

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 55429 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 06/00**

(43) Date de publication :
28.02.2022

(21) N° Dépôt :
55429

(22) Date de Dépôt :
27.06.2019

(30) Données de Priorité :
28.06.2018 IT 20180006753

(71) Demandeur(s) :
CURASEPT A.D.S. S.R.L, Via Giuseppe Parini, 19A 21047 Saronno (IT)

(72) Inventeur(s) :
IAFISCO, Michele ; TAMPIERI, Anna

(74) Mandataire :
SABA & CO., TMP

(86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: EP19742294.2

(54) Titre : **PHOSPHATE DE CALCIUM AMORPHE STABILISÉ DOPÉ PAR DES IONS FLUORURE ET PROCÉDÉ PERMETTANT DE LE PRODUIRE**

(57) Abrégé : L'invention concerne un procédé de préparation d'une nanoparticule de phosphate de calcium amorphe revêtue de citrate, qui comprend les étapes suivantes : 1) fournir une première solution d'un sel de calcium et d'un sel de citrate, le rapport molaire de l'ion citrate à l'ion calcium se situant dans une plage comprise entre 1 et 2, obtenant ainsi une première solution transparente ; 2) fournir une seconde solution d'un sel capable de donner un anion phosphate et un sel de carbonate ; 3) mélanger la première et la seconde solution à un pH situé dans une plage comprise entre 8 et 11 ; 4) faire précipiter la nanoparticule ; et 5) sécher la nanoparticule obtenue à l'étape 4). De préférence et de manière avantageuse, l'invention concerne l'ajout d'un composé fluorure à l'étape 2) pour obtenir une nanoparticule de phosphate de calcium revêtue de citrate dopée au fluor, ou un agglomérat de nanoparticules. La nanoparticule / l'agglomérat de nanoparticules de l'invention présente une aire de surface et un diamètre spécifiques qui lui permettent d'être utilisé comme biomatériau pour une application de dentisterie.

REVENDEICATIONS

1. Procédé pour la préparation une nanoparticule de phosphate de calcium amorphe enrobée de citrate qui comprend les étapes suivantes :
 - 1) fournir une première solution d'un sel de calcium et un sel de citrate dans laquelle le rapport molaire d'ion citrate à ion calcium est dans la plage de 1 à 2 obtenant ainsi une première solution limpide ;
 - 2) fournir une deuxième solution d'un sel capable de donner anion phosphate e un sel de carbonate ;
 - 3) mélanger ensemble la première solution limpide et la deuxième solution à un pH dans la plage de 8 à 11 ;
 - 4) précipiter la nanoparticule ; et
 - 5) sécher la nanoparticule obtenue à l'étape 4).
2. Procédé selon la revendication 1, dans lequel le sel de calcium est fait d'un anion sélectionné parmi le groupe constitué de chlorure, nitrate, hydroxyde, acétate, oxalate, lactate, de préférence l'anion est chlorure.
3. Procédé selon la revendication 1 ou la revendication 2, dans lequel le sel de citrate est fait d'un cation sélectionné parmi le groupe constitué de sodium et potassium, de préférence le cation est sodium.
4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1-3, dans lequel le rapport molaire d'ion citrate à ion calcium est environ 2.
5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1-4, dans lequel la première solution de l'étape 1) comprend au moins un sel supplémentaire sélectionné parmi le groupe constitué de : sel de strontium et sel de magnésium.
6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1-5, dans lequel le sel capable de donner anion phosphate est un sel de phosphate, phosphate d'hydrogène ou phosphate d'hydrogène, de préférence fait d'un cation sélectionné parmi le groupe constitué de sodium, potassium et ammonium.
7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1-6, dans lequel le pH de l'étape 3) est dans la plage de 8,5-10,7.
8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1-7, dans lequel à l'étape 3) de mélange la deuxième solution est ajoutée à la première solution limpide.
9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1-8, dans lequel à l'étape

- 4) la précipitation est effectuée en fournissant des cycles de sédimentation par élimination de surnageant par centrifugation, en récoltant et en lavant le précipité.
10. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1-9, dans lequel l'étape 5) de séchage est sélectionnée parmi séchage par lyophilisation, séchage par pulvérisation ou séchage au four ventilé.
11. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1-10, dans lequel à l'étape 1) un composé de fluorure est ajouté.
12. Procédé selon la revendication 11, dans lequel le composé de fluorure est un fluorure d'un cation sélectionné parmi le groupe constitué de sodium et potassium.
13. Nanoparticule de phosphate de calcium amorphe enrobée de citrate pouvant être obtenue par le procédé selon l'une quelconque des revendications 1-10, dans laquelle l'étape 5) de séchage est une étape de séchage par lyophilisation, ladite nanoparticule étant caractérisée par une aire superficielle de $250 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$ à $360 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$ comme mesuré avec la méthode d'adsorption de gaz Brunauer-Emmett-Teller (BET) et ayant une morphologie de forme arrondie avec un diamètre dans la plage de 30 à 80 nm comme mesuré par images de microscopie électronique à transmission (TEM).
14. Agglomérat de nanoparticules de phosphate de calcium amorphe enrobées de citrate pouvant être obtenues par le procédé selon l'une quelconque des revendications 1-10, dans lequel l'étape 5) de séchage est une étape de séchage par pulvérisation, ledit agglomérat de nanoparticules étant caractérisé par une aire superficielle de $2 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$ à $10 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$ comme mesuré avec la méthode d'adsorption de gaz Brunauer-Emmett-Teller (BET) et ayant une morphologie de forme arrondie avec un diamètre dans la plage de 2 à 25 μm comme mesuré par microscopie électronique à balayage (SEM).
15. Nanoparticule de phosphate de calcium amorphe enrobée de citrate et dopée au fluorure pouvant être obtenue par le procédé selon l'une quelconque des revendications 1-12, dans laquelle l'étape 5) de séchage est une étape de séchage par lyophilisation, ladite nanoparticule étant caractérisée par une aire superficielle de $250 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$ à $370 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$ comme mesuré avec la méthode d'adsorption de gaz Brunauer-Emmett-Teller (BET) et ayant une morphologie de

forme arrondie avec un diamètre dans la plage de 30 à 80 nm comme mesuré par images de microscopie électronique à transmission (TEM).

16. Agglomérat de nanoparticules de phosphate de calcium amorphe enrobées de citrate et dopées au fluorure pouvant être obtenues par le procédé selon l'une quelconque des revendications 1-12, dans lequel l'étape 5) de séchage est une étape de séchage par pulvérisation, ledit agglomérat de nanoparticules étant caractérisé par une aire superficielle de $3 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$ à $10 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$ comme mesuré avec la méthode d'adsorption de gaz Brunauer-Emmett-Teller (BET) et ayant une morphologie de forme arrondie avec un diamètre dans la plage de 2 à 25 μm comme mesuré par microscopie électronique à balayage (SEM).

17. Nanoparticule ou agglomérat de nanoparticules selon l'une quelconque des revendications 13-16 en tant que biomatériel pour l'utilisation dans une application de dentisterie.

18. Nanoparticule en tant que biomatériel pour l'utilisation selon la revendication 17 dans laquelle le biomatériel est utilisé en tant qu'agent de reminéralisation ou en tant que désensibilisant dentinaire.