plusieurs centaines de micromètres. En raison de l'absence d'uniformité dans la taille des particules, la plupart des particules les plus petites sont absorbées complètement pendant la reconstitution osseuse, tandis que les particules les plus grosses ne sont ni absorbées, ni dégradées et génèrent des inclusions en verre indésirables dans l'os reconstitué, lequel présentera donc une structure discontinue.

De surcroît, l'arrangement aléatoire des particules de taille différente favorise la croissance des fibres osseuses selon un arrangement lui aussi aléatoire, alors que, pour la solidité mécanique de l'os, il est bien plus préférable que les fibres se reconstituent selon un arrangement régulier. L'os obtenu au moyen de ces verres bioactifs est donc irrégulier dans sa structure, et il n'est pas aussi solide qu'on pourrait attendre.

Dans certaines applications, l'utilisation d'une poudre dans un implant prosthétique est même dangereuse puisque d'une part, le sang peut former un mélange avec la poudre, ce mélange entravant la croissance osseuse et d'autre part les particules de poudre peuvent être entraînées dans la circulation sanguine et former des thromboses.

On a également préparé des fibres de verre à partir de ces compositions mais ces fibres sont très difficiles à fabriquer et ne sont pas très bien absorbées.

A présent, nos laboratoires ont trouvé une composition de verre pouvant facilement être filée en des fibres de faible diamètre. Ces fibres ont aussi une taille très régulière. Leur utilisation offre plusieurs avantages. Elles peuvent être utilisées sous forme de faisceaux ou sous d'autres formes, dans lesquelles elles sont disposées dans une direction donnée. Même lorsqu'elles sont découpées en particules plus petites, elles ont l'avantage de donner des particules plus régulières du point de vue de la forme et des dimensions.

Un verre bioactif standard connu de l'art antérieur a la composition suivante :

Composant	Teneur (en poids)
SiO ₂	40-55%
P ₂ O ₅	4-8%
CaO et/ou MgO	10-40%
Na ₂ O	jusqu'à 30%

Il a été prouvé expérimentalement qu'on peut employer K₂O et Al₂O₃ pour fabriquer des fibres de verre de qualité supérieure à partir d'un verre bioactif. Si une partie du Na₂O est remplacée par ces deux ingrédients, le verre peut être maintenu à l'état amorphe lors de la fabrication du filament, ce qui empêche la formation d'une céramique cristalline. Cet état amorphe persiste alors pendant toute la durée de vie du filament.

La présence de K₂O dans un verre bioactif est favorable pour la bioactivité. À cet égard, le K₂O est également intéressant en remplacement du Na₂O, en particulier pour les patients souffrant d'hypertension.

On ne peut cependant pas continuer à augmenter la concentration en K_2O , car accroître la quantité de K_2O a pour effet de rendre la composition plus soluble dans l'eau. Cela signifie qu'une composition de verre contenant un pourcentage trop élevé de K_2O se ramollira, et sera même transformée en un gel si elle est maintenue dans des conditions ambiantes, en raison de l'hydrolyse du K_2O sous l'effet de l'humidité atmosphérique. Par conséquent, des filaments à base de compositions de verre ayant une teneur trop élevée en K_2O ne peuvent être stockés et manipulés, par exemple tissés, que sous une atmosphère parfaitement sèche, ce qui serait pratiquement irréalisable d'un point de vue industriel.

Les effets indésirables du K_2O peuvent être compensés avec succès par l'addition d' Al_2O_3 à la composition de verre. Toutefois, des compositions ayant des teneurs élevées en Al_2O_3 présentent une réactivité moindre avec le tissu osseux.

Il a été trouvé qu'une composition de verre contenant du K_2O et du Al_2O_3 dans un certain rapport et dans certains intervalles de concentration donne de bons résultats pour ce qui est tant d'empêcher la cristallisation des filaments filés que de préserver complètement leur affinité pour les tissus osseux.

La composition peut être mise sous forme de fibres de diamètres de l'ordre de 10 à 50 μm . A partir de ces fibres, il est possible de préparer différents produits tels que des faisceaux de fibres, des gazes et des filets. De plus, on peut aussi obtenir des poudres en découpant les fibres en des longueurs d'au plus 100 μm . Il n'est pas techniquement possible de découper des fibres en des longueurs de moins de 10 μm .

Pour pouvoir filer des fibres à partir de la composition, celle-ci doit comporter entre 2 et 9% en poids de la combinaison de K_2O et de Al_2O_3 . La teneur pondérale en Al_2O_3 doit être d'au moins 0,5% et ne doit pas dépasser 2,5% en poids basé sur le poids de la composition.

Un faisceau de fibres ayant la composition décrite peut être utilisé comme implant par insertion dans une déficience osseuse, les filaments étant orientés dans la direction dans laquelle le tissu osseux est censé croître. En procédant ainsi, la solidité mécanique de l'os est beaucoup plus élevée que dans l'art antérieur.

Le faible diamètre des filaments ou fibres de moins de 50 µm est essentiel pour garantir qu'ils seront complètement absorbés. Cela signifie qu'ils sont complètement remplacés par du tissu osseux.

Les tissus, notamment les filets et les gazes, fabriqués à partir des fibres de verre de l'invention se comportent de la même façon que les faisceaux de fibres pour ce qui est de l'absorption mais permettent la croissance de l'os dans plusieurs directions préférentielles. Ainsi, un filet ou une gaze peut faire en sorte que le tissu osseux forme un réseau semblable à celui du tissu osseux d'origine.

Filets et gazes peuvent être utilisés sous forme de bandages pour maintenir la zone de l'os ayant subi une fracture.

Un produit particulière obtenu en découpant des fibres et, éventuellement, mis sous forme de pâte à l'aide d'un liant peut être implanté en utilisant des techniques connues. Etant donné que la poudre est constituée de particules de taille uniforme, elle se dégrade et est complètement remplacée par du tissu osseux au bout d'un certain temps. Un liant approprié est constitué par une solution de dextrane dans l'eau. La pâte est obtenue par addition de verre bioactif à cette solution de dextrane dans l'eau. Le dextrane doit avoir un poids moléculaire moyen de 10 000 à 100 000 Daltons. Le dextrane doit être à une concentration de 0,5 g/ml d'eau à 2,0 g/ml d'eau. À 1 g d'une telle solution, on ajoute environ 1 g de verre bioactif, mais ceci peut varier légèrement en fonction de l'utilisation. Du verre bioactif peut être ajouté en quantités de 0,5 à 1,5 g par gramme de solution de dextrane. Le dextrane, un polysaccharide ramifié, est très approprié pour un usage à l'intérieur du corps puisque le corps peut l'absorber en quelques jours.

Naturellement, comme il a déjà été signalé en rapport avec l'art antérieur, cette utilisation est uniquement justifiée quand il n'y a pas de risque de thrombose, c'est-à-dire de risque de coagulation sanguine et/ou d'entraînement des particules de poudre par le sang.

De préférence, toutefois, une poudre obtenue à partir de la composition de verre selon l'invention est destinée à être mise en œuvre comme revêtement sur une prothèse permanente. Un tel revêtement peut par exemple être appliqué à l'aide d'une torche à plasma. Par exemple, une prothèse de la hanche en titane est revêtue de la composition de verre. La prothèse est bien mieux acceptée par l'os qui l'entoure, car, au bout du compte, le revêtement en verre est complètement remplacé par le tissu osseux. Etant donné que les présentes fibres de verre peuvent être mises sous forme de poudres uniformes, le revêtement peut également être très uniforme. Il en résulte un bien meilleur ancrage à l'os qui l'entoure.

La composition peut aussi être utilisée pour produire des implants destinés à la chirurgie dentaire. Une application très utile dans le domaine dentaire consiste à revêtir la racine de l'implant dentaire avec la composition.

Nous avons effectué les expériences suivantes :

Exemples

Pour montrer les avantages de nos compositions, nous avons procédé à de nombreux essais. Dans ces essais, trois compositions différentes ont été utilisées. Nous avons également répété certains de ces essais à l'aide de compositions de l'art antérieur.

Les compositions ont été mises sous forme de fibres lorsque cela était possible. Cela a été possible avec toutes nos compositions. Les compositions de l'art antérieur, en revanche, ne permettaient pas de former des fibres convenables. Les machines pour le filage de telles fibres sont bien connues et sont disponibles dans le commerce. Le seul point nécessaire est qu'elles conviennent à filer des fibres ayant les faibles diamètres exigés. Cela ressort des spécifications de la machine. Pour nos essais, nous avons utilisé une Glassfiber2000®.

Les fibres ont été mises sous forme de faisceaux, de filets et de gazes. On les a également découpées en petites particules. Ces particules ont été mises sous forme d'une pâte au moyen d'un liant constitué de quantités égales de dextrane et d'eau.

	Composition 1	Composition 2	Composition 3
SiO ₂	46%	50%	54%
P ₂ O ₅	7%	6%	5%
CaO	19%	16%	15%
Na ₂ O	20%	15%	19%
K ₂ O	3%	5%	1%
MgO	3%	2%	4%
Al ₂ O ₃	2%	1%	2%
B ₂ O ₃	-	5%	-

On a préparé les compositions comparatives suivantes :

	Composition comparative C1	Composition comparative C2
SiO ₂	46%	54%
P ₂ O ₅	7%	5%
CaO	19%	15%
Na ₂ O	25%	22%
K ₂ O	-	-
MgO	3%	4%
Al ₂ O ₃	-	-
B ₂ O ₃	-	-

A partir des compositions 1 et 3, on a formé des fibres de 15 µm de diamètre à une température de 900°C.

La composition 2 contient un peu d'oxyde de bore (B₂O₃). La présence de B₂O₃ élargit jusqu'à entre 800°C à 1050°C le domaine de température à l'intérieur duquel la composition peut être filée en fibres sans devenir cristalline. L'oxyde de bore est utile en des quantités de 2 à 7 pourcents en poids. On a obtenu des fibres de 20 µm de diamètre.

Comme déjà mentionné plus haut, les compositions comparatives n'étaient pas appropriées à la formation de bonnes fibres. Il a seulement été possible de mettre ces compositions sous forme d'une poudre assez irrégulière.

Exemple 1

Dans un premier essai, on a découpé les fibres en petites particules. Ces particules ont été mélangées dans un liant pour former une pâte. Les poudres obtenues à partir des mélanges comparatifs ont été mélangées au même liant pour former des pâtes similaires.

Des tests ont été effectués en utilisant ces pâtes sur des rats et des lapins. Des microanalyses aux rayons X ont été effectuées sur les os avant l'insertion et immédiatement après l'insertion.

Pendant 4 mois, les portions d'os concernées ont été régulièrement vérifiées par microanalyse aux rayons X.

Le tableau suivant montre les résultats de ces tests. Dans ce tableau, nous montrons les indices d'ossification mesurés sur les différents os. L'indice d'ossification est un indice que nous avons élaboré et qui prend en compte plusieurs propriétés de l'os en croissance. Il prend en considération le degré de croissance, l'absorption du verre dans l'os, etc. L'indice est égal à 10 si le matériau a été intégralement converti en tissu osseux. Un indice supérieur ou égal à 8 signifie que l'os nouvellement formé est de très bonne qualité et solide.

	Composition 1	Composition 2	Composition 3	Composition comparative C1	Composition comparative C2
7 jours	1	1	1	1	1
14 jours	3	4	4	2	1
28 jours	5	6	5	3	2
56 jours	8	9	8	4	4
112 jours	9	9	9	4	5

Exemple 2

Dans cet exemple, on examine la question de savoir si les compositions sont appropriées dans les applications dentaires. La racine d'un implant dentaire a été revêtue de fibres découpées de composition 3. Le revêtement a été appliqué à la torche à plasma. À titre de comparaison, des implants dentaires ont été également produits à l'aide de la composition comparative C2.

Les implants ont été testés sur un groupe de volontaires dans une clinique dentaire spécialisée dans les implants dentaires. Des implants non revêtus ont également été testés. Les patients ont été examinés à deux reprises par microanalyse aux rayons X. Comme pour l'exemple 1, l'indice d'ossification a été déterminé. Les résultats apparaissent dans le tableau suivant :

	Composition 3	Composition comparative C2	Aucun revêtement
1 mois	6	3	1
4 mois	9	5	3

Comme il résulte de ce tableau, l'implant dentaire est vraiment bien absorbé dans la mâchoire. Même par rapport à la composition de revêtement comparative, on constate un net avantage pour la nouvelle composition. Cet avantage est qu'il y a moins de risque que le patient perde l'implant.

Exemple 3

Dans un troisième essai, on a revêtu des prothèses de hanche de fibres découpées ayant les compositions 1 et 2 et des particules de la composition comparative C1. Ces prothèses ont été implantées à des volontaires devant recevoir une nouvelle prothèse de hanche. De nouveau, l'examen aux rayons X a été utilisé pour déterminer l'effet des revêtements. Cet examen aux rayons X a clairement montré que les compositions 1 et 2 donnaient une bien meilleure adhérence que la composition comparative C1 de l'art antérieur.

La présente lettre ne fait état que de trois compositions testées pour leur bioactivité. Nous avons mis au point de nombreuses autres compositions différentes qui se situent dans les limites que nous avons décrites, et qui peuvent toutes être mises facilement sous forme de fibres. Toutefois, pour des raisons financières, il n'a pas été possible de tester la bioactivité de ces compositions. Nous pensons néanmoins que ces compositions présentent une bioactivité similaire à celle des compositions des exemples.

DOCUMENT D1

Les verres bioactifs ont été découverts par Larry Hench de l'Université de Floride. Depuis lors, de nombreuses recherches ont été effectuées pour rendre ces verres
5 propres au traitement des os.

Ces verres se sont révélés utiles dans bon nombre d'applications. La première application est le revêtement de prothèses. En particulier, le revêtement des prothèses de hanche et du genou a trouvé des applications importantes dans la chirurgie
10 classique. Grâce à leurs revêtements, ces prothèses sont de moins en moins rejetées par l'organisme. Un autre type de prothèse qui a profité grandement des verres bioactifs est l'implant dentaire. La racine à implanter dans la mâchoire est également revêtue de verre bioactif. Dans ce cas aussi, une meilleure fixation de l'implant est obtenue. Les compositions utilisées dans l'art dentaire contiennent généralement un composé fluoré,
15 par exemple du fluorure de calcium.

La plupart des compositions à base de verre qui, d'après la littérature, ont été utilisées se situent dans les plages suivantes :

Composant	Teneur (en poids)
SiO ₂	40-55%
P ₂ O ₅	4-8%
CaO et/ou MgO	10-40%
Na ₂ O	jusqu'à 30%

20 Souvent, des verres bioactifs sont utilisés sous la forme d'une pâte. De telles pâtes sont généralement obtenues par mélange de la poudre de verre bioactif avec un mélange de dextrane et d'eau. Le dextrane doit avoir un poids moléculaire moyen de 10 000 à 100 000 Daltons. Le dextrane doit être utilisé en une concentration de 1 g/ml d'eau. À
25 1 g de cette solution, on ajoute habituellement environ 1 g de verre bioactif.

DOCUMENT D2

GLASS TIMES

- 5 Dans notre numéro bimensuel relatif à des compositions de verre surprenantes, nous avons cette fois un article en provenance de l'État de Washington, aux États-Unis. Le Dr William I. Neglas a préparé les compositions de verre suivantes :

	Composition 1	Composition 2	Composition 3
SiO ₂	46%	50%	54%
P ₂ O ₅	7%	6%	5%
CaO	19%	16%	15%
Na ₂ O	20%	15%	19%
K ₂ O	3%	5%	1%
MgO	3%	2%	4%
Al ₂ O ₃	2%	1%	2%
B ₂ O ₃	-	5%	-

- 10 Le Dr Neglas rapporte avoir pu fabriquer un verre intéressant à partir de ces compositions et réalise actuellement des expériences avec des compositions proches des compositions 1 à 3. Il ne sait rien à propos des éventuelles applications de ces compositions de verre. Tous ceux qui trouvent des applications utiles pour ces compositions intéressantes peuvent nous envoyer un courriel à
- 15 surprising@glasstimes.com.

Comme d'habitude, l'idée la plus intéressante sera récompensée d'un service de 6 verres à vin.