

BIOMATERIAL REGENERADOR ÓSEO FOTOSENSIBILIZANTE Y PROCESO DE OBTENCIÓN DEL MISMO

CAMPO TÉCNICO

[001] La presente tecnología se encuentra enmarcada en las tecnologías de materiales inteligentes para aplicaciones biomédicas, especialmente para aplicaciones en tratamiento de cáncer óseo.

ESTADO DE LA TECNICA

[002] La nanotecnología ha jugado un papel muy importante en el desarrollo de nuevos materiales y productos que presenten ventajas en variados campos de las ciencias y en el presente caso, en el campo de tecnología biomédica.

[003] En el ámbito de las patentes, se conoce el documento US2017/0209575 el cual describe sistemas de terapia fotodinámica que comprenden una nanopartícula que emite radiación electromagnética que tiene una primera longitud de onda cuando se irradia con radiación electromagnética, un fotosensibilizador que absorbe radiación electromagnética de dicha primera longitud de onda y un material mesoporoso biocompatible, en donde, el sistema de terapia fotodinámica comprende un núcleo que contiene nanopartículas y una primera capa de material mesoporoso biocompatible y un fotosensibilizador incrustado en la primera capa. Tras la irradiación mediante, por ejemplo, rayos X, la nanopartícula puede funcionar como un transductor convirtiendo fotones de rayos X en fotones visibles y, a su vez, activando los fotosensibilizadores.

[004] De otra parte, el documento WO2004/091435 reporta composiciones de implantes óseos osteogénicos que se aproximan a la composición química del hueso natural, en donde el componente orgánico de la composición es osteoinductivo a pesar de la presencia de un componente inorgánico. La composición puede ser un polvo osteoinductivo, que incluye partículas de matriz ósea desmineralizada (DBM), un polvo de fosfato cálcico y, opcionalmente, un agente de cohesión biocompatible. El polvo puede combinarse con un fluido fisiológicamente aceptable para producir una pasta osteoinductora formable que se auto endurece para formar un fosfato cálcico apatítico (PCA) poco cristalino que tiene una resistencia a la compresión significativa.

[005] También se conocen otras técnicas de terapia fotodinámica (FTD) como es el caso de la patente US2002/127224 que describe composiciones y métodos para el tratamiento del cáncer o la transcripción de genes. Las composiciones incluyen nanopartículas emisoras de luz que absorben la luz de una longitud de onda emitida por una fuente de luz y emiten luz de otra longitud de onda que activa un fármaco PDT. Las nanopartículas emisoras de luz incluyen puntos cuánticos, nanocristales y barras cuánticas, así como mezclas de estas nanopartículas. Las nanopartículas se pueden administrar a un paciente en un vehículo líquido o como parte de un vehículo sólido, como una película polimérica biocompatible, una funda polimérica u otro vehículo adecuado para la introducción en el sitio a tratar.

[006] La patente US2013/115295 reporta un material de composición que comprende nanopartículas de conversión ascendente dopadas con tierras raras (UCNP) encapsuladas con una cubierta de sílice y se incorpora un fotosensibilizador en la cubierta de sílice. La composición comprende además una molécula de dirección para unir moléculas, por ejemplo, de ARN de interferencia (ARNip) y se une a la cubierta de sílice mediante dicha molécula de dirección. La invención proporciona además métodos para sintetizar tales composiciones y aplicaciones terapéuticas y de diagnóstico. Estas aplicaciones utilizan activación infrarroja o infrarroja cercana para excitar a las UCNPs.

[007] Por su parte, el documento US2013/289520 proporciona métodos y composiciones para control espacial y temporal de alta precisión en la liberación citosólica de compuestos, en particular, para aquellos compuestos que, de otro modo, serían impermeables a las células. La composición comprende nanopartículas, y una parte de orientación específica para un tipo de célula de interés, un sistema de administración de fármacos activado por luz en el que las nanopartículas están asociadas con la fracción de orientación y de la luz.

[008] Finalmente, el documento US2009/0012008 hace referencia tratamientos oncológicos y proporciona una composición farmacéutica destinada a la terapia fotodinámica de tumores malignos que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los derivados de fullereno C60 que se une covalentemente a una molécula de un aminoácido o un dipéptido, o su derivado farmacéuticamente aceptable, o a un complejo de un compuesto con polímeros sintéticos biocompatibles o biopolímeros y tetrapirroles, o a un conjugado de un compuesto con un compuesto amino, en donde dichos compuestos después de la acumulación en las células y la foto-irradiación transforman el oxígeno molecular en

oxígeno elemental generando radicales libres y desencadenando procesos biológicos que inhiben la actividad vital de las células tumorales.

[009] En este sentido, existe un problema relacionado con proporcionar un biomaterial vitrocerámico con propiedades fotosensibilizantes y que sea regenerador de hueso que permita además su bio-absorción en tejidos afectados por células cancerígenas, principalmente en cáncer asociado con el sistema óseo.

[010] En aplicaciones de este tipo, la presente invención hace un aporte significativo al estado del arte, ya que consiste en un producto (biomineral o biomaterial) que es un portador vitrocerámico, que integrado con hematoporfirina puede implantarse en cirugía en la zona de inspección tumoral y funciona como fotosensibilizante sólido integrado, el cual puede penetrar células cancerígenas, eliminarlas y posteriormente, permanecer en la zona afectada funcionando como un regenerador óseo del tejido extraído. Así mismo, el nuevo producto biomaterial fotosensibilizante funciona también como amplificador de la señal fotoluminiscente de la hematoporfirina acumulada debido a que presenta emisiones en longitudes de onda que son puntos altos de absorción de la hematoporfirina, logrando así una acción estimulada de radiación que aumentará la señal de detección en equipos convencionales.

RESUMEN

[011] La presente invención se encuentra dirigida a un biomaterial regenerador óseo fotosensibilizante en donde el biomaterial comprende óxido de silicio (SiO_2), hidroxiapatita (HA) y un elemento de tierras raras, tal como Erblio (Er), en donde el porcentaje de HA respecto al SiO_2 está en un porcentaje entre 1% y 50%. La invención también está dirigida al proceso de obtención de dicho biomaterial regenerador óseo fotosensibilizante, en donde el proceso comprende la preparación de TEOS, agregar el elemento de tierra rara y posteriormente agregar hidroxiapatita (HA) y someter la mezcla a sinterización a una temperatura de 1.000°C aproximadamente.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[012] La figura 1 muestra el proceso de preparación u obtención del biomaterial regenerador óseo fotosensibilizante de acuerdo con la presente invención.

[013] La figura 2 muestra un posible mecanismo de activación del derivado de hematoporfirina HpD.

[014] La figura 3 muestra un espectro de absorción del derivado de hematoporfirina HpD.

[015] La figura 4 muestra los espectros de emisión del biomaterial de acuerdo con la presente invención $\text{SiO}_2\text{-HA:Er}$ con una fuente de excitación de 476 nm.

[016] La figura 5 muestra un espectro de emisión del biomaterial de acuerdo con la presente invención con una fuente de excitación similar a la empleada en PDT (405 nm).

[017] La figura 6 muestra una imagen SEM (Scanning electron microscopy) a escala de 500 μm del biomaterial obtenido mediante el proceso de acuerdo con la presente invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

[018] La presente invención hace referencia a un nuevo producto denominado biomaterial vitrocerámico fotosensibilizante y regenerador óseo con aplicaciones en terapia fotodinámica (PDT) para cáncer de hueso, en donde el material adicionalmente tiene propiedades fotosensibilizantes y amplificadoras de señal en donde el biomaterial consiste en un portador vitrocerámico que con hidroxiapatita e integrado con hematoporfirina puede implantarse mediante cirugía en zonas de inspección tumoral y funciona como fotosensibilizante sólido integrado penetrando las células cancerígenas, eliminarlas y posteriormente permanecer en la zona afectada funcionando como un regenerador óseo del tejido extraído que además permite amplificar la señal fotoluminiscente y ser detectada en el espectro visible.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[019] En un primer aspecto, la presente invención hace referencia a un producto denominado biomaterial vitrocerámico fotosensibilizante y regenerador óseo que se obtiene a partir de un precursor conocido como TEOS con nanopartículas cerámicas de hidroxiapatita comercial, lográndose que, bajo ciertas condiciones de temperatura, tiempo y agitación, se alcance el crecimiento de cristales vitrocerámicos (mezcla de fases vítreas y cerámicas) que tienen propiedades de regeneración ósea y emisiones en el espectro visible que son muy útiles en la terapia PDT (terapia fotodinámica).

[020] El biomaterial desarrollado de acuerdo con la presente invención, con los diseños de mezcla que se describirán más adelante, es una opción adecuada y deseable en el tratamiento de cáncer de hueso, pues hasta el momento, no se presentan avances significativos en tejidos duros, ya que se requería que el fotosensibilizador fuera inyectado de manera independiente o separada en el paciente y que llegara hasta la zona de contacto para que se acumulara y se retuviera en las células malignas para desprender luego la fluorescencia una vez se estimula con una luz de una longitud de onda específica, lo cual demora la terapia y arroja detecciones de fluorescencia con alta incertidumbre ya que no se sabe si el fotosensibilizador ha llegado o no al área afectada.

[021] En el caso del biomaterial de la presente invención, el mecanismo por el cual se produce la fluorescencia en la HpD consiste en que cuando la luz incide sobre el estado basal de la hematoporfirina, o sus derivados, se produce absorción fotónica por parte de sus moléculas, lo cual provoca el paso desde el estado basal de energía al llamado estado único. A partir de este estado, se puede presentar una caída espontánea al estado basal (fase de detección utilizada para el diagnóstico tumoral por captación de dicha fluorescencia), o puede pasar a otro estado (estado triple) (figura 2), donde en presencia de oxígeno, existe una liberación de energía que es usada para el tratamiento de cáncer. La hematoporfirina se acumula y retiene en las células malignas desprendiendo fluorescencia desde éstas, cuando es estimulada con una luz emitida en longitud de onda adecuada.

[022] El biomaterial vitrocerámico fotosensibilizante y regenerador óseo de acuerdo con la presente invención está compuesto por óxido de silicio (SiO₂), hidroxiapatita (HA) y erbio (Er). El primero es compuesto de silicio y oxígeno, el cual ha sido sintetizado a partir de tetraetilortosilicato (TEOS). El polvo de hidroxiapatita es un fosfato de calcio con la misma estructura cristalina del hueso y al ser una cerámica bioactiva, permite la regeneración ósea. El erbio, es un elemento de tierra rara que le otorga al material propiedades ópticas exclusivas en el espectro visible e infrarrojo y que en bajas concentraciones es biocompatible.

[023] En la Tabla 1 se presenta la composición del material desarrollado con las cantidades relativas de cada componente.

Tabla 1. Reactivos usados para el desarrollo del material vitrocerámico

Reactivo	Masa Molar (g/mol)	Densidad relativa (g/cm ³)	Fabricante
TEOS	208,33	0,94	Merck

H ₂ O desionizada	18,02	0,9982	Amresco
HCl	1,19	36,4609	Burdick y Jackson
EtOH	0,7893	0,7893	Sigma-Aldrich
HA	1004,6229	3,16	Fluidinova
Er(NO ₃) ₃ .5H ₂ O	382,5	8,64	Merck

[024] El biomaterial regenerador óseo fotosensibilizante de la presente invención comprende óxido de silicio (SiO₂), hidroxiapatita (HA) y un elemento de tierra rara, preferiblemente erbio (Er). El biomaterial compuesto de SiO₂, hidroxiapatita (HA) y un elemento de tierra rara, tal como el erbio (Er), es un material biocompatible con propiedades ópticas que potenciarían la acción del derivado de la hematoporfirina (*Hematoporphyrin derivative - HpD*).

[025] De acuerdo a estudios analizados para la presente invención, la HpD presenta mayor excitación y la obtiene cuando es irradiada por una luz violeta a 405 nanómetros, produciendo fluorescencia entre 450-650 nanómetros. Cuando las células cancerosas absorben este fotosensibilizante y se exponen a la radiación descrita anteriormente, el medicamento se activa y destruye las células cancerosas. Este comportamiento de absorción se puede observar en la figura 3 que es una figura de un estudio realizado en el artículo J.H. Kinsey, D.A. Cortese, H.L. Moses, R.J. Ryan, E.L. Branum. *Photodynamic effect of hematoporphyrin derivate as a function of optical spectrum and incident energy density*. Cancer research 41, pag. 5020 – 5026 (1981) y que ilustra los 5 picos mayores de absorción en el espectro visible para HpD en suero humano.

[026] En este sentido, específicamente el biomaterial de acuerdo con la presente invención tiene propiedades ópticas que pueden ser aplicadas en PDT (Terapia fotodinámica). Esto consiste en que cuando el biomaterial es excitado con luz en el rango visible, éste presenta una línea de emisión a 573 nm que coincide con una línea de absorción del derivado de la hematoporfirina (*Hematoporphyrin derivative - HpD*) (Figura 3). En la Figura 4 se presenta el espectro de emisión del biomaterial de acuerdo con la presente invención descrito anteriormente. Por tanto, el biomaterial de la presente invención puede ser implantado mediante cirugía en una zona afectada con presencia de células cancerígenas y bajo esquema de tratamiento (mezclado) con el HpD, la cual puede ser inyectada en la zona afectada directamente; el biomaterial puede ser excitado con luz visible para que pueda estimular más eficiente la transferencia de energía del HpD al oxígeno y generar más radiación del fotosintetizador, consumiendo cantidades de oxígeno en forma

parcial y permitiendo la re-oxigenación del tejido. Lo anterior permite que la terapia fotodinámica (PDT) sea más eficiente y que el tratamiento con HpD sea más controlado en zonas localizadas de tejido duro. Este posible mecanismo se ilustra en la figura 2.

[027] En la Figura 5 se presenta un espectro de emisión del biomaterial de la presente invención con una fuente de excitación similar a la usada en PDT. En este espectro, se presenta una luminiscencia a 534 nm que también puede aportar en el proceso de PDT pues es cercana a otra longitud de onda de la HpD, lo cual resulta ser ventajoso ya que esta emisión a 534 nm no ha sido reportada anteriormente para la Hidroxiapatita combinada con óxido de silicio, lo cual resulta beneficioso en terapias PDT.

[028] El biomaterial regenerador óseo fotosensibilizante de acuerdo con la presente invención, se caracteriza entonces porque comprende óxido de silicio (SiO_2) en una proporción de 0.1% a 98% en peso del biomaterial, hidroxiapatita (HA) en una proporción de 1% a 50% y el elemento de tierra rara, preferiblemente erbio (Er^{3+}) en una proporción de 0.01% a 5% y en donde las partículas del biomaterial regenerador óseo fotosensibilizante son conglomerados con un tamaño de partícula entre 750 y 1000 micras. (figura 6).

[029] En una modalidad de la invención, el elemento de tierra rara diferente al erbio, puede ser un elemento seleccionado del grupo que consiste de lantano (La), cerio (Ce), praseodimio (Pr), neodimio (Nd), prometio (Pm), samario (Sm), europio (Eu), gadolinio (Gd), terbio (Tb), disprosio (Dy), holmio (Ho), tulio (Tm), iterbio (Yb) y lutecio (Lu), en cantidades bajas para evitar problemas de toxicidad y biocompatibilidad.

[030] Otro aspecto de la invención comprende el proceso de obtención del biomaterial regenerador óseo fotosensibilizante, en donde el proceso comprende las etapas de:

- a) Preparación del precursor de SiO_2 (TEOS). Ver Figura 1;
- b) Adición del erbio al producto de la etapa a);
- c) Adición de hidroxiapatita; y
- d) Sinterizar a una temperatura de entre 900°C y 1.000°C .

[031] En la etapa a) la preparación del precursor de SiO_2 (TEOS), se realiza la mezcla de TEOS con un alcohol primario, tal como por ejemplo, alcoholes de C_1 a

C₄, tal como metanol (MeOH), etanol (EtOH), propanol, etc, a la cual se agrega agua destilada y un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico (HCl), en donde las proporciones de TEOS:H₂O:Acido inorgánico:Alcohol primario son preferiblemente 1:16:0.01:4. La mezcla de TEOS y el alcohol primario, por ejemplo etanol se realiza con agitación constante durante 1 hora, luego se agrega agua desionizada durante dos horas. Luego se agrega el ácido inorgánico por ejemplo ácido nítrico (HNO₃) o ácido clorhídrico (HCl) y agua con agitación constante durante 1 hora, siendo todos estos pasos llevados a temperatura ambiente (18-25°C) y presión atmosférica.

[032] En la etapa b) se agrega una solución de Erblio (Er³⁺), la cual puede ser una solución al 1% en ácido clorhídrico a fin de agregar una proporción de Er³⁺ entre 0.01 y 5% respecto a la composición total. La adición del erbio se realiza y se mantiene la agitación constante a las mismas condiciones de temperatura y presión de la etapa a) anterior.

[033] En la etapa c), se agrega hidroxiapatita (HA) y se eleva la temperatura a un rango entre 70 y 80°C, preferiblemente a 74°C y se mantiene la agitación constante entre 3 y 4, es decir, entre 10 y 500 revoluciones por minuto (rpm) durante 30 minutos.

[034] En la etapa d) se eleva la temperatura de la mezcla a una temperatura entre 900°C y 1.000°C. en donde esta etapa se realiza en un horno.