

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 592 220**

51 Int. Cl.:

A61L 24/00 (2006.01)
A61L 27/12 (2006.01)
A61L 27/46 (2006.01)
A61L 27/58 (2006.01)
C01B 25/32 (2006.01)
C04B 35/447 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.03.2010 PCT/EP2010/052721**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.09.2010 WO10100209**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.03.2010 E 10706005 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.06.2016 EP 2403543**

54 Título: **Compuestos fosfocálcicos dopados con galio**

30 Prioridad:

03.03.2009 EP 09305194

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

28.11.2016

73 Titular/es:

GRAFTYS (33.3%)
Eiffel Park 415, Rue Claude Nicolas Ledoux Pôle
activités Aix en Provence
13854 Aix en Provence Cedex 3, FR;
UNIVERSITÉ DE NANTES (33.3%) y
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE (C.N.R.S.) (33.3%)

72 Inventor/es:

BUJOLI, BRUNO;
BOULER, JEAN-MICHEL;
JANVIER, PASCAL;
KHAIROUN, IBRAHIM y
SCHNITZLER, VERENA

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 592 220 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos fosfocálcicos dopados con galio

- 5 **[0001]** La invención se refiere a nuevos compuestos fosfocálcicos dopados con galio y a procedimientos de fabricación de los mismos.

Antecedentes de la invención

- 10 **[0002]** El hueso es un material compuesto de biopolímeros, principalmente colágeno, y un componente inorgánico identificado como carbonato hidroxiapatita, aproximado como $(Ca,Mg,Na)M_{10}(PO_4,CO_3,HPO_4)_6(OH,Cl)_2$.

- [0003]** La desregulación de la actividad ósea de un individuo es la causa de numerosas patologías óseas tales como osteoporosis, enfermedad de Paget o tumores osteolíticos. Teniendo en cuenta, en particular, el aumento en la esperanza de vida humana, la osteoporosis se ha convertido en un problema de salud pública y se han iniciado numerosas investigaciones para remediarlo. Dado que las patologías óseas en consideración son causadas por un desequilibrio en la remodelación ósea para el beneficio de la actividad de los osteoclastos, una de las rutas de tratamiento contempladas consistió en reducir la actividad de los osteoclastos, con el fin de ralentizar la degradación del material óseo.

- 20 **[0004]** Desde hace mucho tiempo se sabe que el galio se concentra en el tejido esquelético, en particular en regiones de depósito y remodelación de hueso (por ejemplo, Dudley y Maddox, 1949; Nelson y col., 1972). Sin embargo, existe muy poca información sobre los mecanismos de la captación del galio por las células óseas y los mecanismos de la acumulación esquelética del galio siguen siendo en gran medida desconocidos. Se sabe que el galio se adsorbe *in vitro* en hidroxiapatita sintética y en consecuencia la cristalización y probablemente la disolución de hidroxiapatita disminuyen (Donnelly y Boskey, 1989; Blumenthal y Cosma, 1989). En un estudio reciente, Korbas y col., 2004, comunicaron experimentos en los que el tejido óseo incorpora galio *in vitro* con una estructura local similar a la brushita. Los compuestos del modelo dopado con galio desvelados tienen una relación molar Ca/P de 1 (ACP y brushita) y 1,66 (AHP).

- 30 **[0005]** Muchos estudios han demostrado que el galio inhibe la resorción ósea y reduce el calcio en plasma a través de su actividad de antirresorción (por ejemplo, Warrell y col., 1984, 1985; Warrell y Bockman, 1989; Bernstein, L.R. 1998). Por ejemplo, el documento US-4.529.593 desvela un procedimiento eficaz contra la pérdida efectiva de calcio desde el hueso usando un compuesto de galio, tal como nitrato de galio. La pérdida excesiva de calcio puede estar relacionada con hipocalcemia, osteoporosis o hiperparatiroidismo. El compuesto de galio se administra por vía intravenosa, subcutánea o intramuscular.

- [0006]** Basándose en su actividad de antirresorción, el galio se ha usado también en el tratamiento clínico de hipocalcemia de las malignidades (Warrell y Bockman, 1989) y la enfermedad de Paget del hueso (Bockman y Bosco, 1994; Bockman y col., 1989, 1995). El galio ha mostrado también eficiencia clínica para suprimir la osteólisis y el dolor óseo asociado con el mieloma múltiple y las metástasis óseas (Warrell y col., 1987, 1993), y se ha sugerido como tratamiento para la osteoporosis (Warrell, 1995). También se ha comunicado eficiencia *in vitro* como agente antibacteriano (Valappil, 2008).

- 45 **[0007]** El nitrato de galio se comercializa actualmente como Ganite™, producto que se administra a través de inyección intravenosa para el tratamiento de hipocalcemia relacionada con el cáncer claramente sintomática que no ha respondido a una hidratación adecuada. Según la denominación aprobada por la FDA para Ganite™, el nitrato de galio ejerce un efecto hipocalcémico inhibiendo la reabsorción de calcio en el hueso, posiblemente al reducir el recambio de hueso. De hecho, el galio puede tener un efecto inhibitor en los osteoclastos responsables de la resorción ósea y un efecto potenciador en los osteoblastos responsables del crecimiento de hueso sin efecto citotóxico en las células óseas (Donnelly, R., y col., 1993).

- [0008]** El compuesto de fórmula $Ca_9Ga(PO_4)_7$ ha sido comunicado por Golubev y col., 1990 y estudiado a través de difracción por rayos X y espectroscopia IR.

55 *Problema técnico*

- [0009]** A consecuencia de su actual vía de administración sistémica, el galio muestra un bajo nivel de absorción en material óseo junto con un alto potencial de efectos secundarios.

[0010] Existe por tanto la necesidad de proporcionar una vía de administración alternativa para el galio, en particular para el tratamiento de enfermedades óseas como la osteoporosis, la enfermedad de Paget o los tumores osteolíticos, que supere uno o más de los inconvenientes anteriores. Existe un interés especial en proporcionar una vía que permita un ajuste preciso de la liberación del galio en términos de dosificación y duración según las necesidades terapéuticas.

Resumen de la invención

10 **[0011]** Según la presente invención se proporcionan nuevos compuestos fosfocálcicos dopados con galio.

[0012] Los autores de la presente invención han mostrado sorprendentemente que es posible incluir iones Ga(III) en un compuesto fosfocálcico. Además, se ha demostrado que dichos compuestos fosfocálcicos modificados con calcio son capaces de liberar galio *in situ*.

15

[0013] Finalmente, el uso de compuestos de fosfato de calcio dopados con galio con una razón molar Ca/P comprendida entre 1,28 y 1,5 permite características óptimas de liberación de galio. De hecho, es de esperar que compuestos de fosfato de calcio muy solubles en agua como la brushita dopada con galio (Ca/P=1) muestren una rápida liberación de galio y así un breve lapso de actividad con riesgo de sobredosis a la vez que se espera que los compuestos de fosfato de calcio poco solubles en agua como la hidroxiapatita dopada con galio (HAP) (Ca/P= 1,66) muestren una liberación de galio que puede ser insuficiente para cualquier efecto terapéutico.

[0014] Los compuestos fosfocálcicos dopados con galio pueden incluirse así en biomateriales tales como los cementos de fosfato de calcio de autofraguado (CPC). Estos biomateriales pueden introducirse directamente en el organismo mediante inyección de manera que son capaces de liberar localmente galio *in situ* tras la degradación por células óseas, cerca del punto necesitado del mismo. A este respecto, fue posible obtener una baja liberación de galio en un periodo de tiempo prolongado.

[0015] Los compuestos fosfocálcicos dopados con galio según la invención son así especialmente adecuados para la fabricación de biomateriales útiles para el tratamiento de enfermedades óseas.

[0016] Según un segundo aspecto, la invención propone además procedimientos para la fabricación de los nuevos compuestos fosfocálcicos dopados con galio.

35 **[0017]** El primer procedimiento para la fabricación de compuestos fosfocálcicos dopados con galio según la invención es un procedimiento de estado sólido en el que se sinteriza un fosfato de calcio en presencia de carbonato de calcio y un compuesto de galio.

[0018] El segundo procedimiento para la fabricación de compuestos fosfocálcicos dopados con galio según la invención es un procedimiento en solución en el que el fosfato de calcio se hace precipitar desde una solución acuosa que contiene también un compuesto de galio.

Definiciones

45 **[0019]** En el contexto de la presente invención, el término "fosfocálcico" o "fosfato de calcio" se refiere a minerales que contienen iones calcio (Ca^{2+}) junto con ortofosfato (PO_4^{3-}), metafosfato o pirofosfato ($\text{P}_2\text{O}_7^{4-}$) y ocasionalmente otros iones como iones hidróxido o protones.

[0020] Los compuestos de fosfato de calcio en particular son trifosfato de calcio (TCP) ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$), apatita ($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{X}$ siendo X F, Cl, OH) e hidroxiapatita (HA), una apatita en la que el ion adicional es principalmente hidróxido.

[0021] Otros compuestos de fosfato de calcio son fosfato de calcio (ACP) amorfo, ($\text{Ca}_x(\text{PO}_4)_y \cdot \text{H}_2\text{O}$), monofosfato de calcio monohidratado (MCPM) ($\text{CaH}_4(\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$), difosfato de calcio dihidratado (DCPD) ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) también denominado brushita, difosfato de calcio anhídrido (DCPA) (CaHPO_4) también denominado monetita, apatita (CDA) precipitada o deficiente en calcio, ($\text{Ca}, \text{Na})_{10}(\text{PO}_4, \text{HPO}_4)_6(\text{OH})_2$ y tetrafosfato de calcio (TTCP) ($\text{Ca}_4\text{P}_2\text{O}_9$) también denominado hilgenstockita.

[0022] El término "biocompatible" tal como se usa en la presente memoria descriptiva significa que el material

no provoca una respuesta perjudicial sustancial en el huésped.

[0023] El término "biorreabsorbible" se refiere a la capacidad de un material de ser reabsorbido *in vivo*. En el contexto de la presente invención, resorción "completa" significa que no quedan fragmentos extracelulares importantes. El procedimiento de reabsorción implica la eliminación de los materiales de implante originales a través de la acción de líquidos corporales, enzimas o células.

[0024] El fosfato de calcio reabsorbido puede, por ejemplo, ser nuevamente depositado como nuevo mineral óseo por medio de la acción de las células osteoblásticas, o ser reutilizado por otros medios dentro del organismo o excretado. "Fuertemente biorreabsorbible" significa que una parte importante del implante de fosfato de calcio es reabsorbida entre uno y cinco años. Este retraso depende no sólo de características intrínsecas del implante de fosfato de calcio sino también del lugar implantado, la edad del paciente, la estabilidad primaria del implante, etc.

[0025] En el contexto de la presente invención, un "cemento de fosfato de calcio" (CPC) es un material compuesto sólido que comprende o está hecho de uno o más fosfatos de calcio en su caso con sales de calcio adicionales que fragua y se endurece en presencia de agua o de una solución acuosa. El término se refiere a la pasta resultante de mezclar el material sólido con el agua o la solución acuosa así como con el material endurecido obtenido después de fraguar. Pueden incluirse otros aditivos en pequeñas cantidades para ajustar las propiedades del cemento tales como el tiempo de fraguado, la viscosidad, la reducción de la cohesión o el tiempo de hinchamiento, y/o inducir macroporosidad, y conferir elasticidad al producto final endurecido.

[0026] En el contexto de la presente invención, el "fraguado" de un cemento significa el autoendurecimiento de entrega de la pasta de cemento a temperatura del entorno, es decir, dependiendo del entorno, ya sea temperatura ambiente o la temperatura corporal.

[0027] En el contexto de la presente invención, un "cemento inyectable" o un "cemento en una forma adecuada para ser inyectado" se refiere a una pasta de cemento que puede impulsarse a través de una aguja con un diámetro de unos milímetros, preferentemente entre 1 y 5 mm, más preferentemente entre 1 y 3 mm, con la máxima preferencia entre 2 y 3 mm. Los parámetros especialmente importantes para cementos inyectables incluyen la ausencia de grandes partículas, una viscosidad adecuada así como un tiempo de fraguado apropiado *in vivo* (a 37°C).

Compuesto fosfocálcico dopado con galio

[0028] Según un primer aspecto, la invención se refiere así a un compuesto fosfocálcico dopado con galio de fórmula (I):



en el que $0 < x < 1$

y las sales, hidratos y mezclas de los mismos, tal como se define en la reivindicación 1.

[0029] Las sales pueden ser en particular compuestos de fórmula (I) en los que el calcio está sustituido parcialmente por otros elementos como Zn, Cu, Mg, Na, K.

[0030] Preferentemente, el valor de x en la fórmula (I) es $0 < x \leq 0,85$, y más preferentemente todavía $0 < x \leq 0,82$.

[0031] Según realizaciones particulares de la invención, el compuesto fosfocálcico dopado con galio según la invención se selecciona entre el grupo que consiste en $\text{Ca}_{10,125}\text{Ga}_{0,25}(\text{PO}_4)_7$, $\text{Ca}_{9,75}\text{Ga}_{0,5}(\text{PO}_4)_7$, $\text{Ca}_{9,375}\text{Ga}_{0,75}(\text{PO}_4)_7$, $\text{Ca}_{9,27}\text{Ga}_{0,82}(\text{PO}_4)_7$.

[0032] El dopado con galio y la presencia del soporte fosfocálcico pueden ponerse de relieve mediante difracción de polvo por rayos X y RMN de estado sólido con ^{31}P y ^{71}Ga , con los dos últimos procedimientos mostrando ambos. De hecho, la sustitución de calcio por galio produce un desplazamiento hacia arriba de las líneas RMN de ^{31}P en relación con los grupos fosfato unidos a galio, mientras que la geometría de coordinación de galio puede obtenerse a partir del valor de desplazamiento químico de ^{71}Ga .

[0033] Sin desear verse limitado por ninguna teoría, los autores de la invención creen que los iones galio se incorporan al menos parcialmente en el compuesto fosfocálcico por sustitución de iones Ca(II) por iones Ga(III) en la red cristalina y la creación de huecos para compensar la diferencia en carga catiónica. Dado que el radio iónico de los iones Ga(III) es menor que el de los iones Ca(II), se espera que la reacción de sustitución conduzca a la 5 contracción de la célula unitaria. Los compuestos dopados con galio presentarán así probablemente una estructura deformada.

[0034] Los compuestos fosfocálcicos dopados con galio preferidos se basan en las estructuras β -TCP o CDA.

10 **[0035]** El compuesto fosfocálcico dopado con galio puede ser total o parcialmente amorfo, aunque preferentemente es al menos parcialmente cristalino. En particular, el compuesto fosfocálcico puede contener una o más fases cristalinas.

15 **[0036]** Las fases cristalinas de los compuestos fosfocálcicos dopados con galio pueden estar relacionadas en particular con trifosfato de calcio β (β -TCP) (Dickens, B. y col., 1974; Yashima, M. y col., 2003).

[0037] El trifosfato de calcio (TCP) tiene la fórmula $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ y también se conoce como ortofosfato de calcio, fosfato de calcio terciario, fosfato de calcio tribásico o ceniza de huesos. La forma β -TCP cristaliza en el grupo de separación R3c y tiene los siguientes parámetros celulares: $a = 10,435 \text{ \AA}$, $c = 37,403 \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$; $\beta = 90^\circ$ y $\gamma = 120^\circ$. 20

[0038] El galio se incluye preferentemente en la red cristalina del compuesto fosfocálcico. En este caso, se prefiere en particular que los iones galio ocupen los sitios del calcio.

25 **[0039]** Sin embargo, se ha observado que los compuestos fosfocálcicos dopados con galio obtenidos a baja temperatura pueden comprender especies de galio adsorbidas en la superficie. El calentamiento de dichos compuestos lleva generalmente a la difusión del galio en la estructura cristalina.

Preparación de compuestos fosfocálcicos dopados con galio

30 **[0040]** Según un segundo aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para la fabricación de compuestos fosfocálcicos dopados con galio tal como se describe anteriormente.

[0041] De hecho, se han desarrollado dos procedimientos diferentes que se describen a continuación, un 35 procedimiento en estado sólido y un procedimiento en solución.

[0042] Un objeto adicional de la presente invención se refiere así a un procedimiento de estado sólido para la fabricación de un compuesto fosfocálcico dopado con galio de fórmula (I) que comprende las etapas de:

40 (a) puesta en contacto de fosfato de calcio con carbonato de calcio en presencia de una cantidad adecuada de un compuesto de galio;

(b) sinterización de la mezcla para formar un compuesto fosfocálcico dopado con galio; y

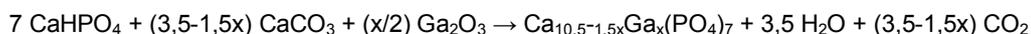
45 (c) recuperación del compuesto fosfocálcico dopado con galio.

[0043] El procedimiento se lleva a cabo preferentemente en ausencia de agua. Por tanto, se prefiere el uso de fosfato de calcio anhidro tal como DCPA o DCPD o una mezcla de los mismos. Por la misma razón, los reactivos son preferentemente compuestos anhidros. 50

[0044] El carbonato de calcio se descompone para producir dióxido de carbono y así limitar la contaminación de la muestra con aniones no deseados.

[0045] Los compuestos de galio preferidos de uso en la etapa (a) del procedimiento se eligen entre aquellos 55 que no son volátiles y estables en condiciones ambientales, e incluyen en particular óxido de galio y precursores transformados en óxidos durante la sinterización, tal como hidróxido de galio.

[0046] En el caso en que el galio se incorpore en forma de su óxido, la reacción puede representarse por la siguiente ecuación:



con $0 < x < 1$

5

[0047] El procedimiento se realiza preferentemente usando cantidades estequiométricas de los reactivos.

[0048] La temperatura en la etapa (b) se elige preferentemente cercana o superior a la temperatura de fusión de los reactivos. Generalmente, es apropiada una temperatura de 750°C a 1.570°C, preferentemente de 800°C a 1.550°C, en particular 900°C y 1.360°C y en particular 1.000°C.

10

[0049] Preferentemente, la etapa (b) se realiza hasta que se completa la sinterización, normalmente durante un periodo de tiempo de más de 12 horas, más preferentemente de 24 horas o más.

15 **[0050]** También se desvela un compuesto fosfocálcico dopado con galio que puede obtenerse por el procedimiento en estado sólido según la invención.

[0051] El procedimiento producirá el compuesto fosfocálcico modificado en la forma cristalina que se forma en las condiciones del procedimiento. Más específicamente, el procedimiento descrito producirá el compuesto fosfocálcico dopado con galio con una estructura próxima a β -TCP. Dicha estructura muestra un grupo de separación R3c, con parámetros celulares que varían en el siguiente intervalo, en función del contenido de Ga: $a = 10,31-10,44 \text{ \AA}$, $c = 37,15-37,5 \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$; $\beta = 90^\circ$ y $\gamma = 120^\circ$.

20

[0052] Un objeto adicional de la presente invención se refiere a un procedimiento en solución para la fabricación de compuestos fosfocálcicos dopados con galio.

25

[0053] Por tanto, la invención también se refiere a un procedimiento para proporcionar un compuesto fosfocálcico dopado con galio tal como se describe por precipitación de una solución acuosa que contiene iones galio, calcio y fosfato, preferentemente por medio de la reducción del pH.

30

[0054] Más específicamente, el procedimiento para la fabricación de un compuesto dopado con galio según la invención comprende las etapas que consisten en:

(a) preparación de una solución acuosa que contiene un compuesto de calcio y una cantidad apropiada de un compuesto de galio;

35

(b) ajuste del pH de la solución obtenida en la etapa (a) a un valor de 8,5 a 12, preferentemente de 9 a 11, más preferentemente a 9,5, si fuera necesario;

40 (c) adición a dicha solución de una cantidad apropiada de un compuesto de fosfato;

(d) precipitación de un compuesto fosfocálcico dopado con galio ajustando el pH de dicha solución a un valor de 7,0 a 12, preferentemente de 7,5 a 9, más preferentemente de 7,5 a 8; y

45 (e) separación del compuesto fosfocálcico dopado con galio precipitado a partir de la solución.

[0055] Los compuestos de calcio y galio usados para preparar la solución de la etapa (a) pueden elegirse entre una amplia variedad de compuestos solubles en agua tales como sales o complejos.

50 **[0056]** Preferentemente, dicho compuesto de galio en la etapa (a) se selecciona entre el grupo que consiste en acetato de galio, carbonato de galio, citrato de galio, cloruro de galio, bromuro de galio, yoduro de galio, fluoruro de galio, formato de galio, nitrato de galio, oxalato de galio, sulfato de galio, un óxido o hidróxido de galio y sus hidratos. En particular se prefiere nitrato de galio, dada su alta solubilidad.

55 **[0057]** Preferentemente, el compuesto de calcio se selecciona entre el grupo que consiste en nitrato de calcio, acetato de calcio, cloruro de calcio y fluoruro de calcio, y sus hidratos. Al igual que para el compuesto de galio, se prefiere en particular nitrato de calcio, y especialmente nitrato de calcio tetrahidratado, debido a su alta solubilidad.

- [0058]** Con el fin de potenciar la pureza del compuesto preparado, se prefiere usar agua ultrapura para preparar las soluciones usadas en el procedimiento. "Agua ultrapura" significa agua que tiene una resistividad de al menos 18 M Ω ·cm.
- 5 **[0059]** La etapa (b) se lleva a cabo convenientemente añadiendo un agente de ajuste del pH tal como una base o un ácido. Se prefieren bases y ácidos fuertes que no introducen iones adicionales. Un agente de ajuste del pH apropiado es solución de amoniaco.
- [0060]** El compuesto de fosfato usado en la etapa (c) puede ser cualquier sal o complejo soluble que
10 contenga el anión fosfato del compuesto dopado con galio contemplado.
- [0061]** Dicha sal puede ser convenientemente una sal de hidrogenofosfato. Con la máxima preferencia, el catión es volátil, por ejemplo amonio, con el fin de evitar cualquier contaminación del compuesto por sustitución de calcio por otros cationes y garantizar así una alta pureza del compuesto. Se prefiere así en particular
15 hidrogenofosfato de amonio como compuesto de fosfato en el procedimiento según la invención. Ventajosamente, la sal se disuelve previamente en agua.
- [0062]** Durante la etapa (c), la solución vira a blanco después del inicio de la precipitación del compuesto fosfocálcico dopado con galio.
20
- [0063]** Con el fin de garantizar una concentración homogénea de los reactivos, durante las etapas (c) y (d) la mezcla de reacción preferentemente se agita.
- [0064]** La razón molar de los reactivos es preferentemente estequiométrica y depende así principalmente del cociente (Ca + Ga)/P requerido.
25
- [0065]** Con el fin de acelerar la reacción, la precipitación de la etapa (d) se realiza preferentemente a temperatura elevada entre 20 y 100°C, más preferentemente entre 37 y 80°C, con la máxima preferencia a 50°C.
- 30 **[0066]** El agente de ajuste del pH usado en la etapa (d) es de nuevo preferentemente un compuesto que no añade iones adicionales a la mezcla de reacción. En particular se prefiere una solución de amoniaco.
- [0067]** La reacción prosigue suavemente en unos minutos u horas. Preferentemente, la etapa (d) se realiza durante un periodo de tiempo entre 15 min y 72 h, más preferentemente entre 30 min y 6 horas, más
35 preferentemente todavía entre 30 min y 2 horas, con la máxima preferencia 30 min.
- [0068]** Después de terminar la reacción, se separa el precipitado en la etapa (e) a partir de la mezcla de reacción por medios convencionales, como filtrado.
- 40 **[0069]** Posteriormente, el compuesto fosfocálcico dopado con galio obtenido puede purificarse y/o transformarse adicionalmente. En particular, el compuesto obtenido en la etapa (e) puede purificarse, en particular por lavado y secado. El producto en bruto puede lavarse en particular con agua ultrapura y posteriormente secarse a una temperatura adecuada, como 80°C.
- 45 **[0070]** El compuesto fosfocálcico así obtenido tiene generalmente una estructura similar a la estructura de la apatita deficiente en calcio (CDA), revelada por una razón molar Ca/P en el intervalo de 1,44-1,67, una resonancia ancha en RMN 31P a 2,9 ppm, líneas anchas de difracción de polvo por rayos X características ($2\theta = \sim 26^\circ$ (media) y $\sim 32^\circ$ (intensa)) y absorciones IR [OH ($\sim 3.570\text{ cm}^{-1}$) y PO₄ (~ 1.040 y 1.100 cm^{-1})]. El galio puede incluirse en el cristal o estar presente en su superficie, ya sean especies de galio absorbidas físicamente, absorbidas
50 químicamente o precipitadas.
- [0071]** También se desvela un compuesto fosfocálcico dopado con galio que puede obtenerse por el procedimiento descrito anteriormente.
- 55 **[0072]** También se desvela un compuesto fosfocálcico dopado con galio que puede obtenerse por el procedimiento descrito, con una razón molar (Ca+ Ga)/P en el intervalo de 1,3 a 1,67, y un contenido en galio de hasta el 4,5% en peso.
- [0073]** El compuesto fosfocálcico dopado con galio obtenido puede ser calcinado posteriormente para

obtener un compuesto dopado con galio con una estructura de tipo β -TCP, por ejemplo calentándolo a una temperatura de normalmente entre 800 y 1.500°C, más preferentemente entre 900 y 1.300°C, con la máxima preferencia a 1.100°C, preferentemente durante un periodo de tiempo de varias horas, especialmente de 3 horas a 5 horas, normalmente 4 horas. De hecho, usando este procedimiento, una cantidad estequiométrica de compuesto de galio conduce por ejemplo a compuestos de fórmula (I) con $x \leq 0,75$.

[0074] Los compuestos fosfocálcicos dopados con galio así obtenidos son útiles en particular para aplicaciones odontológicas y médicas relacionadas en particular con reparación, aumento, reconstrucción y regeneración del hueso y con tratamiento de la osteoporosis.

10

[0075] Más específicamente, los compuestos según la invención pueden usarse para la fabricación de biomateriales tales como sustitutos óseos, recubrimientos de implantes, implantes fosfocálcicos compactados o moldeados, cementos de polímeros fosfocálcicos compuestos y cementos de calcio-fosfato.

15 **[0076]** A continuación se ilustrará la invención adicionalmente a la vista de las siguientes figuras y ejemplos.

FIGURAS

[0077]

20

Figura 1: Microrradiografía de rayos X de un compuesto fosfocálcico dopado con galio preparado según el ejemplo 1 (top) con respecto a TCP sin Ga (abajo) que muestra la mayor radio-opacidad del compuesto según la invención;

25 Figura 2: Espectros de RMN MAS ^{31}P de muestras en polvo de $\text{Ca}_{10,5-1,5x}\text{Ga}_x(\text{PO}_4)_7$ para diferentes valores de x, registrados a 7,0 T usando una punta de sonda de 4 mm y rotores de ZrO_2 ;

Figura 3: Espectros de RMN MAS de eco de ^{71}Ga de muestras en polvo de $\text{Ca}_{10,5-1,5x}\text{Ga}_x(\text{PO}_4)_7$ para $0,17 < x < 0,71$, registrado a 17,6 T; y

30 Figura 4: Espectro de RMN MAS ^{31}P de una muestra en polvo del CDA dopado con galio aislado para una razón inicial Ga/P de 0,07, registrado a 7,0 T. Después de calcinación a 1.000°C se obtuvo $\text{Ca}_{9,75}\text{Ga}_{0,5}(\text{PO}_4)_7$.

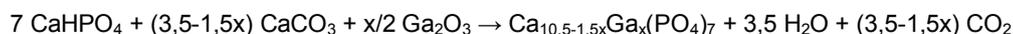
EJEMPLOS

35 **Ejemplo 1: Preparación de fosfato de calcio dopado con galio por reacción en estado sólido**

[0078] En un mortero, se mezcló íntimamente fosfato de calcio anhidro (0,174 mol) con la cantidad de carbonato de calcio y óxido de galio calculada de manera que la razón molar (Ca+Ga)/P corresponde al valor x deseado usando la ecuación mostrada a continuación.

40

La calcinación de la mezcla en un crisol, normalmente en una escala de preparación de 5 gramos, se realizó a 1.000°C durante 24 horas (velocidad de calentamiento: 5°C / min, velocidad de enfriamiento 5°C / min).



45

[0079] La estructura del compuesto se obtuvo mediante refinado de Rietveld a partir de patrones de difracción de polvo por rayos X, registrados usando un generador Philips PW 1830 equipado con un goniómetro PW 1050 vertical ($\theta / 2 \theta$) y un detector PW 1711 Xe. Los datos se adquirieron usando una radiación $K\alpha$ de cobre filtrada por Ni en un modo paso a paso con: 2θ inicial: 10°, 2θ final: 100°, etapa $2\theta = 0,03^\circ$, tiempo por paso: 2,3 segundos.

50

[0080] En la tabla 1 se indican las coordenadas atómicas para $\text{Ca}_{9,27}\text{Ga}_{0,82}(\text{PO}_4)_7$ así obtenidas. A partir de los datos obtenidos, es evidente que el compuesto tiene una estructura de tipo β -TCP en la que uno de los 5 sitios de calcio es sustituido gradualmente por galio, mientras que un segundo sitio de calcio se vacía para una compensación de carga. El grupo de separación es R3c con $a = 10,322 \text{ \AA}$, $c = 37,179 \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$; $\beta = 90^\circ$ y $\gamma = 120^\circ$.

55

[0081] Se tomaron espectros RMN MAS ^{31}P registrados a 7,0 T usando una punta de sonda de 4 mm y rotores de ZrO_2 (figura 2) de los compuestos. Los espectros muestran un desplazamiento hacia arriba de los picos de RMN a medida que aumenta el número de sitios de fosfato unidos a galio.

[0082] Los espectros de RMN MAS de eco ^{71}Ga de $\text{Ca}_{10,5-1,5x}\text{Ga}_x(\text{PO}_4)_7$ (figura 3) fueron registrados a 17,6 T. Los espectros muestran la presencia de iones galio en los compuestos, con un desplazamiento químico isótopo característico de un entorno de GaO_6 [-38 a -46 ppm], de acuerdo con la determinación de la estructura por rayos X.

5 **Tabla 1:** Coordenadas atómicas refinadas para $\text{Ca}_{9,27}\text{Ga}_{0,82}(\text{PO}_4)_7$

| Átomo | Posición de Wyckoff | Sitio | Ocupación | x/a | y/b | z/c | $U[\text{Å}^2]$ |
|-------|---------------------|-------|-----------|------------|------------|------------|-----------------|
| Cat | 18b | 1 | | 0,7226(5) | 0,8565(7) | 0,1656(2) | 0,0096(6) |
| Ca2 | 18b | 1 | | 0,6215(5) | 0,8243(8) | -0,0348(2) | 0,0096(6) |
| Ca3 | 18b | 1 | | 0,1303(6) | 0,2781(4) | 0,0589(2) | 0,0096(6) |
| Ga | 6a | 3 | 0,817 | 0 | 0 | -0,26632 | 0,0055(14) |
| Ca5 | 6a | 3 | 0,183 | 0 | 0 | -0,26632 | 0,0055(14) |
| Ca4 | 6a | 3 | 0,092 | 0 | 1,00000 | -0,061(2) | 0,0096(6) |
| P1 | 6a | 3 | | 0 | 0 | 0,0000(3) | 0,0068(9) |
| P2 | 18b | 1 | | 0,6828(6) | 0,8580(8) | -0,1303(2) | 0,0068(9) |
| P3 | 18b | 1 | | 0,6553(8) | 0,8476(9) | -0,2359(2) | 0,0068(9) |
| O1 | 6a | 3 | | 0 | 0 | 0,0449(5) | 0,0045(10) |
| O2 | 18b | 1 | | 0,0169(14) | 0,8634(11) | -0,0099(4) | 0,0045(10) |
| O3 | 18b | 1 | | 0,7364(13) | 0,9132(13) | -0,0922(4) | 0,0045(10) |
| O4 | 18b | 1 | | 0,751(2) | 0,7672(18) | -0,1455(4) | 0,0045(10) |
| O5 | 18b | 1 | | 0,726(2) | 0,0002(16) | -0,1529(4) | 0,0045(10) |
| O6 | 18b | 1 | | 0,5058(14) | 0,758(2) | -0,1324(4) | 0,0045(10) |
| O7 | 18b | 1 | | 0,6084(16) | 0,9581(16) | -0,2217(4) | 0,0045(10) |
| O8 | 18b | 1 | | 0,5840(17) | 0,6940(18) | -0,2130(4) | 0,0045(10) |
| O9 | 18b | 1 | | 0,8297(15) | 0,921(2) | -0,2288(4) | 0,0045(10) |
| O10 | 18b | 1 | | 0,6264(12) | 0,8208(16) | 0,7249(4) | 0,0045(10) |

Ejemplo 2: Preparación de fosfato de calcio dopado con galio por coprecipitación

10 **[0083]** Para un producto con una razón molar (Ca + Ga)/P de 1,5, se disuelve una mezcla de 0,444 g de nitrato de galio (Aldrich, PM = 390) y 2,685 g de nitrato de calcio tetrahidratado (PM = 236) en un vaso de precipitado que contiene 125 mL de agua ultrapura.

[0084] Se ajusta el pH de la solución en el intervalo de 9-9,5 por medio de una solución concentrada de amoníaco. A continuación se introduce la mezcla de reacción en un matraz de base redonda inclinado de tres bocas colocado en un baño de aceite y provisto de un embudo de decantación. En el embudo de decantación se introducen 1,089 g de dihidrogenofosfato de amonio (PM = 132) disuelto en 125 mL de agua ultrapura. Se eleva la temperatura de la mezcla de reacción a 50°C y se añade la solución de dihidrogenofosfato de amonio gota a gota durante un periodo de 5-10 minutos. La mezcla vira a blanco. Se ajusta el pH en el intervalo 7,5-8 por medio de una solución de amoníaco concentrada (tiempo inicial de reacción). Después de 30 minutos, se interrumpe el calentador y se centrifuga la suspensión (el pH es neutro). Se retira la parte principal del sobrenadante y se lava el residuo sólido con 250 mL de agua ultrapura, se centrifuga y se separa de nuevo de la parte principal del sobrenadante. Después de repetir este procedimiento cuatro veces, se filtra el sólido final. Se seca el producto céreo blanco en el horno a 80°C durante 24 horas.

25 **[0085]** Los compuestos se caracterizaron por espectroscopia IR [OH (~ 3.570 cm^{-1}) y PO4 (~ 1.040 y 1.100 cm^{-1})], difracción de polvo por rayos X [líneas anchas a $2\theta = \sim 26^\circ$ (medias) y $\sim 32^\circ$ (intensas)] y espectroscopia RMN MAS ^{31}P MAS [resonancia ancha a 2,9 ppm] antes de calcinación a 1.000°C (Figura 4). Los datos correspondientes son característicos de una apatita con deficiencia en calcio.

30 **[0086]** Este hecho se confirmó también mediante un análisis elemental que mostró una razón molar (Ca + Ga)/P en el intervalo 1,3-1,5 y un contenido de galio de hasta el 4,5% en peso.

Después de calcinación a 1.000°C, los compuestos resultantes corresponden a los obtenidos en el ejemplo 1 ($x = 0 - 0,75$), según se confirma por difracción de polvo por rayos X y RMN ^{31}P y ^{71}Ga en estado sólido, lo que indica una estructura cercana a β -TCP. Para grandes cantidades de nitrato de galio (razón inicial Ga/P > aproximadamente 0,15), se observó la presencia de subproductos (principalmente, óxido de galio) mezclados con la fase TCP dopada con galio en el compuesto calcinado.

REFERENCIAS

[0087]

- 5 Bernstein L. R., *Pharmacological Reviews* 1998, 50, (4), 665-682.
- Blumenthal NC and Cosma V (1989) *Bull Hosp Jt Dis Orthop Inst* 49: 192-204
- 10 Bockman RS and Bosco B (1994), *Semin Arthritis Rheum* 23: 268-269
- Bockman RS et al. (1989), *J Bone Miner Res* 4: S167.
- Bockman RS et al. (1995) *J Clin Endocrinol Metab* 80:595-602.
- 15 Dickens B. et al. (1974) *J Solid State Chem* 10, 232
- Donnelly R., et al. *Calcif Tissue Int.*, 1993. 53(6): p. 400-10
- 20 Donnelly R. and Boskey A. (1989), *Calcif Tissue Int* 44: 138-142
- Dudley HC and Maddox GE (1949) *J Pharmacol Exp Ther* 96: 224-227
- Golubev et al. *Neorganicheskoi khimii* 35,(12): 3037-3041, Dec 1990.
- 25 Korbas et al. *J Biol Inorg Chem* (2004) 9:67-76.
- Nelson B et al. *J Nucl Med* (1972) 13: 92-100
- 30 Valappil SP et al *Acta Biomaterialia* (2008), doi: 10.1016/j.actbio.2008.09.019
- Warrell RP Jr (1995) in *Handbook of Metal-Ligand Interactions in Biological Fluids*,
Bioinorganic Medicine (Berthon G ed) vol 2, pp 1253-1265, Marcel Dekker, New York.
- 35 Warrell RP Jr et al. (1987) *J Clin Oncol* 5: 292-298.
- Warrell RP Jr and Bockman RS (1989) in *Important Advances in Oncology 1989* (DeVita VT, Hellman S and
 Rosenberg SA eds) pp 205-220, J.B. Lippincott, Philadelphia.
- 40 Warrell RP et al. (1984) *J Clin Invest* 73: 1487-1490.
- Warrell RP Jr, et al. (1985) *Cancer Treat Rep* 69: 653-655.
- 45 Warrell RP Jr et al., (1993) *J Clin Oncol* 11: 2443-2450.
- Yashima M. et al. (2003) *J Solid State Chem* 175, 272.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto fosfocálcico dopado con galio de fórmula (I):



en el que $0 < x < 1$

10 en el que el compuesto de fórmula (I) cristaliza al menos parcialmente en el grupo de separación R3c con parámetros celulares que varían en el siguiente intervalo, en función del contenido de Ga: $a = 10,31-10,44 \text{ \AA}$, $c = 37,15-37,5 \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$; $\beta = 90^\circ$ y $\gamma = 120^\circ$, y las sales, hidratos y mezclas de los mismos.

2. El compuesto fosfocálcico dopado con galio según la reivindicación 1, en el que en la fórmula (I) $0 < x \leq 0,85$.

15

3. El compuesto fosfocálcico dopado con galio según la reivindicación 1 ó 2, en el que el compuesto de fórmula (I) se selecciona entre el grupo que consiste en $\text{Ca}_{10,125}\text{Ga}_{0,25}(\text{PO}_4)_7$; $\text{Ca}_{9,75}\text{Ga}_{0,5}(\text{PO}_4)_7$; $\text{Ca}_{9,375}\text{Ga}_{0,75}(\text{PO}_4)_7$; y $\text{Ca}_{9,27}\text{Ga}_{0,82}(\text{PO}_4)_7$.

20 4. Un procedimiento de estado sólido para la fabricación de un compuesto fosfocálcico dopado con galio según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende las etapas siguientes:

(a) puesta en contacto de fosfato de calcio con carbonato de calcio en presencia de una cantidad adecuada de un compuesto de galio;

25

(b) sinterización de la mezcla para formar un compuesto fosfocálcico dopado con galio; y

(c) recuperación del compuesto fosfocálcico dopado con galio.

30 5. El procedimiento de estado sólido según la reivindicación 4, en el que el fosfato de calcio usado en la etapa (a) es DCPA, DCPD o una mezcla de los mismos.

6. El procedimiento de estado sólido según la reivindicación 4 ó 5, en el que el compuesto de galio usado en la etapa (a) es óxido de galio.

35

7. Un procedimiento en solución para la fabricación de un compuesto fosfocálcico dopado con galio según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende las etapas siguientes:

40 (a) preparación de una solución acuosa que contiene un compuesto de calcio y una cantidad apropiada de un compuesto de galio;

(b) ajuste del pH de la solución obtenida en la etapa (a) a un valor de 8,5 a 12, si fuera necesario;

(c) adición a dicha solución de una cantidad apropiada de un compuesto de fosfato;

45

(d) precipitación del compuesto fosfocálcico dopado con galio ajustando el pH de la solución obtenida a un valor de 7,0 a 12; y

(e) separación del compuesto fosfocálcico dopado con galio precipitado de la solución.

50

8. El procedimiento en solución según la reivindicación 7, en el que dicha sal de galio en la etapa (a) se selecciona entre el grupo que consiste en acetato de galio, carbonato de galio, citrato de galio, cloruro de galio, fluoruro de galio, formato de galio, nitrato de galio, oxalato de galio, sulfato de galio, hidróxido de galio, óxido hidróxido de galio.

55

9. El procedimiento en solución según la reivindicación 7 u 8, en el que dicho precursor sólido de calcio en la etapa (a) se selecciona entre el grupo que consiste en nitrato de calcio tetrahidratado, acetato de calcio, cloruro de calcio y fluoruro de calcio.

10. El procedimiento en solución según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en el que el compuesto de fosfato es hidrogenofosfato de amonio.
11. El procedimiento en solución según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en el que la etapa 5 (d) se realiza a una temperatura entre 37 y 80°C.
12. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, que comprende además la posterior calcinación del compuesto fosfocálcico dopado con galio obtenido.
- 10 13. Uso de un compuesto fosfocálcico dopado con galio según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para la preparación de un biomaterial, en particular un cemento de fosfato de calcio de autofraguado (CPC).

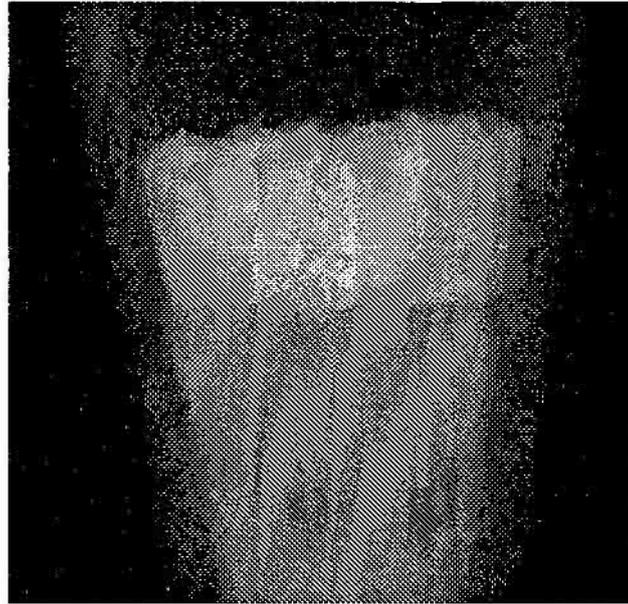


FIG.1

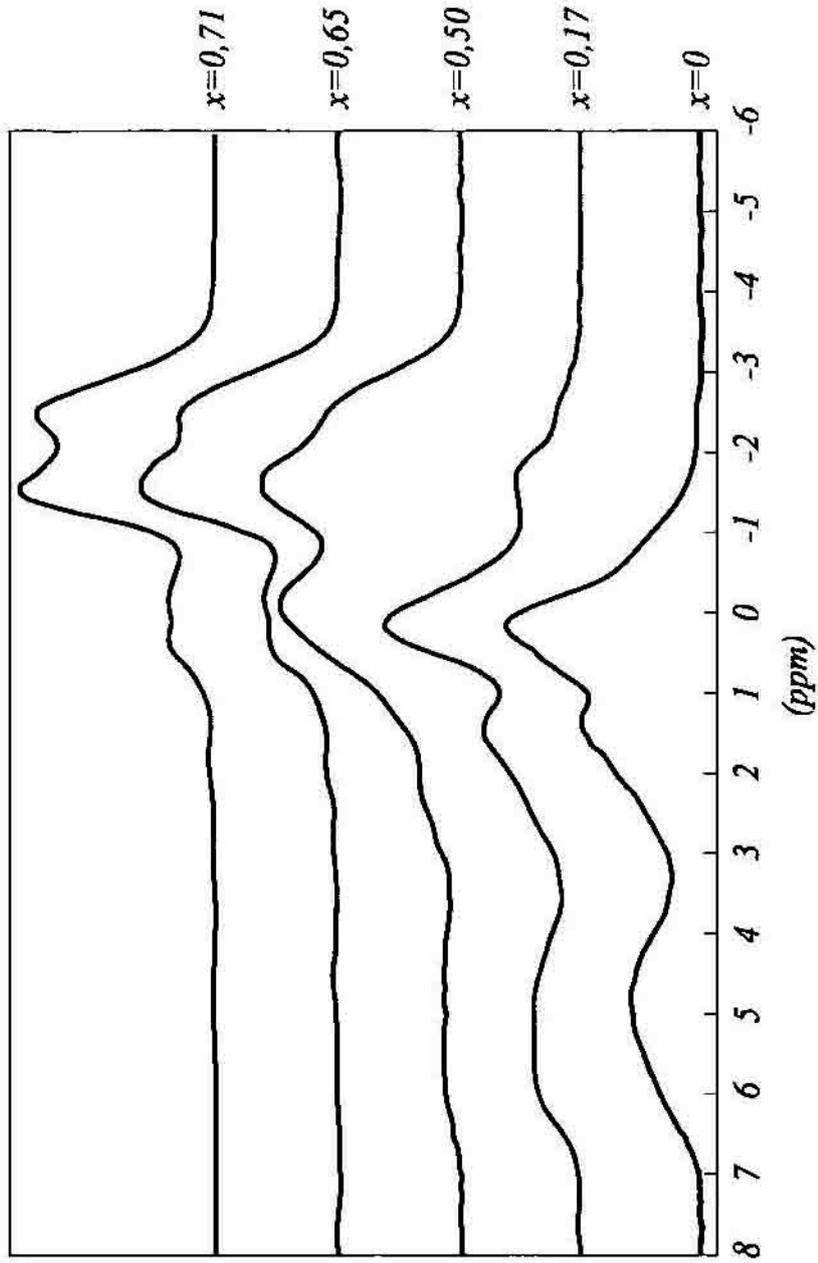


FIG.2

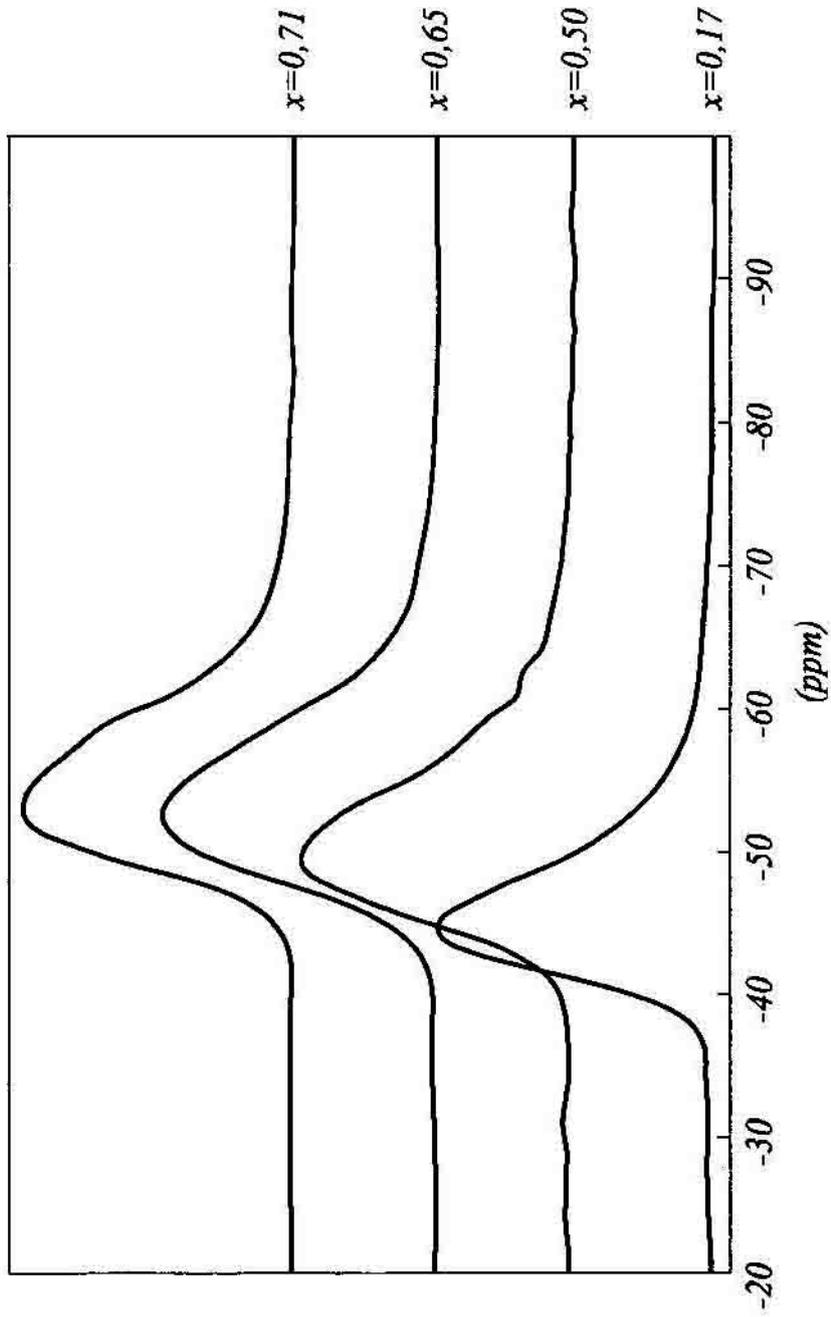


FIG.3

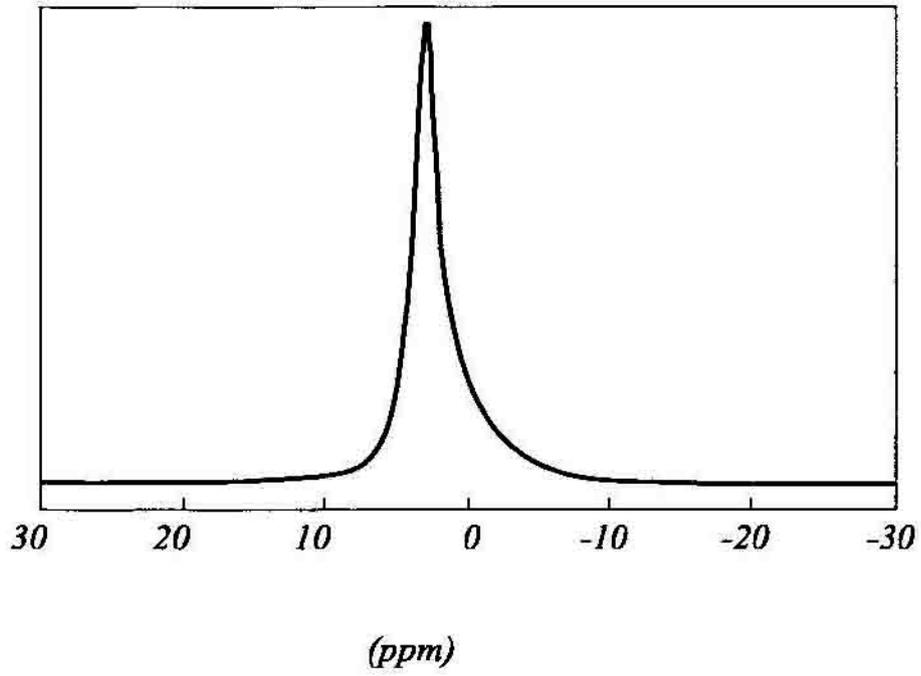


FIG.4