



**HAL**  
open science

## Compositions et propriétés de nouveaux ciments biomédicaux à base de carbonate de calcium

Christèle Combes, Christian Rey

► **To cite this version:**

Christèle Combes, Christian Rey. Compositions et propriétés de nouveaux ciments biomédicaux à base de carbonate de calcium. Matériaux 2006, Nov 2006, Dijon, France. pp.0. hal-04037259

**HAL Id: hal-04037259**

**<https://hal.science/hal-04037259>**

Submitted on 20 Mar 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## Compositions et propriétés de nouveaux ciments biomédicaux à base de carbonate de calcium

C. Combes<sup>a</sup>, C. Rey<sup>b</sup>

<sup>a</sup> CIRIMAT, UMR CNRS-INPT-UPS 5085, Equipe Physico-Chimie des Phosphates, ENSIACET, 118 route de Narbonne, 31077 Toulouse cedex 4, France, Christele.Combes@ensiacet.fr

<sup>b</sup> CIRIMAT, UMR CNRS-INPT-UPS 5085, Equipe Physico-Chimie des Phosphates, ENSIACET, 118 route de Narbonne, 31077 Toulouse cedex 4, France, Christian.Rey@ensiacet.fr

---

### **RESUME:**

Les ciments ioniques sont une voie d'avenir des biomatériaux de substitution osseuse et dentaire. Des compositions originales de ciments biorésorbables et biocompatibles incluant une proportion importante de carbonate de calcium synthétique (de 40 % à 100 % de CaCO<sub>3</sub> dans le mélange de poudres initial) éventuellement associé à un phosphate de calcium métastable ont été mises au point dans la perspective de répondre à un besoin de ciments biomédicaux aux propriétés de résorption accrues. Elles constituent une gamme étendue de compositions finales de ciments microporeux (de 100 % CaCO<sub>3</sub> à 100 % apatite nanocristalline carbonatée) offrant la possibilité d'adapter la composition du ciment à l'application visée. La diffraction des RX et la spectroscopie infrarouge apparaissent comme des techniques de caractérisation complémentaires pour l'étude de ces nouveaux types de ciments.

**MOTS-CLES :** *Ciment biomédical, carbonate de calcium, phosphate de calcium, spectroscopie FTIR*

---

### **Introduction**

Le comblement de pertes de substances osseuses d'origine traumatique ou pathologique (maladies parodontales, tumeur, ostéoporose) est un problème de santé publique. La recherche d'un biomatériau permettant une régénération rapide et de qualité reste ouverte. Dans cette perspective, les ciments ioniques sont une voie d'avenir des biomatériaux de substitution osseuse et dentaire aussi bien sous la forme d'une pâte moulée mise en place sur le site chirurgical que sous la forme d'un système pâteux injectable durcissant in situ. Les ciments biomimétiques à base de phosphates de calcium (CaP) se sont considérablement développés ces dernières années en raison de leur excellente biocompatibilité et de leur bioactivité [1-3]. Cependant, leur vitesse de résorption restant en général trop lente, une amélioration de leurs propriétés de biodégradation est nécessaire.

Le carbonate de calcium (CaCO<sub>3</sub>) se rencontre dans la nature notamment sous trois variétés cristallines et une variété amorphe : la calcite, l'aragonite, la vaterite et le carbonate de calcium amorphe, cités par ordre décroissant de stabilité en solution [4-5]. Les substituts osseux à base de carbonate de calcium naturel (nacre, corail) traité physico-chimiquement sont biocompatibles et bioactifs ; ils sont utilisés depuis plus de 20 ans notamment sous forme de poudre et de céramique poreuse [6-11]. Cependant, les difficultés d'approvisionnement, les variabilités biologiques et les risques de contamination virale et/ou bactérienne ou encore par des résidus organiques représentent des inconvénients majeurs à l'emploi de carbonates de calcium naturels dans l'élaboration de biomatériaux.

Les propriétés de résorption des biomatériaux minéraux sont en général considérées comme étant contrôlées par la solubilité des phases qui les constituent. En raison de la solubilité supérieure des carbonates de calcium par rapport aux phosphates de calcium, l'introduction d'une quantité importante d'une variété métastable de  $\text{CaCO}_3$  (vatérite ou aragonite) devrait conférer aux ciments minéraux une plus grande vitesse de résorption et ainsi favoriser une reconstruction osseuse plus rapide [5, 11]. Récemment, des compositions originales de ciments biorésorbables et biocompatibles incluant une proportion importante de carbonate de calcium synthétique (de 40 % à 100 % de  $\text{CaCO}_3$  dans la phase solide initiale) ont été mises au point dans la perspective de répondre à un besoin de ciments biomédicaux aux propriétés de résorption accrues [12-13]. Le principe de base de ces ciments repose sur la réactivité de mélanges bi- ou triphasiques de poudres incluant des variétés métastables du carbonate de calcium (amorphe ou cristallisées) éventuellement associées à un phosphate de calcium métastable. Deux principaux outils de caractérisation, la diffraction des RX et la spectroscopie infrarouge, sont utilisés pour étudier les possibilités de contrôle de la composition finale du ciment en fonction de la composition du mélange de poudres initial. C'est dans la perspective d'adapter la composition et donc les propriétés de résorption du ciment en fonction de l'application visée que nous présentons la formulation et les propriétés de cette gamme de compositions originales de ciment en démontrant l'intérêt et la complémentarité des outils de caractérisation mis en œuvre pour cette étude.

### Matériels et Méthodes

Les différentes poudres réactives impliquées dans les compositions de ciments étudiées ont été préparées par double décomposition. Les carbonates de calcium sont obtenus à partir d'une solution de chlorure de calcium et d'une solution de carbonate de sodium portée à 100°C pour la synthèse de l'aragonite (Ar) et à température ambiante pour celle de la vatérite (V) [13]. Le carbonate de calcium amorphe (ACC) est préparé très rapidement par double décomposition à température ambiante entre une solution cationique de chlorure de calcium et de chlorure de magnésium et une solution anionique d'hydrogencarbonate de sodium [12]. Les phosphates de calcium amorphe (phosphate tricalcique amorphe (TCPam,  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2, n\text{H}_2\text{O}$ )) et cristallisé (phosphate dicalcique dihydraté ou brushite (Br,  $\text{CaHPO}_4, 2\text{H}_2\text{O}$ )) entrant dans certaines compositions de ciments étudiées ont été préparés à partir, d'une part, d'une solution de nitrate de calcium (pour la brushite) additionnée d'une solution d'ammoniaque à 20% pour la synthèse du TCPam et, d'autre part, d'une solution de dihydrogénophosphate d'ammonium pour la synthèse de la brushite ou d'une solution d'hydrogénophosphate de di-ammonium pour la synthèse du TCPam additionnée dans les 2 cas d'une solution d'ammoniaque à 20% [13]. Le TCPam subit ensuite un traitement thermique à 400°C pendant 30 minutes afin d'éliminer l'eau associée aux cristaux tout en maintenant une structure amorphe. L'ensemble des poudres préparées sont filtrées, lavées à l'eau désionisée (sauf pour ACC) puis lyophilisées et enfin conservées au congélateur pour éviter les éventuelles évolutions.

La phase solide du ciment est constituée d'un mélange bi- ou tri-phasique de poudres métastables synthétisées. Ce mélange pulvérulent est mélangé à une quantité appropriée de phase liquide (eau désionisée) pour former une pâte malléable qui est ensuite placée en atmosphère saturée d'eau et à 37°C dans un récipient fermé.

Toutes les poudres synthétisées ainsi que les ciments élaborés sont caractérisés par spectroscopie infrarouge en transmission sous forme d'une pastille de KBr (spectromètre Perkin Elmer 1600 FTIR), par diffraction des rayons X (diffractomètre Inel CPS 120 équipé d'une anticathode au cobalt) et observés par

microscopie électronique à balayage (microscope Leo 435 VP, échantillons fixés avec du scotch double face au carbone puis métallisés à l'argent). La teneur en ions carbonate dans les ciments a été déterminée à l'aide d'un coulomètre à CO<sub>2</sub> (Coulometrics Inc.).

La détermination de la proportion d'aragonite dans un mélange aragonite-vatérite a pu être faite grâce à une méthode semi-quantitative mise au point par Combes et coll. et basée sur la décomposition de la bande v<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en 2 bandes caractéristiques de la vatérite et de l'aragonite respectivement à 875 cm<sup>-1</sup> et 855 cm<sup>-1</sup> [12].

La vitesse de prise est suivie à l'aide d'un analyseur de texture TA-XT2 équipé d'une aiguille cylindrique de 0,7 mm de diamètre. Le temps de prise est considéré comme correspondre au temps au bout duquel la pâte développe une résistance à la pénétration de l'aiguille supérieure à 600 g/mm<sup>2</sup>. La résistance à la compression a été mesurée à l'aide d'une machine de type Hounsfield Series S. Les éprouvettes ont été préparées en plaçant la pâte dans des moules cylindriques (hauteur/diamètre ≃ 2 avec un diamètre égal à 10,5 mm), en tassant celle-ci pour éliminer les bulles d'air éventuellement piégées et enfin en plaçant le tout dans un récipient étanche en atmosphère saturée d'eau et à 37°C. Une fois le ciment durcit, l'éprouvette est séchée durant 7 jours à température ambiante puis démoulée avant l'essai mécanique.

### Résultats et discussion

Le tableau 1 rassemble les compositions et les caractéristiques physico-chimiques des différents ciments à base de carbonate de calcium étudiés. Dans tous les cas, la proportion de carbonate de calcium dans le mélange initial de poudres est supérieure à 40 % (massique) et nous distinguons le ciment uniquement à base de CaCO<sub>3</sub> métastables (phases amorphe et cristallisée) et les ciments mixtes CaCO<sub>3</sub>-CaP associant une ou plusieurs phases métastables de CaCO<sub>3</sub> à un phosphate de calcium métastable (phase amorphe ou cristallisée).

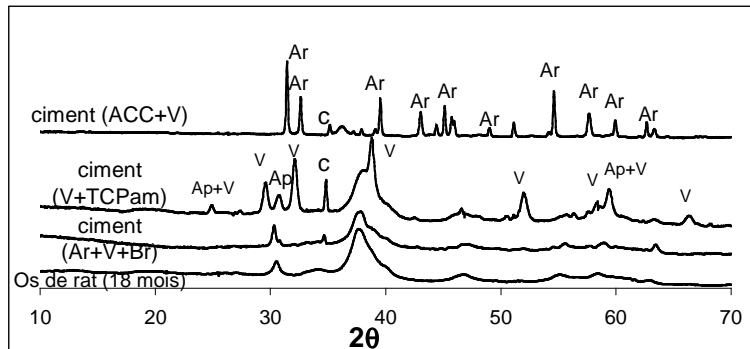
**Tableau 1 :** Exemples de compositions de ciments à base de CaCO<sub>3</sub> avant et après la prise et le durcissement

Ciment avant la prise					Ciment après la prise et le durcissement		
Mélange de poudres	Composition (m:m)	P/C (m/m)	L/S (m/m)	t <sub>prise</sub> (min)	Composition	R <sub>comp</sub> (MPa)	% CO <sub>3</sub> <sup>2-</sup> (m/m)
ACC+V	1:2	0	0,55	112	Ar	3	≃ 60
V+TCPam	1:1	1,67	0,72	25	n-Ap+V	2	21,2
V+Br	1:1	1,5	0,5	60	n-Ap+V	13	17,5
Ar+V+Br	1:2:4	2	0,71	30	n-Ap	7	10,0

V = vatérite CaCO<sub>3</sub> ; Ar = aragonite CaCO<sub>3</sub> ; ACC = carbonate de calcium amorphe ; Br = Brushite (phosphate dicalcique dihydraté : CaHPO<sub>4</sub>, 2H<sub>2</sub>O) ; TCPam : phosphate tricalcique amorphe (Ca<sub>3</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, nH<sub>2</sub>O) ; n-Ap = apatite nanocristalline ; L = phase liquide ; S = phase solide ; R<sub>comp</sub> = résistance en compression, t<sub>prise</sub> = temps de prise

La diffraction des rayons X permet de mettre en évidence les phases cristallisées formées au cours de la prise et du durcissement du ciment (voir figure 1). Les exemples de compositions présentés conduisent à une gamme de compositions du ciment après durcissement allant de 100 % en carbonate de calcium (le

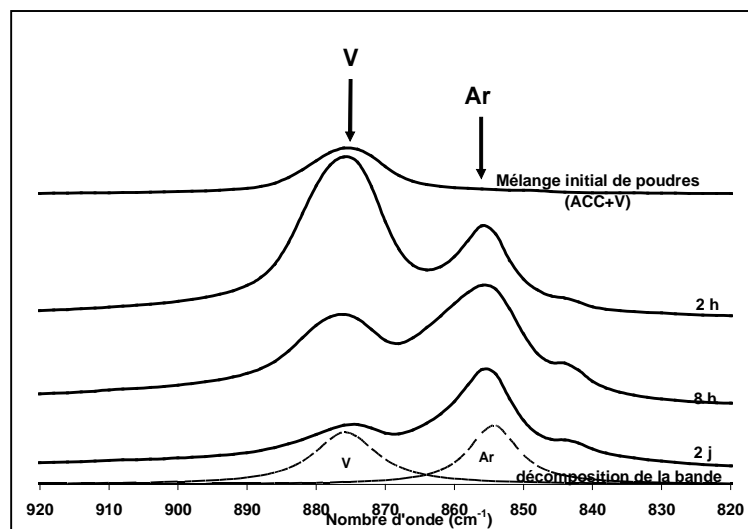
mélange de poudres (ACC+V) conduit à un ciment constitué d'aragonite) à 100% en apatite mal cristallisée analogue au minéral osseux (cas du mélange Ar+V+Br) avec des compositions intermédiaires associant la vatérite ( $\text{CaCO}_3$  métastable) à une apatite mal cristallisée (voir figure 1). Cette technique permet notamment dans le cas d'un mélange ((Ar+V+Br) ; 1:2 :4) de montrer la formation exclusive d'une apatite mal cristallisée analogue au minéral osseux indiquant une réaction totale entre les carbonates et les phosphates pour former une apatite carbonatée [3]. La proportion massique d'ions carbonate dans cette apatite est très élevée (10%  $\text{CO}_3^{2-}$  en masse) ; une telle teneur en ions carbonate dans une apatite est difficilement obtenue par des voies classiques de synthèse de ces composés.



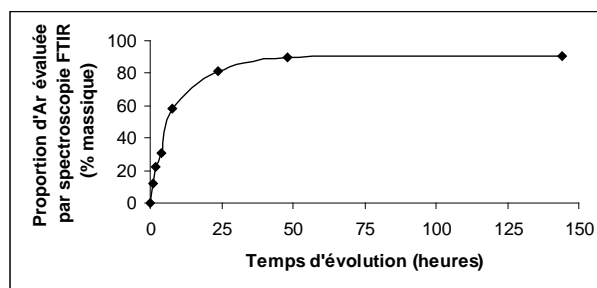
**Figure 1** : Diagrammes de diffraction des RX de différents ciments à base de carbonate de calcium et d'un échantillon d'os de rat.

Dans le cas du ciment uniquement à base de  $\text{CaCO}_3$ , la spectroscopie infrarouge permet d'avoir une évaluation semi-quantitative des différentes variétés polymorphes de  $\text{CaCO}_3$  impliquées dans la réaction de prise et de durcissement de ce ciment. Ainsi, la disparition progressive de la vatérite et la formation concomitante d'aragonite sont clairement mises en évidence en suivant l'évolution des bandes caractéristiques de ces 2 variétés de  $\text{CaCO}_3$  dans le domaine  $\nu_2\text{CO}_3$  respectivement à  $875\text{ cm}^{-1}$  et  $855\text{ cm}^{-1}$  (voir Figure 2). Ainsi, grâce à une analyse plus fine basée sur la décomposition de la bande  $\nu_2\text{CO}_3$  suivant une méthode d'étalonnage déjà établie pour des mélanges de vatérite et d'aragonite, nous pouvons évaluer la proportion relative d'aragonite dans un mélange vatérite-aragonite [12]. Les résultats obtenus grâce à cette méthode sont présentés sur la figure 3 où nous pouvons observer l'évolution de la proportion d'aragonite au cours de la prise et du durcissement du ciment. La (re)cristallisation du mélange carbonate de calcium amorphe et vatérite en aragonite est particulièrement importante au cours des huit premières heures d'évolution du ciment (voir figures 2 et 3). La composition finale correspond à un ciment majoritairement constitué d'aragonite (> 90% d'aragonite en masse). La présence d'aragonite très largement majoritaire est confirmée par l'observation au microscope électronique à balayage qui laisse apparaître des aiguilles d'aragonite enchevêtrées assurant ainsi la cohésion du ciment (voir Figure 4a).

Dans le cas des ciments mixtes  $\text{CaCO}_3\text{-CaP}$ , le ciment est toujours constitué majoritairement d'une apatite mal cristallisée formée lors de la réaction de prise et de nombreux micropores qui ne semblent cependant pas interconnectés sont visibles sur le cliché de microscopie électronique à balayage du ciment préparé à partir du mélange (TCPam+V) (voir Figure 4b).



**Figure 2 :** Spectres FTIR dans le domaine  $\nu_2\text{CO}_3$  d'un ciment préparé à partir du mélange (ACC+V) après différents temps d'évolution à 37°C et en atmosphère saturée d'eau. Exemple de décomposition de la bande infrarouge mettant en évidence les bandes relatives à la vatérite (875  $\text{cm}^{-1}$ ) et à l'aragonite (855  $\text{cm}^{-1}$ ) [12].

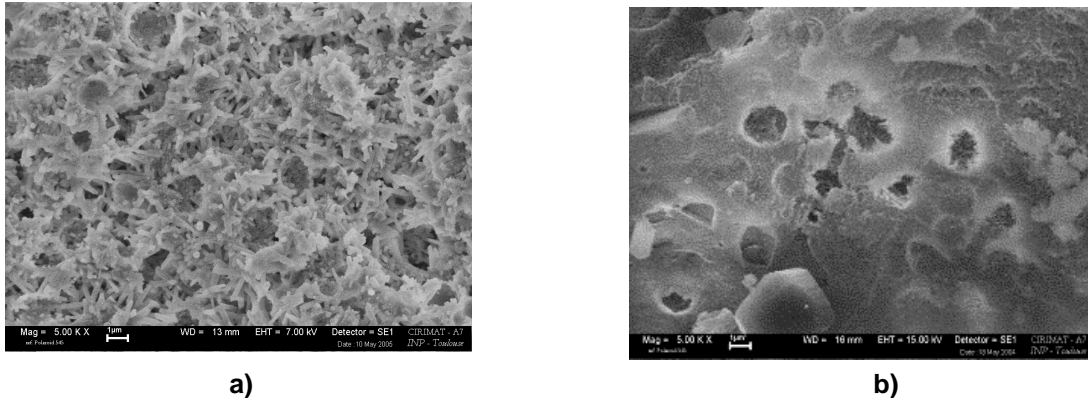


**Figure 3 :** Evolution de la proportion d'aragonite au cours de la prise et du durcissement du ciment préparé à partir du mélange (ACC+V). Evaluation à partir des données de spectroscopie infrarouge selon la méthode semi-quantitative décrite par Combes et coll. [12]

Selon le rapport P/C dans le mélange de poudres initial, il est possible d'obtenir une large gamme de compositions de ciments incluant une proportion variable de  $\text{CO}_3^{2-}$  (de 10% à 60%  $\text{CO}_3^{2-}$  en masse, voir Tableau 1). Dans les conditions des fluides biologiques, le carbonate de calcium et en particulier la vatérite et l'aragonite sont métastables et donc plus solubles que l'apatite [14]. L'intérêt de cette gamme de ciments biphasiques  $\text{CaCO}_3$ -CaP est, d'une part, d'inclure en proportion importante un carbonate de calcium métastable plus soluble que l'apatite et, d'autre part, d'offrir la possibilité d'adapter la composition finale du ciment (proportion de  $\text{CaCO}_3$ ) et donc ses propriétés de résorption en fonction de l'application visée. Nous pouvons faire l'analogie entre ce concept de ciments biphasiques encore très peu exploité et les céramiques biphasiques à base de phosphates de calcium (HA- $\beta$ TCP) largement étudiées et développées [15-20]. Toutefois, une étude complémentaire est nécessaire afin de mieux préciser le contrôle de la proportion de  $\text{CaCO}_3$  métastable restant dans le ciment final à partir du rapport  $\text{PO}_4/\text{CO}_3$  initial.

Le temps de prise des ciments uniquement à base de  $\text{CaCO}_3$  est inférieur à 2 heures ; il est de l'ordre de 30 minutes pour les ciments mixtes  $\text{CaCO}_3$ -CaP (voir Tableau 1). La résistance à la compression de l'ensemble

de ces ciments reste médiocre mais dans une gamme de valeurs comparable à celle des ciments phosphocalciques actuellement sur le marché international. Toutefois, les propriétés mécaniques n'apparaissent pas comme une caractéristique essentielle pour ces ciments biorésorbables notamment pour des applications de comblement osseux dans des zones peu chargées mécaniquement.



**Figure 4** : Clichés de microscopie électronique à balayage (x5000) :

- a) ciment préparé à base du mélange (ACC+V)
- b) ciment préparé à base du mélange (V +TCPam)

### Conclusion

Une gamme étendue de compositions finales de ciments microporeux (de 100 %  $\text{CaCO}_3$  à 100 % apatite nanocristalline carbonatée) a été mise au point à partir de différents mélanges pulvérulents à base de carbonate de calcium métastable éventuellement associé à un phosphate de calcium métastable. La présence d'une quantité importante d'une variété métastable de  $\text{CaCO}_3$  (vatérite ou aragonite) devrait conférer au ciment une plus grande vitesse de résorption du ciment et favoriser une reconstruction osseuse plus rapide. La complémentarité des techniques de diffraction des RX et de spectroscopie infrarouge permet un suivi qualitatif et semi-quantitatif des réactions impliquées dans la prise et le durcissement des ciments uniquement à base de  $\text{CaCO}_3$  et mixtes  $\text{CaCO}_3$ -CaP. Enfin, selon le rapport  $\text{CO}_3/\text{PO}_4$  initial, il est possible d'obtenir une large gamme de compositions avec une proportion différente en  $\text{CaCO}_3$  dans un ciment biphasique  $\text{CaCO}_3$ -CaP ce qui devrait permettre d'adapter les propriétés de résorption du ciment en fonction de l'application visée.

Au delà de l'originalité de ces compositions de ciments hydrauliques à base de  $\text{CaCO}_3$  métastable, ce concept ouvre une voie d'élaboration à basse température de matériaux massifs à base d'apatites mal cristallisées présentant un fort taux de carbonatation (environ 10 %) ou encore de substrats micro- et/ou macroporeux à base de  $\text{CaCO}_3$  auxquels il sera possible d'associer des ions et/ou des molécules biologiquement actifs ( $\text{Sr}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ , antibiotique, facteur de croissance) compte tenu de la stabilité du pH et de la température au cours de la prise et du durcissement de ces ciments.

### Références:

1. Bohner M. Calcium orthophosphates in medicine: from ceramics to calcium phosphate cements. Injury, Int.J. Care Injured, 31S, D37-47, 2000.

2. Constantz BR, Ison IC, Fulmer MT, Poser RD, Smith ST, VanWagoner M, Ross J, Goldstein SA, Jupiter JB, Rosenthal DI. Skeletal repair by in situ formation of the mineral phase of bone. *Science*, 267, 1796-1798, 1995.
3. Rey C, Tofighi A, Mounic S, Combes C, Lee D. Biomimetism and Calcium Phosphate Cements. In Mainard D, Louis JP, éditeurs. *Actualités en Biomatériaux vol. VI*, Paris, Editions Romillat, 27-37, 2002.
4. Meldrum FC. Calcium carbonate in biomineralisation and biomimetic chemistry. *Int Mater Rev*, 48, 187-224, 2003.
5. Brecevic L, Nielsen AE. Solubility of amorphous calcium carbonate. *J Crystal Growth* 1989; 98: 504-510.
6. Chiroff RT, White EW, Weber JN, Roy DM. Tissue ingrowth of Replamineform implants. *J Biomed Mater Res*, 9, 29-45, 1975.
7. Souyris F, Pellequer C, Payrot C, Servera C. Coral, a new biomedical material. Experimental and first clinical investigations on Madreporaria. *J Maxillofac Surg*, 13, 64-69, 1985.
8. Guillemin G, Patat JL, Meunier A. Natural corals used as bone graft substitutes. *Bulletin de l'Institut Océanographique de Monaco*, 14(3), 67-77, 1995.
9. Atlan G, Delattre O, Berland S, LeFaou A, Nabias G, Cot D, Lopez E. Interface between bone and nacre implants in sheep. *Biomaterials*, 20, 1017-1022, 1999.
10. Damien E, Revell PA. Coralline hydroxyapatite bone graft substitute: a review of experimental studies and biomedical applications. *J Applied Biomaterials and Biomechanics*, 2, 65-73, 2004.
11. Braye F, Irigaray JL, Jallot E, Oudadesse H, Weber G, Deschamps N, Deschamps C, Frayssinet P, Tourenne P, Tixier H, Terver S, Lefaivre J, Amirabadi A. Resorption kinetics of osseous substitute: natural coral and synthetic hydroxyapatite. *Biomaterials*, 17, 1345-1350, 1996.
12. Combes C, Miao B, Bareille R, Rey C. Preparation, physical-chemical characterisation and cytocompatibility evaluation of calcium carbonate cements. *Biomaterials*, 27, 1945-1954, 2006.
13. Combes C, Bareille R, Rey C. Calcium carbonate-calcium phosphate mixed cement compositions for bone reconstruction. *J Biomed Mater Res A*, (accepté), 2006.
14. Larsen MJ, Pearce EIF. Saturation of human saliva with respect to calcium salts. *Arch Oral Biol*, 48, 317-322, 2003.
15. Daculsi G, Laboux O, Malard O, Weiss P. Current state of the art of biphasic calcium phosphate bioceramics. *J Mater Sc: Mater Med*, 14, 195-200, 2003.
16. Mirtchi AA, Lemaître J, Munting E. Calcium phosphate cements: study of the  $\beta$ -tricalcium phosphate-dicalcium phosphate-calcite cements. *Biomaterials*, 11, 83-88, 1990.
17. Nillson M, Fernandez E, Sarda S, Lidgren L, Planell JA, Characterization of a novel calcium phosphate/sulphate bone cement. *J Biomed Mater Res*, 61, 600-607, 2002.
18. Rawlings CE, Wilkins RH, Hanker JS, Georgiade NG, Harrelson JM. Evaluation in cats of a new material for cranioplasty: a composite of plaster of Paris and hydroxylapatite. *J Neurosurg*, 69, 269-275, 1988.
19. Bohner M. New hydraulic cements based on  $\beta$ -tricalcium phosphate-calcium sulfate dihydrate mixtures. *Biomaterials*, 25, 741-749, 2004.
20. Jamali A, Hilpert A, Debes J, Afshar P, Rahban S, Holmes R. Hydroxyapatite/calcium carbonate (HA/CC) vs. plaster of Paris: A histomorphometric and radiographic study in a rabbit tibial defect model. *Calcif Tissue Int*, 71, 172-178, 2002.