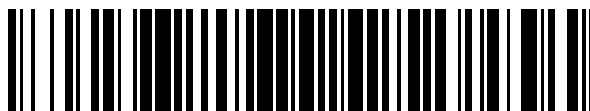


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 677 914**

51 Int. Cl.:

A61K 51/12 (2006.01)

A61K 103/30 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

B82Y 5/00 (2011.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.03.2013 PCT/IB2013/052457**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.10.2013 WO13144879**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.03.2013 E 13724378 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.05.2018 EP 2830668**

54 Título: **Nanopartículas soportadas en carbono amorfo que comprenden óxidos de lantánidos y procedimiento para prepararlas**

30 Prioridad:

29.03.2012 EP 12162272

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

07.08.2018

73 Titular/es:

**BASF CORPORATION (100.0%)
100 Campus Drive
Florham Park, NJ 07932, US**

72 Inventor/es:

**HOEKSTRA, JACOBUS;
BREUKINK, EEFJAN;
JENNESKENS, LEONARDUS, WIJNAND y
GEUS, JOHN, WILHELM**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 677 914 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

Nanopartículas soportadas en carbono amorfo que comprenden óxidos de lantánidos y procedimiento para prepararlas

5 La presente invención se dirige a cuerpos que comprenden nanopartículas de óxidos de lantánidos, en particular óxido de holmio (Ho_2O_3), que se soportan sobre partículas de carbono amorfas. La invención se dirige además a procedimientos para producir estos cuerpos de nanopartículas soportadas en carbono, así como a estos cuerpos de nanopartículas soportadas en carbono para su uso en aplicaciones terapéuticas.

10 Los lantánidos, particularmente el holmio, pueden usarse en terapia de radio-embolización de metástasis hepática. Tras la irradiación de neutrones ^{165}Ho se convierte en ^{166}Ho que es un emisor de radiación beta. El holmio radiactivo ha demostrado resultados prometedores en el tratamiento de radio-ablación de tumores. Las inyecciones intratumorales de $^{166}\text{Ho}(\text{NO}_3)_3$ en un modelo de rata de melanoma maligno ha demostrado resultados prometedores (véase Lee, J.D. y col., Eur. J. Nucl. Med. 29(2002)221-230).

15 El holmio es atractivo ya que es un emisor tanto beta como gamma cuando se irradia a Holmio-166 (^{166}Ho). Por lo tanto puede usarse tanto en formación de imágenes nucleares como en radio ablación. Además, el holmio puede visualizarse por tomografía computarizada e IRM debido a su alto coeficiente de atenuación y las propiedades paramagnéticas, como se describe por ejemplo por Bult, W. y col., Pharmaceut. Res. 26(2009)1371. Se conocen en la técnica las microesferas de ácido poli(L-láctico) (PLLA, por sus siglas en inglés), que se cargan con acetilacetato de holmio (HoACAC) (Nijsen, J.F.W. y col., Eur. J. Nucl. Med. 26 (1999)699-704). El recubrimiento de PLLA se usó para hacer biocompatible al HoACAC. Al administrar estas microesferas radiactivas en la arteria hepática, se vuelven atrapadas en el hígado, particularmente en y alrededor de los tumores.

20 Un inconveniente en el uso del recubrimiento de PLLA es la sensibilidad a la radiación de neutrones, que puede dar como resultado el daño del recubrimiento, véase Nijsen, J.F.W. y col., Biomaterials 23 (2002)1831-1839. El documento EP2383374 desvela nanopartículas ferromagnéticas metálicas, que se soportan sobre partículas de carbono amorfo o grafito. También se conoce en la técnica la síntesis de nanopartículas de Gd_2O_3 ultrafinas dentro de nanohornos de carbono de pared única, como se describe por Miyawki, J. y col., Journal of Physical Chemistry B 110(2006)5179-5181. La desventaja de los nanohornos de carbono es que los procedimientos para producir dichos materiales son difíciles de escalar. Como consecuencia, el coste del uso de dichos materiales a un nivel industrial es prohibitivamente alto. Además, Huey-Ing, C. y col., Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects 242(2004)61-69 describe un procedimiento para preparar nanopartículas de dióxido de cerio. Sin embargo, ningún documento describe que las nanopartículas de óxido de lantánido preparadas puedan soportarse sobre carbono amorfo y usarse en radioterapia.

35 Un objeto de la presente invención es proporcionar cuerpos que comprendan nanopartículas de uno o más óxidos de lantánidos, en particular holmio, que se soporten por carbono amorfo. Un objeto adicional es proporcionar estos cuerpos de partículas de carbono que tienen nanopartículas de óxidos de lantánidos sobre las mismas y/o en las mismas, en particular holmio, que puedan usarse en radioterapia.

Se descubrió que pueden fabricarse partículas muy pequeñas que comprendan óxidos de lantánidos permitiendo que se formen dichos óxidos en combinación con carbono.

40 De esta manera, en un primer aspecto, la presente invención se dirige a un cuerpo que comprende una partícula de carbono amorfo que tiene provistas en la misma nanopartículas de un óxido de lantánido. Típicamente las nanopartículas tienen un diámetro de 10 nm o menos. Las nanopartículas están presentes en la superficie de la partícula de carbono amorfo porosa, cuya superficie incluye el área de poros (internos).

45 Una partícula de carbono amorfa, como se define en el presente documento, es un material de carbono sin un orden cristalino de largo intervalo. Existe el orden de intervalo corto, pero con desviaciones de las distancias interatómicas y/o los ángulos de interunión con respecto a la matriz del grafito así como la matriz del diamante, descritas por E. Fitzer y col. (recomendaciones de la IUPAC 1995) Pure & Applied Chemistry, 67(1995)473-506.

50 Las nanopartículas pueden administrarse cuando todavía se soportan sobre y/o están presentes dentro de las partículas de carbono amorfas. Los cuerpos de las partículas de carbono amorfo que comprenden las nanopartículas soportadas pueden adaptarse a cualquier tamaño deseado que varía de varias decenas de nanómetros hasta un milímetro o más. Típicamente sus tamaños varían de 10 μm a 1000 μm , preferentemente de 15-500 μm , más preferentemente 20-400 e incluso más preferentemente 25-250 μm . El tamaño de los cuerpos puede determinarse por el tamaño del material de partida. Después de cargar las partículas de carbono con las nanopartículas de acuerdo con la presente invención, pueden machacarse o molerse, opcionalmente seguido de separación por tamaño (tal como tamizando y/o con separación basada en diferencias de densidad, **por ejemplo** en un lecho fluidizado o el denominado tamizado de viento) para obtener cuerpos del tamaño deseado.

55 Las nanopartículas en el cuerpo de la presente invención tienen preferentemente un diámetro de 10 nm o menos, más preferentemente el diámetro es 5 nm o menos.

Los cuerpos de la presente invención pueden usarse como un producto farmacéutico. En particular pueden usarse para el tratamiento del cuerpo humano o animal por cirugía o terapia y procedimientos diagnósticos. Dicha terapia puede comprender por ejemplo radioterapia, en particular radio-embolización. Pueden usarse por ejemplo en el tratamiento de trastornos hepáticos o trastornos renales, en particular tumores, más en particular metástasis.

5 Los cuerpos de la invención pueden funcionalizarse fijando uno o más grupos activos a la superficie de las partículas. Debido a que la superficie comprende carbono amorfo, se descubrió que es relativamente fácil fijar grupos químicos a la superficie. Dichos grupos activos pueden seleccionarse de ácidos nucleicos, lípidos, ácidos grasos, carbohidratos, polipéptidos, aminoácidos, proteínas, plasma, anticuerpos, antígenos, liposomas, hormonas, marcadores y combinaciones de los mismos.

10 Otra ventaja de los cuerpos de la presente invención es que ya que el carbono funciona como un moderador de neutrones, el vehículo de carbono es relativamente estable contra la irradiación de neutrones.

15 La serie de los lantánidos comprende los quince elementos químicos metálicos con los números atómicos 57 hasta 71, es decir, el grupo que consiste en La (número atómico 57), Ce (58), Pr (59), Nd (60), Pm (61), Sm (62), Eu (63), Gd (64), Tb (65), Dy (66), Ho (67), Er (68), Tm (69), Yb (70) y Lu (71) (lantano, cerio, praseodimio, neodimio, prometio, samario, europio, gadolinio, terbio, disprosio, holmio, erbio, tulio, iterbio y lutecio). Se usa preferentemente Ho_2O_3 como el óxido de lantánido.

Los cuerpos están en forma de una partícula de carbono amorfo, que tiene poros a lo largo de todo su volumen. En la superficie de estos poros se dispersan las nanopartículas. Una de las ventajas de la presente invención es que la dispersión de las nanopartículas es muy homogénea.

20 El diámetro de los cuerpos de la presente invención se refiere a una partícula esférica. En el caso de que la forma de los cuerpos se desvíe de la esférica, el diámetro se refiere a la dimensión más grande de la partícula. Preferentemente los cuerpos de la presente invención son esféricos o esencialmente esféricos, en particular tienen una esfericidad cercana a 1, por ejemplo más de 0,75, preferentemente más de 0,85. La esfericidad de una cierta partícula es la relación del área superficial de una esfera que tiene el mismo volumen que dicha partícula al área superficial de dicha partícula.

25 También las nanopartículas de óxido de lantánido cristalino típicamente son esencialmente esféricas, es decir, que tienen una esfericidad de más de 0,85, con preferencia de aproximadamente 1.

30 Aunque las partículas de óxido de lantánido en los cuerpos de la presente invención son muy pequeñas, la estructura cristalina es la misma que la estructura de cristal de origen natural del material de óxido a granel, que es cúbico para todos los óxidos de lantánidos.

35 Es importante una distribución homogénea del precursor de óxido de lantánido para producir pequeñas partículas de óxido de metal homogéneamente distribuidas a lo largo de los cuerpos obtenidos. Por esta razón el material de precursor de carbono se pone en contacto, en particular se impregna, con una solución de una sal del lantánido correspondiente. Se prefieren las soluciones acuosas. Preferentemente se usa el nitrato de lantánido correspondiente, porque tiene generalmente una buena solubilidad en agua. Las sales de Cl^- , Br^- e I^- correspondientes también podrían usarse pero estas son menos preferidas, ya que pueden dar lugar a la formación de los compuestos halógenos correspondientes, que es indeseado.

Los cuerpos de la presente invención pueden producirse por un procedimiento que comprende las etapas de:

- 40
- impregnar un material de fuente de carbono poniéndolo en contacto con una solución acuosa de una sal de dicho lantánido;
 - secar dicho material fuente de carbono impregnado; y
 - someter dicho material impregnado seco a pirolisis en condiciones inertes.

45 El tamaño de las nanopartículas que comprenden el óxido de lantánido cristalino en los cuerpos de la presente invención pueden controlarse eligiendo la concentración de sal de lantánido en la solución acuosa. Una concentración más alta da lugar a nanopartículas que tienen un diámetro más grande y una concentración más baja a nanopartículas más pequeñas. Las concentraciones típicas están en el intervalo de 0,01-1,5 g/ml, preferentemente 0,1-1 g/ml, dependiendo de la solubilidad de la sal.

50 El material de fuente de carbono es un material que contiene suficientes átomos de carbono para producir partículas que contienen esencialmente carbono tras la pirolisis. Los materiales adecuados son por ejemplo celulosa, preferentemente celulosa microcristalina (MCC, por sus siglas en inglés, que se describe por ejemplo en el documento WO-A-2007/131795), pero también pueden usarse otros materiales, tales como algodón; carbohidratos, tales como azúcar o quitosano; y carbón activo. Son obtenibles partículas de MCC muy adecuadas bajo el nombre comercial Cellets™, que están disponibles en un amplio intervalo de diámetros, por ejemplo de 100-200 μm a 1000-1400 μm y que tienen una esfericidad de 0,9 a 0,95.

55 Típicamente la etapa de secado se lleva a cabo hasta que el producto seco alcanza peso constante.

Preferentemente el secado se lleva a cabo a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C).

La etapa de pirolisis se lleva a cabo calentando el material impregnado seco a una temperatura que sea suficiente para convertir la mayoría o todo el material distinto de carbono en compuestos volátiles. Esta etapa se lleva a cabo en condiciones inertes, es decir, en condiciones que evitan la reacción del carbono con los alrededores.

5 Preferentemente estas condiciones comprenden la exclusión del oxígeno del aire. Esto puede obtenerse preferentemente llevando a cabo la pirolisis en un gas "inerte" típico, tal como nitrógeno o un gas noble, tal como argón o helio, que se usan para disipar el aire que contiene oxígeno.

Típicamente las partículas de carbono se contraen tras la pirolisis, dando como resultado los cuerpos de la presente invención, por ejemplo en un 10-30 %, con respecto a su diámetro original.

10 El procedimiento de la presente invención puede incluir también una etapa siguiente en la que se retira la partícula de carbono amorfo, obteniendo de esta manera nanopartículas en una forma pura. Típicamente la partícula de carbono amorfa puede retirarse por oxidación a dióxido de carbono. La oxidación con oxígeno gaseoso puede realizarse por tratamiento térmico en un flujo de gas que contiene oxígeno a una temperatura por debajo de aproximadamente 500 °C.

15 La Figura 1 muestra una imagen de Micrografía Electrónica de Transmisión (MET) de un cuerpo machacado de acuerdo con la presente invención que comprende partículas de carbono amorfo sobre las que se soportan las nanopartículas.

La Figura 2 muestra una imagen de MET de alta resolución (HR-MET) de partículas de óxido de holmio soportadas sobre carbono de la presente invención. Se exhiben flecos de matriz. El círculo discontinuo en esta

20 figura muestra una partícula que tiene un diámetro de aproximadamente 5 nm. La Figura 3 muestra una imagen de MET (campo oscuro anular de ángulo alto, HAADF) de partículas de óxido de holmio soportadas en carbono de la presente invención.

La Figura 4 muestra un análisis elemental a lo largo de la flecha indicada en la figura 3. Los puntos de señal de oxígeno a holmio oxidan las nanopartículas.

25 La Figura 5 muestra una imagen de Micrografía Electrónica de Barrido (MEB) de partículas de óxido de holmio soportadas sobre cuerpos de carbono de la presente invención a baja magnificación, producidas de acuerdo con el siguiente ejemplo.

La Figura 6 muestra esquemáticamente un cuerpo (1) de acuerdo con la presente invención que comprende una partícula (3) vehículo de carbono amorfo porosa sobre la que están presentes nanopartículas (2) de un óxido de

30 lantánido.

La invención se ilustrará a continuación por el siguiente ejemplo.

Ejemplo

2 gramos de esferas de MCC hidrófilas (Cellets™ 100 obtenidas de Synathapharm, distribución del tamaño de partículas de 100-200 µm) se cargaron a través de impregnación en húmedo. Para este fin las esferas se

35 sumergieron en una solución acuosa de pentahidrato de nitrato de holmio (2 g de $\text{Ho}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, Sigma-Aldrich, pureza del 99,9 %, en 20 ml de H_2O). Las esferas se dejaron durante 24 h dentro de la solución con agitación ocasional. A continuación, las esferas impregnadas se filtraron usando un embudo Buchner con filtro de vidrio, después de lo que las esferas aisladas se secaron a 80 °C a peso constante a temperatura ambiente. La pirolisis posterior se realizó a 800 °C a una atmósfera estancada de nitrógeno durante 3 h. Se emplearon el microscopio

40 electrónico de barrido y el de transmisión para formar imágenes de las partículas de holmio resultantes y el soporte carbonáceo. Se grabaron MET convencional, así como diferentes patrones de difracción de electrones.

A partir de la imagen de MET de la figura 1 y la imagen de HR-MET de la figura 2 se deduce que se forman partículas de un tamaño de cristalitas muy pequeños (por debajo de 5 nm) soportadas dentro de un carbono amorfo.

La imagen de METB con detector HAADF (figura 3) muestra lo mismo. El análisis elemental (figura 4) muestra que el oxígeno es abundante en la muestra lo que sugiere que el holmio está presente en un estado oxidado. La difracción de electrones (no mostrada) sustancia que el holmio está presente como Ho_2O_3 en una estructura cúbica cristalina.

La Figura 5 muestra los cuerpos de la invención en una baja magnificación, indicando que las partículas de MCC impregnadas tienen una distribución de tamaño homogénea después de la pirolisis.

50

REIVINDICACIONES

1. Cuerpo que comprende una partícula de carbono amorfo sobre la que se soportan nanopartículas de un óxido de lantánido y en el que dicho cuerpo tiene un diámetro de 10 a 1000 μm .
- 5 2. Cuerpo de acuerdo con la reivindicación anterior, en el que las partículas de óxido de lantánido tienen un diámetro de 10 nm o menos, preferentemente 5 nm o menos.
3. Cuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho óxido de lantánido es óxido de holmio, en particular Ho_2O_3 .
4. Cuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que es esencialmente esférico.
- 10 5. Cuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que tiene un diámetro de 15-500 μm , preferentemente 20-400 μm y más preferentemente 25-250 μm .
6. Cuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además en su superficie uno o más grupos funcionalizados, en particular un anticuerpo.
- 15 7. Cuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que es un producto farmacéutico para su uso en un procedimiento para el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante cirugía o terapia y procedimientos diagnósticos practicados en el cuerpo humano o animal.
8. Cuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o para su uso de acuerdo con la reivindicación anterior, para su uso en radioterapia, en particular radio-embolización.
9. Cuerpo para su uso de acuerdo con la reivindicación anterior, para su uso en el tratamiento de trastornos hepáticos o trastornos renales, en particular tumores, más en particular metástasis.
- 20 10. Procedimiento para producir cuerpos que comprenden nanopartículas de un óxido de lantánido soportado sobre partículas de carbono amorfo, procedimiento que comprende las etapas de impregnar un material de fuente de carbono poniéndolo en contacto con una solución de una sal de dicho lantánido; secar dicho material de fuente de carbono impregnado; y someter dicho material impregnado seco a pirolisis en condiciones inertes.
- 25 11. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación anterior, que es seguido por una etapa en la que dicho carbono se retira, por lo que dichas nanopartículas se obtienen en forma pura.
12. Cuerpo que comprende una partícula de carbono amorfo sobre la que se soportan nanopartículas de un óxido de lantánido obtenible por el procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10.

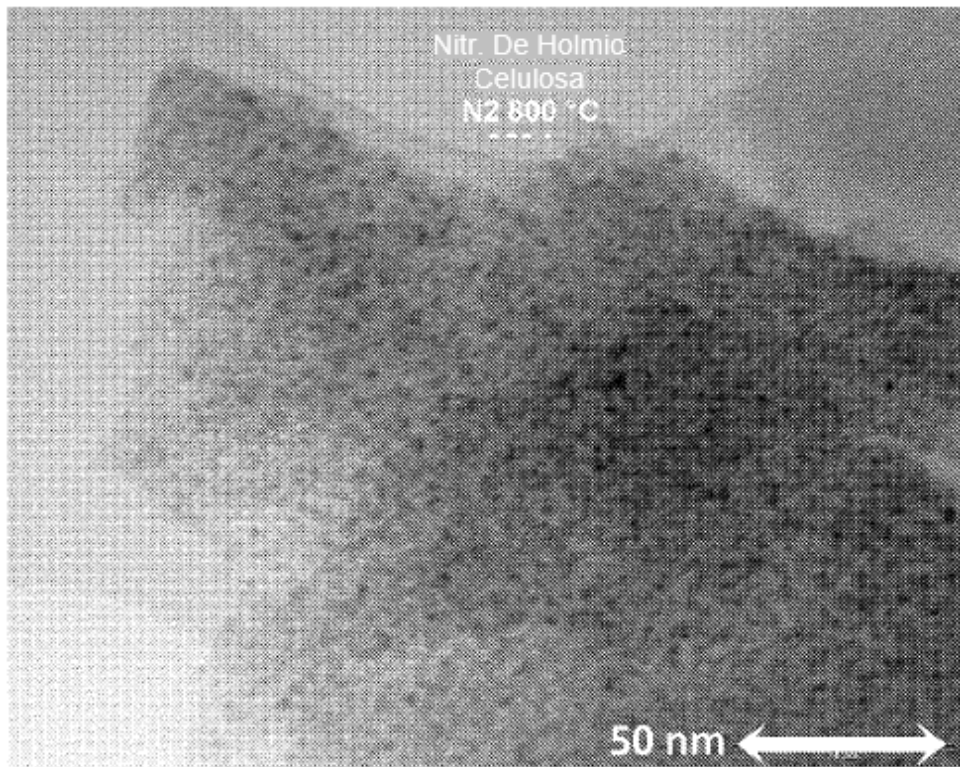


Fig. 1

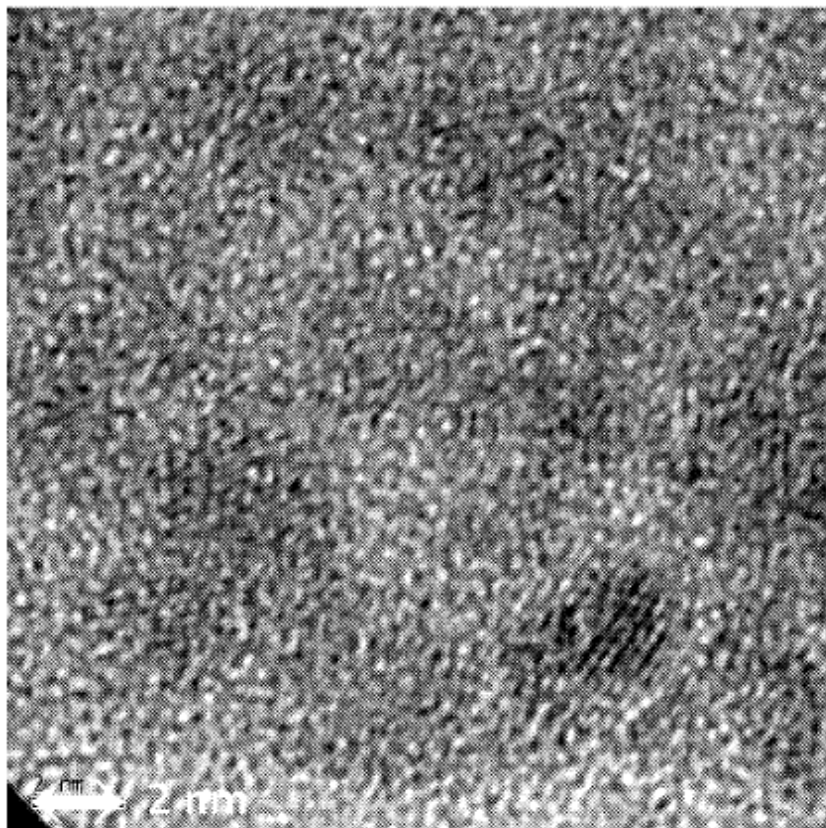


Fig. 2

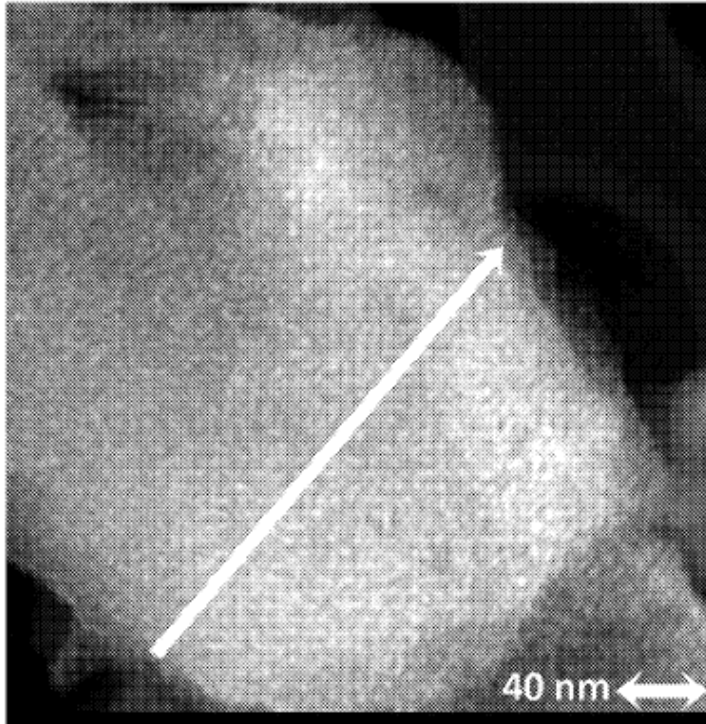


Fig. 3

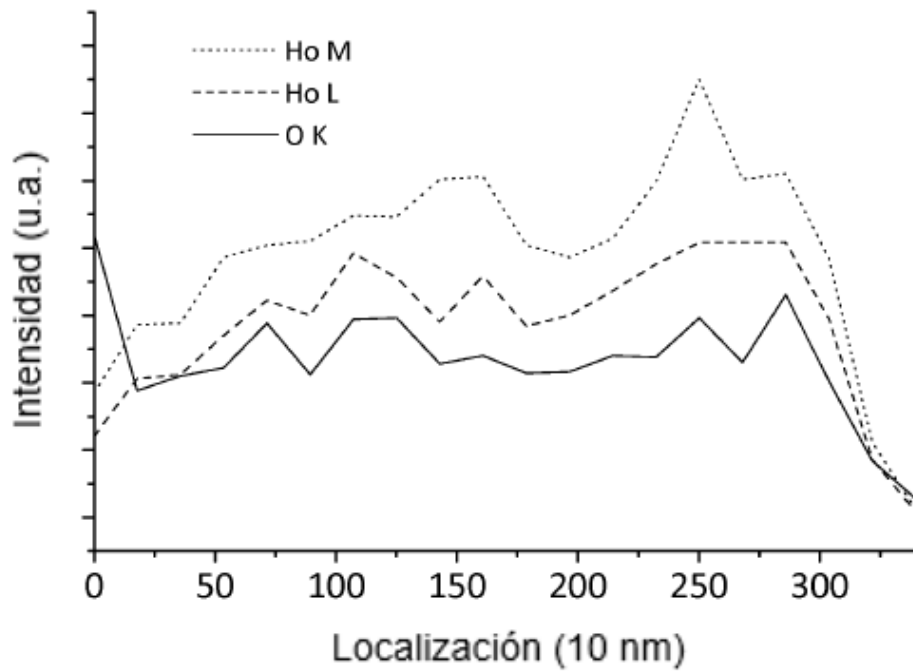


Fig. 4

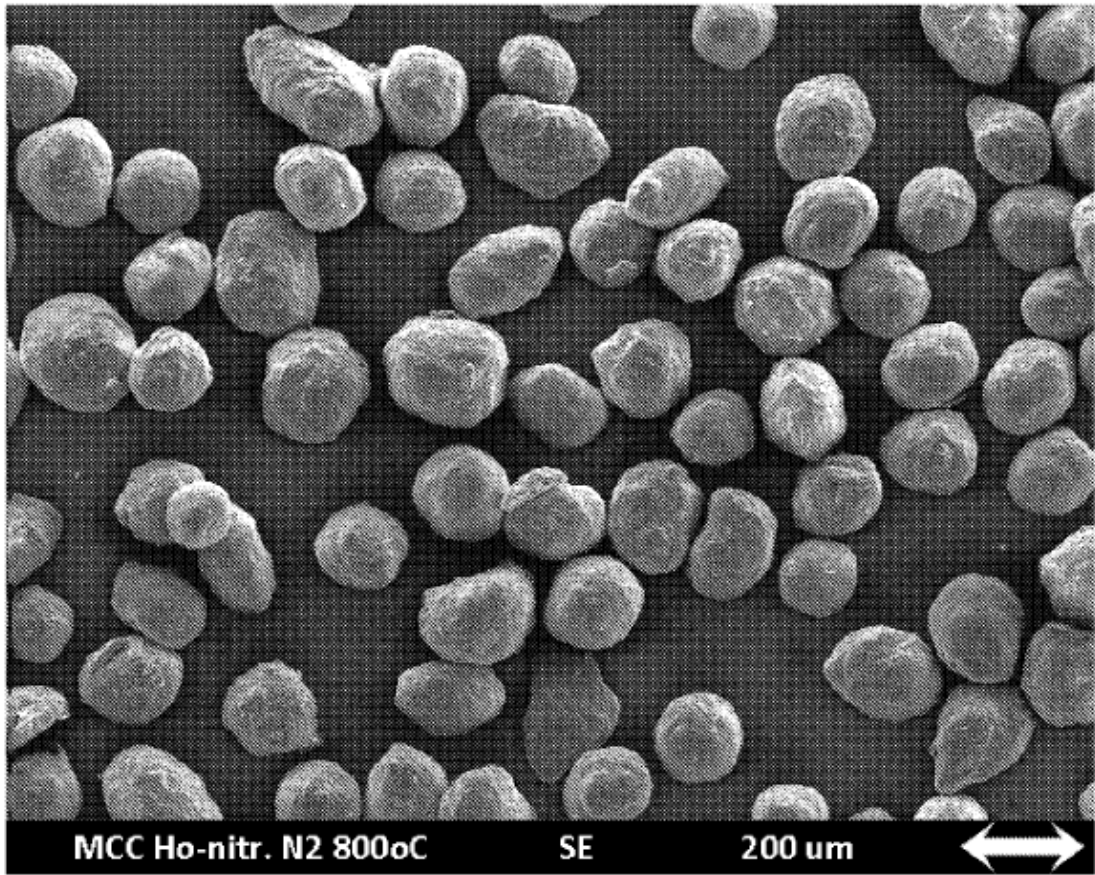


Fig. 5

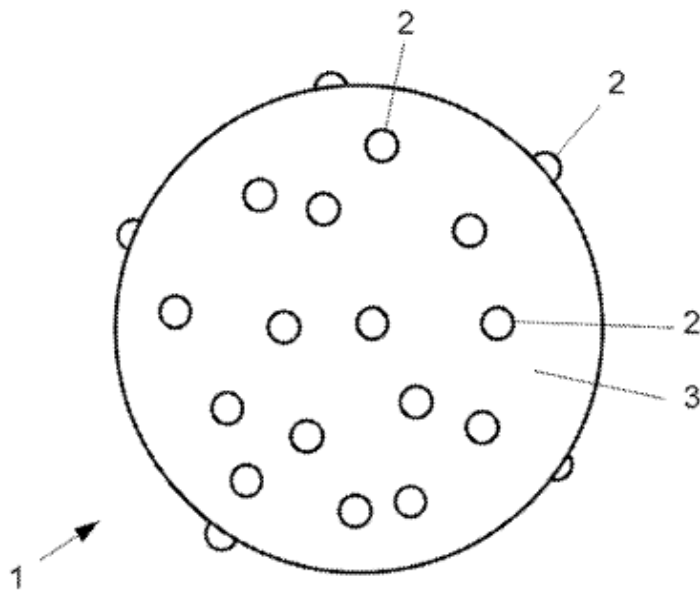


Fig. 6