

19 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
COURBEVOIE

11 N° de publication : **3 091 489**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)
21 N° d'enregistrement national : **19 15711**
51 Int Cl⁸ : **B 01 J 20/04 (2019.12), C 01 B 25/32**

12 **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION** A1

22 Date de dépôt : 30.12.19.
30 Priorité : 09.01.19 JP 2019-002111.

43 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 10.07.20 Bulletin 20/28.
56 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Ce dernier n'a pas été
établi à la date de publication de la demande.*
60 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

Demande(s) d'extension :

71 Demandeur(s) : JAPAN ATOMIC ENERGY AGENCY
Société de droit étranger — JP.

72 Inventeur(s) : SEKINE Yurina, NANKAWA Takuya et
KOZAI Naofumi.

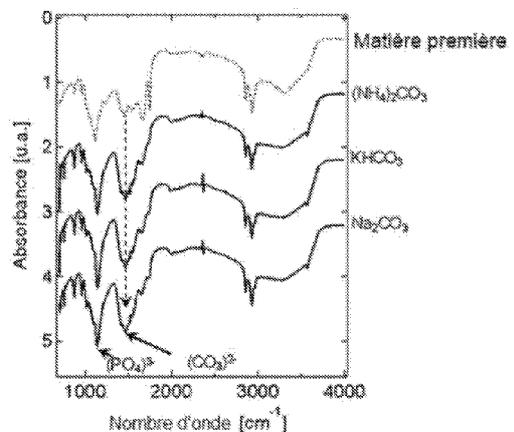
73 Titulaire(s) : JAPAN ATOMIC ENERGY AGENCY
Société de droit étranger.

74 Mandataire(s) : NOVAGRAAF TECHNOLOGIES.

54 **PROCÉDÉ DE PRODUCTION DE CARBONATE APATITE.**

57 L'invention concerne un procédé efficace de produc-
tion d'un carbonate apatite. Le procédé comprend : une pre-
mière étape de calcination d'un os animal ; et une deuxième
étape de mise en réaction d'un produit calciné d'os obtenu
lors de la première étape avec un composé de carbonate
basique.

Figure pour l'abrégé : 8



FR 3 091 489 - A1



Description

Titre de l'invention : PROCÉDÉ DE PRODUCTION DE CARBONATE APATITE

Domaine de l'invention

[0001] La présente invention concerne une technologie de production de carbonate apatite.

Description de l'art associé

[0002] Puisque les composés d'apatite présentent une bonne affinité pour les organismes vivants, un grand nombre d'études ont été réalisées sur leurs procédés de synthèse et leurs propriétés physiques visant à leur utilisation en tant que matériaux d'os artificiels, vecteurs de distribution de médicaments et analogues, et en tant qu'adsorbants de métaux. Puisque les composés d'apatite sont généralement synthétisés en utilisant $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ et CaCO_3 en tant que matières premières et en réalisant un frittage à une température supérieure ou égale à 500°C , ils ont présenté un problème de coût pour une application en tant qu'adsorbants métalliques et analogues qui doivent être produits de manière peu coûteuse.

[0003] Le document de brevet JP 5486790 B décrit un procédé de production d'une poudre d'hydroxyapatite utilisant des particules d'apatite obtenues par calcination d'os naturel. Toutefois, aucun procédé efficace n'est connu pour obtenir du carbonate apatite à partir d'un matériau naturel tel que l'os.

Résumé de l'invention

[0004] Un aspect de la présente invention concerne un procédé efficace de production d'un carbonate apatite.

[0005] Les présents inventeurs ont développé un procédé de production peu coûteux et simple d'un carbonate apatite avec une efficacité d'introduction de carbonate élevée en utilisant, en tant que matière première, des os de bétail qui sont généralement mis au rebut en tant que déchets, et en calcinant les os à une pression élevée, puis en mettant en réaction les os avec un composé de carbonate basique.

[0006] La présente invention concerne :

[0007] (1) Un procédé de production d'un carbonate apatite, comprenant :

- une première étape de calcination d'un os animal ; et
- une deuxième étape de mise en réaction d'un produit calciné d'os obtenu lors de la première étape avec un composé de carbonate basique.

[0008] (2) Le procédé selon (1), dans lequel l'os animal est un os de cochon, un os d'oiseau ou un os de vache.

[0009] (3) Le procédé selon (1) ou (2), dans lequel la calcination lors de la première étape est réalisée à une pression allant de la pression atmosphérique à 3 atm, à une tem-

pérature de 100 à 200°C.

- [0010] (4) Le procédé selon l'un quelconque de (1) à (3), dans lequel, lors de la deuxième étape, le composé de carbonate basique est ajouté en une quantité de 1 % en poids à 50 % en poids, par rapport au poids du produit calciné d'os.
- [0011] (5) Le procédé selon l'un quelconque de (1) à (4), dans lequel la réaction avec le composé de carbonate basique lors de la deuxième étape est réalisée à une température de 30 à 90°C.
- [0012] (6) Le procédé selon l'un quelconque de (1) à (5), dans lequel le sel d'acide carbonique basique est un ou plusieurs choisis dans le groupe constitué par NaHCO_3 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 , KHCO_3 , CaCO_3 , MgCO_3 , Li_2CO_3 et $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$.
- [0013] (7) Le procédé selon l'un quelconque de (1) à (6), comprenant en outre une troisième étape de séchage d'un produit traité d'os obtenu lors de la deuxième étape.
- [0014] (8) Le procédé selon l'un quelconque de (1) à (7), comprenant en outre une étape de pulvérisation de l'os.
- [0015] Selon la présente invention, un carbonate apatite peut être produit efficacement par un procédé doux et simple en utilisant des os de bétail ou analogues en tant que matière première. Puisque le composé de carbonate apatite obtenu par le procédé de production de la présente invention présente un taux d'introduction de groupes carbonate élevé, le composé peut être utilisé de manière appropriée pour des utilisations comprenant l'adsorption et l'élimination de métaux lourds, tels que le strontium radioactif, et en tant que matériau d'os artificiels, vecteurs de distribution de médicament, et analogues.

Brève description des dessins

- [0016] Fig 1 : La Figure 1 montre des photographies d'échantillons d'os avant (a) et après (b) un traitement par un composé de carbonate basique.
- [0017] Fig 2 : La Figure 2 montre une photographie d'une poudre d'un échantillon d'os obtenue par un traitement par un composé de carbonate basique et un traitement de séchage, suivis par une pulvérisation.
- [0018] Fig 3 : La Figure 3 montre un motif de diffraction de rayons X (XRD) d'une poudre d'un échantillon d'os.
- [0019] Fig 4 : La Figure 4 montre des spectres d'absorption infrarouge (IR) de poudres d'échantillons d'os.
- [0020] Fig 5 : La Figure 5 montre des photographies représentant une image de microscopie électronique à balayage (MEB) (a) et une image de microscopie électronique en transmission (MET) (b) d'une poudre d'un échantillon d'os.
- [0021] Fig 6 : La Figure 6 montre des photographies représentant des images MET de poudres d'échantillons d'os obtenues avec un traitement par un composé de carbonate basique ou sans un traitement par un composé de carbonate basique.

- [0022] Fig 7 : La Figure 7 montre un graphe représentant la relation entre la quantité d'hydrogénocarbonate de sodium ajouté et le taux d'introduction de groupes carbonate.
- [0023] Fig 8 : La Figure 8 est un graphe représentant les effets d'introduction de groupes carbonate obtenus avec divers sels d'acide carbonique.

Description détaillée de l'invention

- [0024] Le procédé de production d'un carbonate apatite de la présente invention comprend :
- une première étape de calcination d'un os animal ; et
 - une deuxième étape de mise en réaction d'un produit calciné d'os obtenu lors de la première étape avec un composé de carbonate basique.

Première étape

- [0025] Des exemples de l'os animal comprennent les os de mammifères et les os de poissons. L'os animal est de préférence un os de bétail. Par exemple, un os de cochon, un os d'oiseau, un os de vache ou analogue peut être utilisé.
- [0026] Les conditions de calcination sont de préférence des conditions dans lesquelles de l'eau peut être éliminée de l'os. Par exemple, la condition de température est de préférence dans la plage allant de 100 à 200°C, de manière davantage préférée de 120 à 150°C. La pression est de préférence dans la plage allant de la pression atmosphérique à 3 atm, de manière davantage préférée de 1,5 atm à 2,5 atm, de manière particulièrement préférée d'environ 2 atm. Le temps de calcination n'est pas limité, et peut être réglé de manière appropriée en fonction de la quantité traitée et/ou analogue. Le temps de calcination est, par exemple, de 0,5 à 5 heures. Puisque de la moelle osseuse est détachée de l'os par cette étape de calcination, la moelle osseuse peut facilement être éliminée manuellement. Ainsi, la première étape est de préférence suivie par une élimination de la moelle osseuse avant la réalisation de la deuxième étape.

Deuxième étape

- [0027] Lors de la 2^{ème} étape, un composé de carbonate basique est mis en réaction avec le produit calciné d'os obtenu lors de la première étape, afin d'introduire des groupes carbonate dans un composé d'apatite contenu dans le produit calciné d'os. En d'autres termes, une partie des groupes phosphate et/ou des groupes hydroxyle contenus dans le composé d'apatite sont remplacés par des groupes carbonate. Par ailleurs, la réaction avec le composé de carbonate basique est également efficace pour éliminer efficacement la matière organique restant dans l'os.
- [0028] Le composé de carbonate basique qui peut être utilisé ici n'est pas limité dans la mesure où il présente une basicité et est capable d'introduire des groupes carbonate dans le composé d'apatite. Des exemples du composé de carbonate basique comprennent NaHCO_3 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 , KHCO_3 , CaCO_3 , MgCO_3 , Li_2CO_3 et $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$. NaHCO_3 est particulièrement préféré.

[0029] Lors de la réaction, le produit calciné d'os et le composé de carbonate basique peuvent être ajoutés à un liquide tel que de l'eau, et, si nécessaire, le mélange résultant peut être agité, pour mettre ceux-ci en réaction l'un avec l'autre. La quantité du composé de carbonate basique ajouté est de préférence dans la plage allant de 1 % en poids à 50 % en poids, de manière davantage préférée de 10 à 50 % en poids, par rapport au poids du produit calciné d'os. Le temps de réaction est de préférence de 3 à 72 heures, de manière davantage préférée de 10 à 72 heures. La température de réaction est de préférence dans la plage allant de 30 à 90°C, de manière davantage préférée de 40 à 60°C.

[0030] Le taux d'introduction de groupes carbonate dans le composé d'apatite peut être régulé par ajustement de la concentration du composé de carbonate basique ajouté et/ou du temps de réaction. En augmentant le taux d'introduction de groupes carbonate, une fonction améliorée en tant que matériau adsorbant les métaux peut être obtenue.

Étape de séchage

[0031] Après la deuxième étape, une étape de séchage de l'échantillon d'os obtenu est de préférence réalisée. Le procédé de séchage n'est pas limité, et l'échantillon peut être séché par séchage au soleil ou en utilisant un séchoir. Le temps de séchage n'est pas non plus limité dans la mesure où il est suffisant pour l'élimination d'eau, et peut être réglé de manière appropriée en fonction de la quantité de l'échantillon et des conditions de séchage.

Étape de pulvérisation (microparticulation)

[0032] Bien que le composé de carbonate apatite obtenu par le procédé de la présente invention puisse être utilisé tel quel à un état de vrac (avec une taille, par exemple, d'environ 5 à 10 cm), il peut être pulvérisé en fonction de l'utilisation. La pulvérisation peut être réalisée en utilisant des moyens connus. Par la pulvérisation, une poudre ayant une taille de particule de plusieurs dizaines à plusieurs centaines de micromètres peut être préparée.

Composé de carbonate apatite

[0033] Le composé de carbonate apatite obtenu par le procédé de la présente invention est caractérisé en ce qu'il contient en tant que composants majeurs du calcium, des groupes carbonate, des groupes phosphate et des groupes hydroxyle, et présente un taux d'introduction de groupes carbonate élevé. Le taux d'introduction de groupes carbonate n'est pas limité dans la mesure où le composé peut être obtenu par le procédé de la présente invention. Le taux d'introduction de groupes carbonate n'est de préférence pas inférieur à 15,0 % en poids, de manière davantage préférée n'est pas inférieur à 15,4 % en poids, de manière encore davantage préférée n'est pas inférieur à 15,6 % en poids, de manière particulièrement préférée n'est pas inférieur à 16,0 % en

poids. Le rapport molaire Ca/P n'est par exemple pas inférieur à 1,5. La teneur en groupes carbonate peut être quantifiée en comparant l'intensité d'absorption de la bande d'absorption des groupes carbonate qui apparaît à 1400 à 1550 cm^{-1} dans le spectre d'absorption infrarouge, avec celle d'un phosphate de calcium contenant du carbonate ayant une teneur en carbonate connue.

[0034] Le composé de carbonate apatite obtenu par le procédé de la présente invention peut contenir un métal autre que Ca, tel que le cuivre (Cu), le zinc (Zn), le strontium (Sr), le magnésium (Mg), le potassium (K), le fer, (Fe) ou le sodium (Na).

[0035] Le composé de carbonate apatite obtenu par le procédé de la présente invention peut être un composé contenant une structure cristalline. Dans un tel cas, en considérant la taille des cristallites comme les unités minimales constituant le cristal, le cristal obtenu peut présenter une taille de cristallite moyenne d'environ 1 à 100 nm, ce qui est plus petit que les tailles classiques.

EXEMPLES

[0036] La présente invention est décrite ci-dessous plus concrètement par des exemples. Les modes de la présente invention ne sont toutefois pas limités aux exemples suivants.

Exemple 1

[0037] **Préparation de matériaux et évaluation de propriétés physiques**

[0038] Un os de cochon est porté à 130°C à 2 atm pendant 3 heures. La moelle osseuse détachée est retirée (1^{ère} étape). Ensuite, 5 g (échantillon 1), 0,5 g (échantillon 2), 0,05 g (échantillon 3) ou 0,025 g (échantillon 4) de NaHCO_3 est ajouté à 2,5 g de l'échantillon dans 50 ml d'eau pure, et chaque mélange résultant est porté à 45°C à pression atmosphérique pendant 48 heures (2^{ème} étape). Ensuite, chaque mélange est lavé avec de l'eau, puis séché à 60°C pendant 2 heures (Fig 1). Cet échantillon est pulvérisé sous la forme de poudre (Fig 2). La poudre résultante est utilisée en tant que matériau selon la présente invention, et soumise à l'évaluation suivante. À titre de comparaison, un échantillon préparé en réalisant uniquement la première étape suivie par un séchage et une pulvérisation (échantillon α), et un hydroxyapatite disponible dans le commerce sont utilisés.

[0039] Par analyse de diffraction de rayons X sur poudre, il est confirmé que les matériaux selon la présente invention présentent une structure cristalline hexagonale ($P6_3/m$) similaire au composé d'hydroxyapatite disponible dans le commerce (Fig 3). Puisqu'un arrière-plan large apparaît en raison d'une structure amorphe, il a été constaté que les matériaux présentent une faible cristallinité. Selon les résultats d'une mesure du spectre d'absorption par spectroscopie d'absorption infrarouge, il a été constaté que les matériaux selon la présente invention contiennent un groupe carbonate, un groupe phosphate et un groupe hydroxyle (Fig 4). Par ailleurs, selon

l'analyse de fluorescence de rayons X, il a été constaté que les matériaux contiennent du cuivre (Cu), du zinc (Zn), du strontium (Sr), du magnésium (Mg), du potassium (K), du fer (Fe) et du sodium (Na), ainsi que du calcium (Ca) en tant que composants majeurs (Tableau 1). À partir de ces résultats, il a été montré que les matériaux selon la présente invention sont du carbonate apatite contenant des ions métalliques. En utilisant un microscope électronique à balayage (MEB) et un microscope électronique en transmission (MET), les matériaux selon la présente invention ont été observés (Fig 5). En résultat, il a été constaté que les cristallites présentent des tailles ayant une largeur de 5 à 12 nm et une longueur de 20 à 85 nm.

[0040] [Tableaux1]

Tableau 1 Espèces métalliques contenues

Espèce élémentaire	Teneur (%)
Ca	93,48
Cu	1,98
Zn	1,64
Sr	1,31
K	0,63
Fe	0,57
Na	0,31
Mg	0,08

[0041] Tout d'abord, l'échantillon α , auquel aucun NaHCO_3 n'a été ajouté, est observé par microscopie électronique en transmission (Fig 6). Contrairement aux cas dans lesquels du NaHCO_3 a été ajouté, les cristallites présentent une agrégation, et il a été constaté qu'ils étaient couverts avec des films minces. Les films minces sont considérés être de la matière organique qui faisait partie de l'os. Il a ainsi été montré que lorsque la quantité de NaHCO_3 ajouté augmente, le taux d'élimination de matière organique augmente.

[0042] Le rapport d'intensité carbonate/phosphate est calculé à partir du spectre d'absorption, et la quantité de carbonate introduit est calculée à partir du rapport entre les pics. Selon un procédé décrit dans un brevet connu (microparticules de phosphate de calcium, JP 2005-126335 A), une spectrométrie de masse d'une apatite artificielle contenant du carbonate connue (Sigma) est réalisée. À partir de ce résultat, le coefficient de corrélation entre le rapport entre les pics et la quantité de carbonate est déterminé pour le calcul. Les résultats sont indiqués dans le Tableau 2 et la Figure 7 (Fig 7). Lorsque la quantité de NaHCO_3 ajouté augmente, le taux d'introduction de groupes carbonate augmente. Les échantillons montrent des taux d'introduction de carbonate extrêmement élevés qui n'auraient pas pu être obtenus par des procédés de production connus. Ceci peut être dû, par exemple, au fait que l'aire de contact de l'apatite dérivée d'os avec le carbonate augmente en résultat de l'élimination de la matière organique par le métal alcalin, qui s'est produite en même temps que

l'introduction de carbonate. Chaque site occupé par le carbonate est considéré être l'un quelconque parmi un site phosphate, un site hydroxyle, un site non apatitique ou un site d'adsorption de surface.

[0043] [Tableaux2]

Tableau 2 Composition chimique

Échantillon	Taux d'introduction de carbonate (% en poids)	Ca/P
1	16,79	1,75
2	16,05	1,69
3	15,65	1,58
4	15,44	-
α	15,40	-

[0044] Chaque échantillon est soumis à une mesure du potentiel zêta. Les résultats sont indiqués dans le Tableau 3. Le potentiel zêta présente des valeurs négatives lorsque le taux d'introduction de groupes carbonate augmente. Ceci est dû à de légères modifications dans la composition et la structure cristalline qui se sont produites en résultat de l'introduction de groupes carbonate. La charge négative est également une propriété utile pour l'adsorption de métaux cationiques dangereux.

[0045] [Tableaux3]

Tableau 3 Potentiels zêta d'échantillons

Potentiels zêta (mV)				
Échantillon 1	Échantillon 2	Échantillon 3	Échantillon α	Hydroxyapatite
-46,2	-32,1	-15,8	-14,7	-5,5

[0046] À partir de ces résultats, il a été découvert qu'un matériau ayant une capacité d'adsorption élevée pour les ions métalliques peut être synthétisé en augmentant la quantité de NaHCO_3 ajouté, en raison de la contribution des deux facteurs suivants : (1) l'élimination efficace de la matière organique de l'os, et (2) la formation de sites d'adsorption stables par l'introduction de groupes carbonate.

Exemple 2

[0047] **Préparation de matériaux et évaluation de propriétés physiques**

[0048] L'introduction de carbonate en utilisant divers sels d'acide carbonique est évaluée. Un os de cochon est porté à 130°C à 2 atm pendant 3 heures. La moelle osseuse détachée est éliminée (1^e étape). Ensuite, 5 g de carbonate d'ammonium ($(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$), de carbonate de sodium (Na_2CO_3) ou d'hydrogénocarbonate de potassium (KHCO_3) est ajouté à 2,5 g de l'échantillon et 50 ml d'eau pure, et le mélange résultant est porté à 45°C à pression atmosphérique pendant 48 heures (2^{ème} étape). Ensuite, chaque mélange est lavé avec de l'eau, puis séché à 60°C pendant 2 heures. Cet échantillon est pulvérisé sous la forme de poudre.

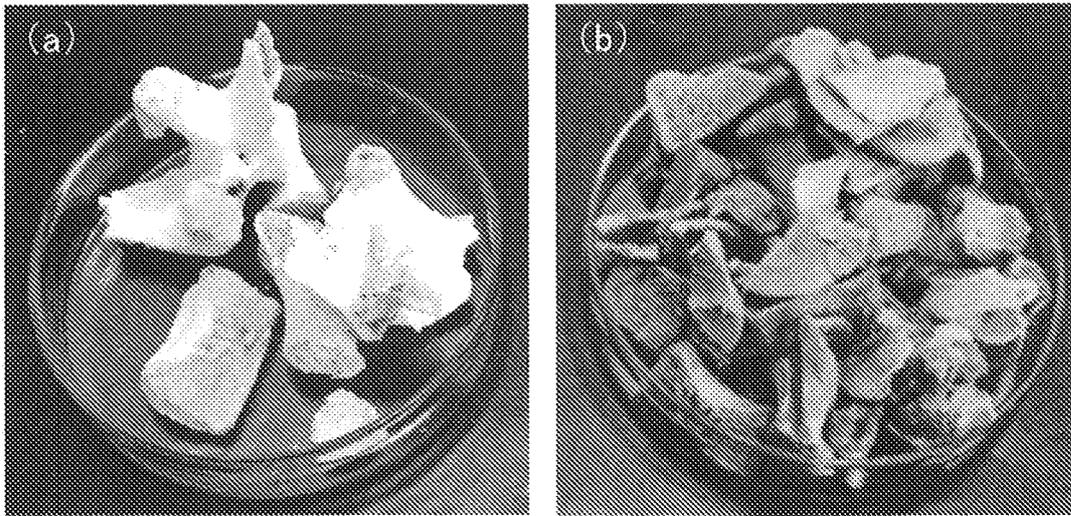
[0049] Selon les résultats d'une mesure du spectre d'absorption par spectroscopie

d'absorption infrarouge, les échantillons préparés avec chaque sel d'acide carbonique présentent des augmentations de l'intensité du pic du groupe carbonate, indiquant le succès de l'introduction de carbonate (Fig 8).

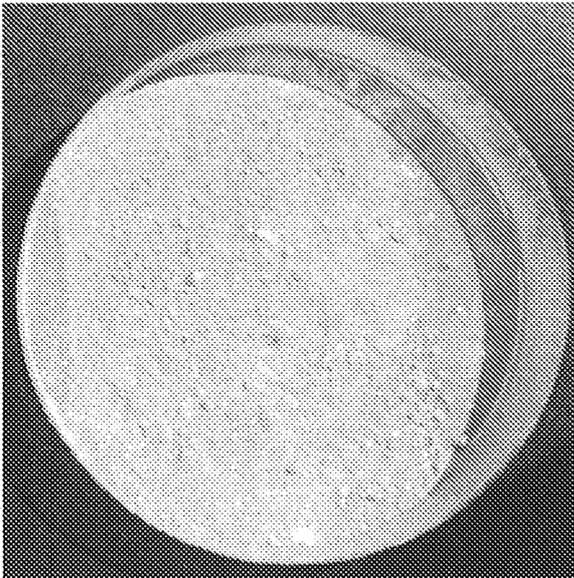
Revendications

- [Revendication 1] Procédé de production d'un carbonate apatite, comprenant :
- une première étape de calcination d'un os animal ; et
 - une deuxième étape de mise en réaction d'un produit calciné d'os obtenu lors de la première étape avec un composé de carbonate basique.
- [Revendication 2] Procédé selon la revendication 1, dans lequel l'os animal est un os de cochon, un os d'oiseau ou un os de vache.
- [Revendication 3] Procédé selon la revendication 1, dans lequel la calcination lors de la première étape est réalisée à une pression allant de la pression atmosphérique à 3 atm, à une température de 100 à 200°C.
- [Revendication 4] Procédé selon la revendication 1, dans lequel, lors de la deuxième étape, le composé de carbonate basique est ajouté en une quantité de 1 % en poids à 50 % en poids, par rapport au poids du produit calciné d'os.
- [Revendication 5] Procédé selon la revendication 1, dans lequel la réaction avec le composé de carbonate basique lors de la deuxième étape est réalisée à une température de 30 à 90°C.
- [Revendication 6] Procédé selon la revendication 1, dans lequel le sel d'acide carbonique basique est un ou plusieurs choisis dans le groupe constitué par NaHCO_3 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 , KHCO_3 , CaCO_3 , MgCO_3 , Li_2CO_3 et $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$.
- [Revendication 7] Procédé selon la revendication 1, comprenant en outre une troisième étape de séchage d'un produit traité d'os obtenu lors de la deuxième étape.
- [Revendication 8] Procédé selon la revendication 1, comprenant en outre une étape de pulvérisation de l'os.

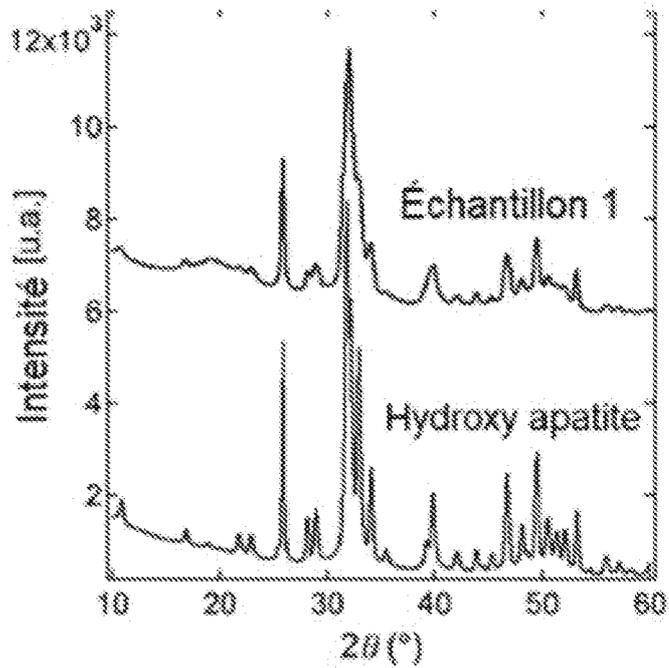
[Fig. 1]



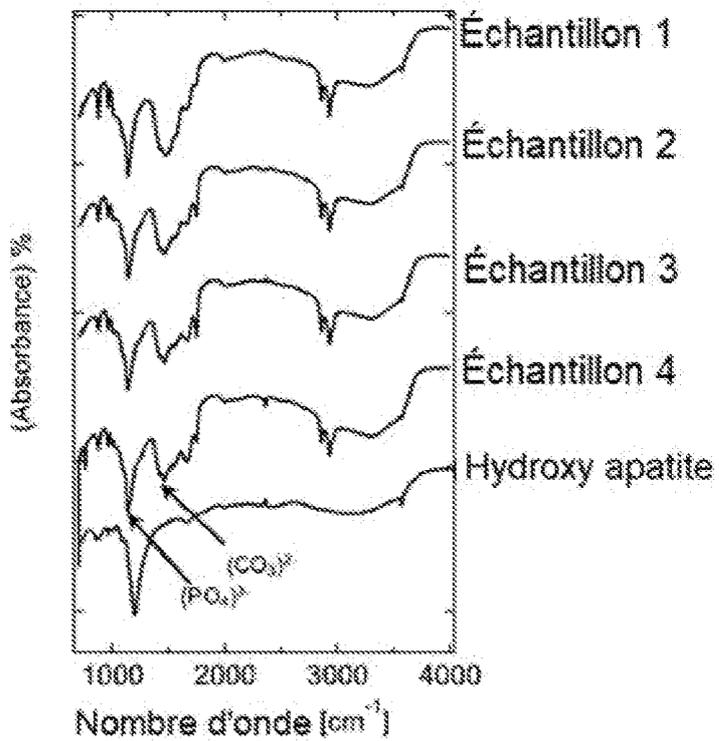
[Fig. 2]



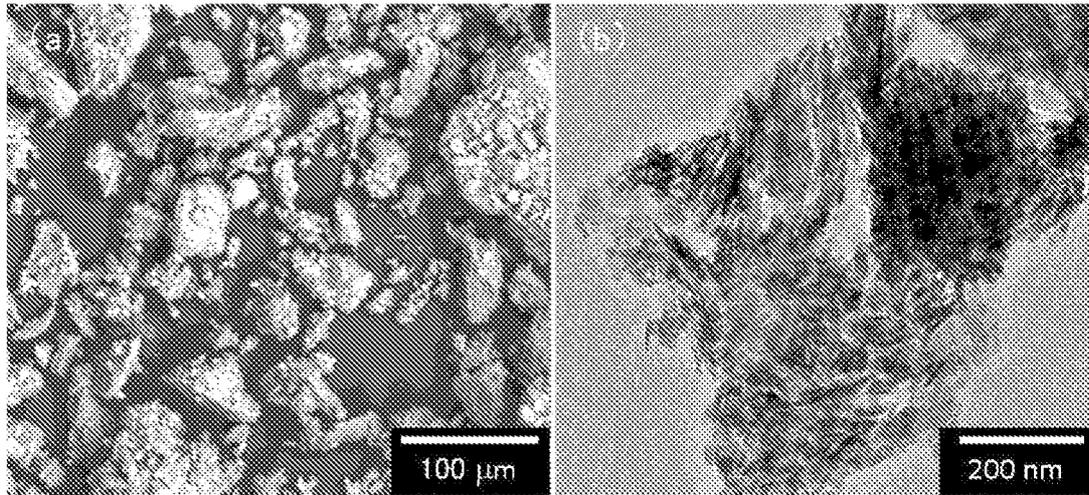
[Fig. 3]



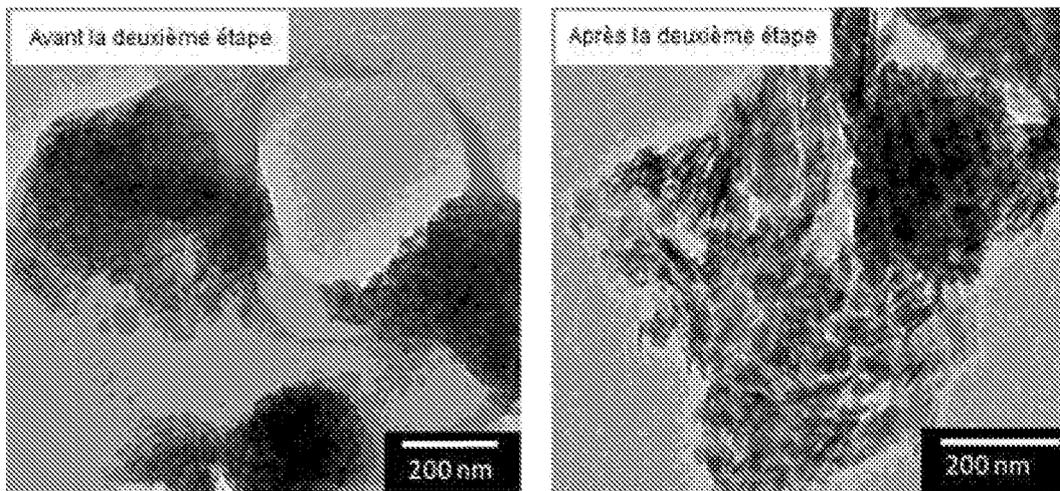
[Fig. 4]



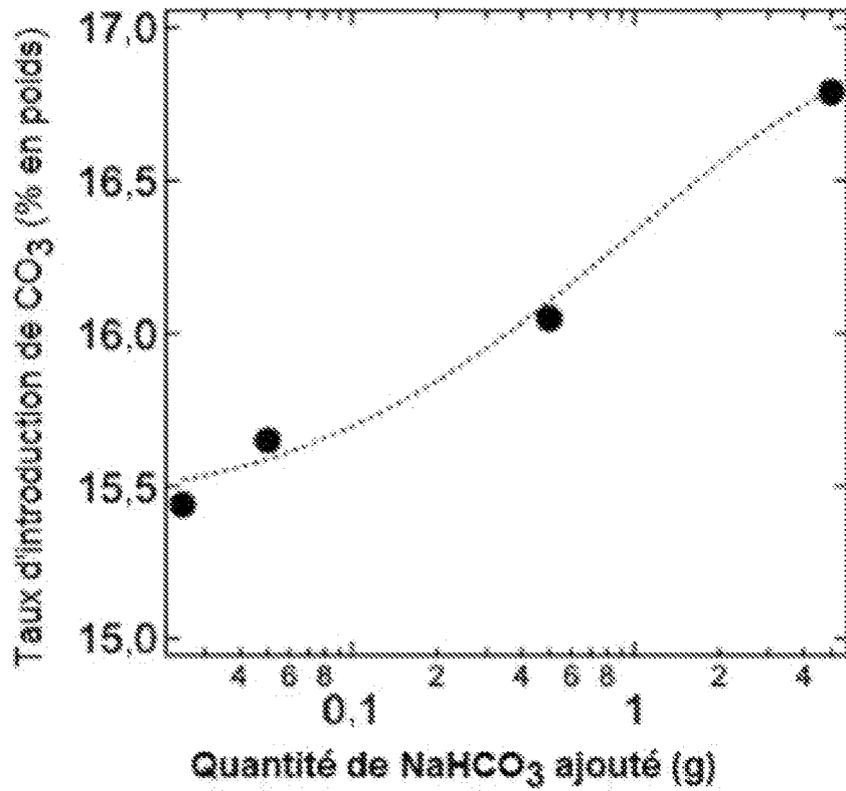
[Fig. 5]



[Fig. 6]



[Fig. 7]



[Fig. 8]

