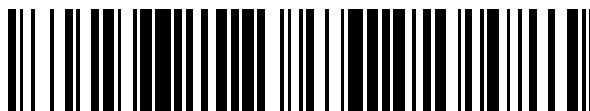


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 365**

51 Int. Cl.:
A61N 2/10

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04704151 .2**
96 Fecha de presentación: **22.01.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1594571**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.11.2005**

54 Título: **Micropartículas para hipertermia dirigida selectivamente**

30 Prioridad:
22.01.2003 AU 2003900335

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.04.2012

73 Titular/es:
SIRTEX MEDICAL LIMITED
Level 33 101 Miller Street
North Sydney, NSW 2060, AU

72 Inventor/es:
JONES, Stephen, Keith;
RUTHERFORD, Katrina, Francis;
RUYS, Andrew, John y
GRAY, Bruce, Nathaniel

74 Agente/Representante:
Curell Aguilá, Mireia

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).

ES 2 378 365 T3

DESCRIPCIÓN

Micropartículas para hipertermia dirigida selectivamente.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a una composición o composiciones de micropartículas capaces de calentar un objeto o un sitio diana en condiciones de campo magnético apropiadas. En particular, la composición o composiciones de micropartículas son adecuadas para inducir hipertermia en tejido. Las composiciones de la invención son particularmente adecuadas para proporcionar tratamiento hipotérmico de tejido, tal como tejido enfermo. Además, la presente invención proporciona un método para calentar un objeto no vivo, así como un método para fabricar un medicamento adecuado para uso en el tratamiento de tejido enfermo, tal como tejido maligno.

15 Antecedentes de invención

La siguiente discusión proporciona los antecedentes a un aspecto de los usos potenciales de la presente invención. Esta discusión no se debe leer como una limitación sobre los posibles usos a los que se puede aplicar la presente invención. A este respecto, se debería apreciar que las composiciones de micropartículas de la invención se pueden usar para calentar cualquier objeto, con la condición de que las micropartículas se puedan colocar de una manera que facilite el calentamiento del objeto vía los efectos térmicos de las micropartículas cuando se colocan en un campo magnético adecuado.

Las enfermedades del cuerpo humano, tales como tumores malignos, se tratan generalmente mediante extirpación, quimioterapia, radioterapia, o una combinación de estos enfoques. Cada uno de estos está sujeto a limitaciones que afectan a la utilidad clínica. La extirpación puede no ser apropiada cuando la enfermedad se presenta como una masa difusa, o está en una localización quirúrgicamente inoperable. Los agentes quimioterapéuticos generalmente no son específicos, dando así como resultado la muerte de células normales y enfermas. Al igual que con la quimioterapia, la radioterapia tampoco es específica, y da como resultado la muerte de tejidos normales expuestos a radiación ionizante. Además, algunas enfermedades, tales como tumores, pueden ser relativamente resistentes a radiación ionizante. Esto es un problema particular con el núcleo de una masa tumoral.

Como alternativa, la hipertermia se ha propuesto como un tratamiento de tejido enfermo. Hay pruebas que sugieren que la hipertermia es eficaz tratando enfermedades, incluyendo crecimientos cancerosos. El beneficio terapéutico de la terapia de hipertermia está mediado a través de dos mecanismos principales. En primer lugar, la terapia de hipertermia tiene un efecto tumoricida directo sobre el tejido, al elevar las temperaturas a más de 42°C, dando como resultado daño irreversible a las células cancerosas. En segundo lugar, se sabe que la hipertermia sensibiliza a las células cancerosas frente a los efectos de la terapia de radiación y frente a ciertos fármacos quimioterapéuticos. La falta de cualquier toxicidad acumulativa asociada con terapia de hipertermia, en contraste con la radioterapia o quimioterapia, es una justificación adicional para intentar desarrollar sistemas mejorados para la terapia de hipertermia.

Actualmente existen varias técnicas para inducir hipertermia clínica, ya sea regionalmente, en regiones locales seleccionadas de órganos específicos, o a lo largo de todo el cuerpo. Estas técnicas incluyen el uso de radiación electromagnética de onda corriente, tal como calentamiento por microondas y ondas de radiofrecuencia, y ultrasonido.

Las técnicas anteriores tienen sus limitaciones, incluyendo una mala penetración tisular y una caída rápida de la energía al aumentar la profundidad; perturbaciones inducidas por las interfaces tisulares, tales como aire y hueso; variación en el efecto calefactor o enfoque para el calentamiento de órganos profundos.

Además, existen otros problemas asociados con los métodos actualmente disponibles para inducir hipertermia clínica en pacientes humanos. Los tejidos y órganos corporales normales son sensibles al calor, y, a temperaturas mayores de 42°C, muchos tejidos sufrirán daño irreversible. Además, los métodos actualmente disponibles para suministrar hipertermia clínica son no específicos; esto es, calientan tejidos normales así como también células tumorales.

Para que el tratamiento de hipertermia sea eficaz, existen dos requisitos básicos. En primer lugar, existe la necesidad de localizar el tratamiento en el sitio diana, y, en segundo lugar, existe la necesidad de maximizar el calentamiento en el sitio diana mientras que se mantiene la terapia de hipertermia dentro de límites de operación seguros para el paciente.

Una solución propuesta cuando se usa terapia de hipertermia implica el uso de pequeñas partículas magnéticas que se pueden calentar aplicando un campo magnético alternante de alta frecuencia. Las partículas se pueden suministrar entonces al sitio diana en una variedad de formas, por ejemplo inyección directa, direccionamiento de anticuerpos, o infusión intravascular. Entonces se aplica un campo magnético alternante, y el calor de las partículas

provoca que la temperatura del tumor aumente por encima del umbral terapéutico de 42°C. Las condiciones del campo magnético deben ser tales para no provocar interacción con el tejido, sólo con las partículas magnéticas. De esta manera, sólo se calentará el tejido que contiene una concentración de las partículas magnéticas, independientemente de su localización en el cuerpo.

En general, las pequeñas partículas magnéticas son partículas de óxido de hierro cubiertas con un revestimiento de polímero, tal como dextrano. Aunque tales complejos se han usado *in vitro*, cualquier uso *in vivo* ha estado limitado por el método de inyección usado y también como resultado de la ruptura del revestimiento de dextrano en el cuerpo. Todavía no se han realizado estudios clínicos en seres humanos usando estas partículas.

Numerosas publicaciones describen diversos esquemas potenciales para un tratamiento de cáncer mediante hipertermia inducida usando el calor generado por pequeñas partículas magnéticas cuando se exponen a un campo magnético AC. Estas publicaciones se basan casi completamente en resultados experimentales que muestran la producción de calor a partir de partículas magnéticas en un escenario de laboratorio. Muy pocas publicaciones muestran un sistema que trabaje en un modelo de animal, y ninguna de las publicaciones hasta la fecha presenta datos clínicos de pacientes humanos reales.

Las razones para esta falta de aplicación clínica, a pesar del potencial obvio de la idea, son los problemas asociados con la seguridad, el suministro de una cantidad terapéuticamente eficaz de material magnético al sitio diana, y el logro adecuado del calentamiento del sitio diana solamente. Hasta la fecha, todos los sistemas dados a conocer previamente no satisfacen al menos uno de estos requisitos.

El problema principal con la seguridad es la intensidad y frecuencia del campo magnético aplicado a usar en el calentamiento de las partículas magnéticas. Actualmente no hay forma de producir de forma fiable un haz estrecho prolongado de campo magnético que sólo exponga una pequeña área del paciente al campo AC. Por tanto, se deben diseñar sistemas suponiendo que todo el cuerpo de los pacientes se expondrá al campo AC. Esto presenta serias restricciones a la amplitud y frecuencia del campo que se puede usar, puesto que hay respuestas fisiológicas potencialmente peligrosas a campos AC una vez que la frecuencia y/o amplitud se hacen suficientemente elevadas. Estas respuestas incluyen estimulación neuromuscular involuntaria y calentamiento del tejido no diana por corriente de Foucault inducida magnéticamente. En el caso extremo, los campos magnéticos AC pueden incluso provocar arritmias cardíacas mortales.

La cualidad térmica de los complejos que incluyen partículas magnéticas se denomina la velocidad de absorción volumétrica (VAR), y se define como la cantidad de calor liberado por unidad de volumen del complejo por unidad de tiempo durante la exposición a un campo magnético de una frecuencia e intensidad de campo definidas.

Para que sea terapéuticamente efectivo, el nivel de VAR se debe de mantener después de que el complejo se haya administrado al paciente y haya entrado en contacto con fluidos biológicos. Por ejemplo, las partículas revestidas con dextrano en la técnica anterior pueden perder sus revestimientos de dextrano debido a digestión enzimática lisosómica del dextrano cuando se usan para MFH (hipertermia de fluido magnético) intracelular. Esto provoca la agregación de las partículas y la degradación consiguiente del calor, y como tal, las nanopartículas de magnetita revestidas con dextrano no son adecuadas para MFH intracelular.

Muchos esquemas están dirigidos a asegurar la deposición localizada de calor en el tejido canceroso, tal como la inyección directa y el direccionamiento de anticuerpos. Aunque la inyección directa se puede usar para administrar cantidades elevadas del material magnético a un tumor, la técnica tiene desventajas sustanciales, incluyendo: (1) los tumores se deben de localizar con exactitud y se deben de hacer accesibles para que tenga lugar la inyección, (2) la penetración física de los tumores puede conducir a la diseminación posterior del cáncer, y (3) el material inyectado puede no permanecer en la región inyectada.

No se ha demostrado que el direccionamiento de anticuerpos funcione eficazmente, hasta la fecha. Las partículas muy pequeñas del tipo requerido para el direccionamiento de anticuerpos también son eliminadas efectivamente de la circulación en el torrente sanguíneo vía el sistema reticuloendotelial. De este modo, sólo son posibles semividas de corta circulación y, por tanto, una exposición limitada de las partículas que poseen anticuerpos a las células cancerosas diana. A los niveles actualmente logrables de captación celular de partículas dirigidas a anticuerpos, se requerirían valores de VAR muy por encima de los actualmente disponibles para lograr el calentamiento adecuado del tumor, incluso para tumores más grandes.

A pesar de las claras ventajas de los complejos que incluyen partículas magnéticas, no ha habido una utilización exitosa de esta metodología en el tratamiento de la enfermedad humana, hasta la fecha. Esto es debido muy probablemente a las dificultades encaradas cuando se aumentan de tamaño los sistemas experimentales hasta un tamaño adecuado para la aplicación humana. La principal entre estas es el hecho de que las condiciones del campo magnético (intensidad y frecuencia), que pueden parecer seguras cuando se usan en experimentos con pequeños animales, muy probablemente serán inadecuadas para uso en pacientes humanos. Sin embargo, la reducción del campo y o de la frecuencia del campo magnético AC hasta un nivel que sea seguro en pacientes humanos conduce invariablemente a una reducción de la VAR del material magnético usado para calentar los tumores, hasta el punto

en el que el sistema deja de ser útil como un tratamiento para pacientes humanos.

El documento EP-A-0 913 167 se refiere a hipertermia de histéresis dirigida para el tratamiento de tejido enfermo. El documento describe microcápsulas que contienen partículas de Fe_2O_3 gamma tratadas con cobalto como material ferromagnético, unidas usando una matriz de Biopol (un copolímero de ácido (R)-3-hidroxibutírico y ácido (R)-3-hidroxivalérico). Usando esta matriz, se pueden obtener microcápsulas magnéticas en un intervalo de tamaños de 20-50 micrómetros.

Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar una composición o composiciones de micropartículas para calentar un objeto o un sitio diana, cuando el objeto o sitio diana se expone a condiciones de campo magnético apropiadas.

Sumario de invención

La presente invención se refiere a una composición o composiciones de micropartículas capaces de calentar un objeto o inducir hipertermia en un sitio diana cuando el objeto o sitio diana se expone a un campo magnético alternante. La composición o composiciones de micropartículas de la invención generan cantidades sustanciales de calor cuando se exponen a un campo magnético alternante de alta frecuencia. En un ejemplo, la invención se refiere a una composición o composiciones de micropartículas para tratar tejido enfermo mediante hipertermia dirigida.

Según un primer aspecto de la invención, se proporciona una composición de micropartículas como se define en la reivindicación 1. La composición comprende: partículas nanomagnéticas y una matriz, en la que dicha composición de micropartículas tiene al menos una de las siguientes propiedades: (a) una VAR de al menos alrededor de 1 vatio/ cm^3 sujeta a condiciones de campo apropiadas; y un tamaño de alrededor de 100 nm a alrededor de 200 micrómetros.

En las reivindicaciones dependientes se definen rasgos preferidos de la composición de micropartículas.

Según un segundo aspecto de la invención, se proporciona un método para calentar un objeto no vivo, que incluye las etapas de:

(i) insertar en el objeto una composición o composiciones de micropartículas como se describen aquí; y

(ii) exponer el objeto a un campo magnético AC, en el que la combinación del campo magnético AC con la composición de micropartículas induce calor en el objeto.

Según un tercer aspecto, la invención se basa en el uso de una composición de micropartículas, como se describe aquí, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de tumores.

Descripción de la invención

General

Los expertos en la técnica apreciarán que la invención descrita aquí es susceptible a variaciones y modificaciones distintas de las descritas específicamente. Se entenderá que la invención incluye todas las citadas variaciones y modificaciones.

La presente invención no está limitada en el alcance por las realizaciones específicas descritas aquí, que están destinadas solamente con fines de ejemplificación. Los productos, composiciones y métodos funcionalmente equivalentes están claramente dentro del alcance de la invención como se describe aquí.

Como se usa aquí, el término "derivado" y "derivado de" se debe tomar para indicar que se puede obtener un número entero específico de una fuente particular, aunque no necesariamente de forma directa de esa fuente.

A lo largo de esta memoria descriptiva, excepto que el contexto requiera otra cosa, la palabra "comprender", o variaciones tales como "comprende" o "que comprende", se entenderá que implica la inclusión de un número entero o grupo de números enteros señalado, pero no la exclusión de cualquier otro número entero o grupo de números enteros.

En la descripción detallada de la invención se pueden encontrar otras definiciones para términos seleccionados usados aquí, y se pueden aplicar a toda ella. Excepto que se defina de otro modo, todos los otros términos científicos y técnicos usados aquí tienen el mismo significado que el entendido normalmente por una persona de pericia normal en la técnica a la que pertenece la invención.

Descripción

La presente invención se refiere a una composición o composiciones de micropartículas que comprenden partículas

nanomagnéticas y una matriz. Las partículas nanomagnéticas se incorporan en cada micropartícula en la matriz y se sintetizan para que tengan propiedades físicas que dan como resultado una VAR capaz de calentar un objeto o sitio diana en condiciones de campo apropiadas.

5 En un ejemplo, la composición o composiciones de micropartículas se sintetizan para que tengan propiedades físicas que dan como resultado una VAR máxima en condiciones de campo magnético que están consideradas clínicamente seguras. Más preferiblemente, la VAR resultante es suficiente y adecuada para el calentamiento terapéutico de tejido enfermo, tal como cánceres.

10 Aunque la composición o composiciones de micropartículas de la presente invención se pueden usar para inducir hipertermia en tejido, una persona experta en la técnica apreciará que hay otras circunstancias en las que la composición o composiciones de micropartículas de la presente invención se pueden usar para calentar un objeto o un sitio diana.

15 La composición o composiciones de micropartículas de la presente invención se pueden usar para calentar objetos a partir de una fuente difusa mediante un campo magnético alternante. Por ejemplo, los cementos o epoxis termoendurecidos se pueden infundir con la composición o composiciones de micropartículas de la presente invención. El epoxi o cemento, una vez localizado según se desee, se puede calentar rápidamente mediante aplicación del campo magnético de manera que se produzca rápidamente el endurecimiento, sin calentar el material circundante (no metálico). Las condiciones de campo apropiadas, como se cita aquí, dependerán de la naturaleza del objeto a calentar y del nivel de la VAR seleccionado. En el caso de que la composición o composiciones de micropartículas se usen en terapia humana, la VAR será al menos alrededor de 10 vatios/cm³ cuando se expone a las condiciones apropiadas del campo magnético alternante. En una realización muy preferida, la VAR es al menos de 10 vatios/cm³, y las condiciones de campo magnético alternante son: una intensidad de campo magnético entre
25 alrededor de 60 Oe a alrededor de 120 Oe, y una frecuencia entre alrededor de 50 KHz a alrededor de 300 KHz.

Lo anterior proporciona simplemente una ilustración de las condiciones del campo para uso humano. Cuando se busca usar la composición o composiciones de micropartículas para calentar otros objetos, las condiciones apropiadas del campo pueden estar bastante fuera del intervalo descrito anteriormente y que están fuera del
30 intervalo considerado como seguro para terapia humana. Una persona experta en la técnica sabrá cómo seleccionar condiciones apropiadas del campo para lograr una VAR adecuada para calentar otros objetos.

La eficiencia del calentamiento de las micropartículas producidas según la invención está dictada por una variedad de factores. Uno de tales factores es la distribución espacial de las partículas nanomagnéticas en la matriz. Según la
35 presente invención, las partículas nanomagnéticas se distribuyen preferiblemente a lo largo de la matriz de manera que se maximice el calor generado por las micropartículas. Más preferiblemente, las partículas nanomagnéticas se distribuyen a lo largo de la matriz para optimizar los requisitos simultáneos de carga máxima de partículas e interacciones magnéticas favorables entre las partículas nanomagnéticas constituyentes para lograr una VAR máxima para cada micropartícula.

40 En una realización muy preferida, las partículas nanomagnéticas se distribuyen a lo largo de la matriz de manera que las partículas no están en contacto entre sí.

Esto se puede lograr dispersando las partículas nanomagnéticas a lo largo de la matriz de forma que se mantenga la
45 agregación de las partículas en un mínimo durante la formación de las micropartículas. Preferiblemente, sólo se agregan en la micropartícula hasta 90%, pero preferiblemente 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 5, 1, 0,1, 0,01, o 0,001% de las partículas nanomagnéticas. Por ejemplo, esto se puede lograr enlazando o uniendo un tensioactivo adecuado o un agente de acoplamiento a las superficies de las partículas nanomagnéticas individuales antes de su incorporación en la matriz.

50 Cuando las micropartículas en la composición se preparan de tal manera, presentan al menos una o más de las siguientes ventajas:

(a) las micropartículas tienen menos tendencia a la agregación, y es menos probable que interaccionen, que los
55 complejos conocidos en la técnica anterior;

(b) la composición o composiciones de micropartículas tienen una VAR más estable que los complejos de la técnica anterior;

60 (c) la VAR de las micropartículas es más resistente a la degradación, particularmente cuando se usan *in vivo*, en comparación con los complejos conocidos en la técnica anterior;

(d) las micropartículas tienen más probabilidad de permanecer en la localización correcta durante periodos
65 prolongados, en comparación con los complejos conocidos en la técnica anterior, permitiendo así su uso repetido.

Las partículas nanomagnéticas en la composición o composiciones de micropartículas de la presente invención

pueden ser partículas superparamagnéticas. Por el término “superparamagnética” se quiere decir partículas magnéticas que no tienen las siguientes propiedades: (i) coercitividad, (ii) remanencia, o (iii) un bucle de histéresis. Como tal, la VAR que surge de la composición o composiciones de micropartículas no es un resultado del calentamiento de histéresis. Esto es, el mecanismo físico que provoca el calentamiento es la “relajación de Néel”.

Para partículas superparamagnéticas, la VAR es proporcional al cuadrado de la susceptibilidad del componente del complejo, es decir, χ . La VAR máxima se obtiene cuando el tiempo de relajación de Néel, τ_N , es igual a la inversa de la frecuencia del campo magnético, ω , es decir

$$\tau_N \omega = 1.$$

A su vez, τ_N está determinado por la energía de anisotropía magnética, KV , en la que K es la anisotropía magnética y V es el volumen de la partícula. El valor de K se determina mediante la anisotropía magnetocristalina, o la forma de la partícula si no es perfectamente esférica. Esto supone que las partículas son más pequeñas que el tamaño crítico para la formación de dominios magnéticos, es decir, están en el régimen superparamagnético.

Las propiedades de VAR, susceptibilidad magnética, momento magnético y magnetización de saturación son medibles por métodos estándar, que se pueden llevar a cabo por aquellos de pericia normal en la técnica.

Según la invención, las partículas superparamagnéticas son de nanotamaño, y se seleccionan preferiblemente del grupo de ferritas de fórmula general $MO \cdot Fe_2O_3$, en la que M es un metal bivalente, tal como Fe, Co, Ni, Mn, Be, Mg, Ca, Ba, Sr, Cu, Zn, Pt, o sus mezclas, u óxidos de tipo magnetoplumbita de la fórmula general $MO \cdot 6Fe_2O_3$, en la que M es un ion bivalente grande, hierro metálico, cobalto o níquel. Adicionalmente, podrían ser partículas de Fe, Ni, Cr o Co puros, u óxidos de estos. Como alternativa, podrían ser mezclas de cualquiera de estos.

En una realización preferida, la partícula superparamagnética es una nanopartícula de óxido de hierro, tal como magnetita (Fe_3O_4) o maghemita ($\gamma-Fe_2O_3$), con un tamaño de partículas preferiblemente menor que 50 nanómetros, y más preferiblemente entre 1 y 40 nanómetros. En una realización más altamente preferida, las partículas superparamagnéticas son nanopartículas de maghemita. Tales partículas son muy preferidas debido a que:

(i) las nanopartículas de maghemita de tamaño óptimo poseen una VAR mayor que la que poseen las nanopartículas de magnetita de tamaño óptimo cuando se someten a condiciones de campo magnético clínicamente relevantes, y

(ii) la maghemita es un óxido de hierro químicamente más estable que la magnetita.

La mayor VAR de la maghemita significa que se puede usar una menor densidad de empaquetamiento para producir micropartículas con la VAR requerida.

Según la invención, la relación de la matriz a las partículas nanomagnéticas de la composición o composiciones de micropartículas puede influir potencialmente en la eficacia de las micropartículas, particularmente cuando se usan *in vivo*. Por ejemplo, cuanto mayor es la cantidad de partículas nanomagnéticas, mayor es la densidad de la composición o composiciones de micropartículas. Además, cuanto mayor es la cantidad de partículas nanomagnéticas, más probablemente se aglomeren o agregarán juntas las partículas nanomagnéticas, reduciendo así la VAR de la composición o composiciones de micropartículas.

En un ejemplo, la composición o composiciones de micropartículas tienen una carga volumétrica de partículas nanomagnéticas en la que menos de aproximadamente 40% de la composición o composiciones de micropartículas son partículas nanomagnéticas. Más preferiblemente, la fracción en volumen de partículas nanomagnéticas es menor que 30%, pero más preferiblemente 20, 15, 10 ó 5% de la composición de micropartículas.

La matriz usada en la preparación de las micropartículas descritas aquí puede ser cualquier material conocido por los expertos en la técnica. La matriz puede presentar al menos una o más de las siguientes ventajas:

(a) la matriz permite la distribución óptima de las partículas nanomagnéticas incorporadas;

(b) la matriz es relativamente liviana en peso,

(c) la matriz es biocompatible;

(d) la matriz no interfiere con las características magnéticas de las partículas nanomagnéticas.

Por ejemplo, se puede preparar una matriz de polímero a partir de cualquier número de poliuretanos diferentes, un copolímero de estireno-divinilbenceno, ficoll, biopol, sulfato de condroitina, dextrano, sulfato de dextrano, así como dextranos sin modificar. Además, la matriz se puede preparar a partir de un material cerámico. Además, como material matriz, también se puede usar silicio poroso y silicio policristalino.

Según una realización preferida de la invención, la composición o composiciones de micropartículas tienen una carga volumétrica de partículas nanomagnéticas en la que menos de aproximadamente 40% de la composición o composiciones de micropartículas son partículas nanomagnéticas, y una VAR de al menos alrededor de 100 vatios de calor por cm^3 de su volumen (esto es, una VAR de al menos alrededor de 10 W/cm^3) cuando se exponen a las condiciones apropiadas de campo magnético alternante. En otra realización, la VAR es 10 vatios/cm^3 a una intensidad de campo magnético entre 60-120 Oe y una frecuencia entre 50-300 KHz. En una forma muy preferida de la invención, la VAR es al menos 30 W/cm^3 en un campo magnético de 60-120 Oe y 50-300 KHz. Preferiblemente, la composición o composiciones de micropartículas de la presente invención retienen su VAR *in vivo*. Por ejemplo, cuando la VAR es al menos alrededor de 10 vatios/cm^3 , las condiciones del campo magnético son una intensidad de campo de 90 Oe y una frecuencia de 100 KHz.

Cuando se usan en terapia humana, la densidad de empaquetamiento de las partículas nanomagnéticas en la matriz está determinada por la necesidad de producir una composición o composiciones de micropartículas con un nivel suficientemente elevado de VAR.

Si la densidad de empaquetamiento requerida es demasiado elevada, puede haber problemas potenciales con el uso posible de las micropartículas para uso en terapia humana. Por ejemplo: (a) si la densidad de las micropartículas es demasiado elevada, conducirá a un transporte ineficaz vía el torrente sanguíneo cuando se introduzcan *in vivo*, (b) dificultades prácticas en la fabricación de la composición o composiciones de micropartículas con una fracción de volumen muy elevada de partículas, o (c) las características de calentamiento de las partículas nanomagnéticas individuales se pueden degradar debido a efectos de interacción. Por lo tanto, en otra realización preferida de la presente invención, la composición o composiciones de micropartículas tienen una carga volumétrica de partículas nanomagnéticas menor que aproximadamente 40% de la composición o composiciones de micropartículas, y una densidad menor que $2,7 \text{ g/cm}^3$. En una realización muy preferida, la densidad está entre 2,0 y $2,5 \text{ g/cm}^3$.

En una realización, la composición o composiciones de micropartículas tienen una carga volumétrica de partículas nanomagnéticas en la que menos de aproximadamente 40% de la composición o composiciones de micropartículas son partículas nanomagnéticas y tienen un intervalo de tamaños de alrededor de 100 nm a 200 micrómetros, preferiblemente 10 a 50 micrómetros, más preferiblemente 20 a 45 micrómetros, y muy preferiblemente de 25 a 37 micrómetros.

En una realización muy preferida, la composición o composiciones de micropartículas de la presente invención tienen una carga volumétrica de partículas nanomagnéticas en la que menos de aproximadamente 40% de la composición o composiciones de micropartículas son partículas nanomagnéticas, una VAR de al menos alrededor de 10 W/cm^3 sujeta a condiciones de campo apropiadas, una densidad de alrededor de $2,7 \text{ g/cm}^3$ o menos, y un tamaño de alrededor de 20 micrómetros a alrededor de 45 micrómetros.

Se puede usar un número de métodos diferentes para preparar las micropartículas de la presente invención usando un número diverso de técnicas de fabricación. Por ejemplo, las micropartículas se pueden fabricar a partir de un polímero biocompatible usando una técnica de evaporación del disolvente. Las partículas nanomagnéticas se dispersan primero en el polímero disuelto. Esta disolución se dispersa entonces en agua que contiene un pequeño porcentaje de PVA, y se mezcla con una mezcladora de alta velocidad durante unos pocos minutos. Finalmente, la mezcla se agita suavemente durante alrededor de 1 hora para permitir que se evapore todo el disolvente, dejando las micropartículas del polímero solidificado que contienen partículas nanomagnéticas. Las micropartículas se tamizan entonces para seleccionar aquellas en el intervalo de tamaños de 20-45 micrómetros. Estas se separan entonces usando un fluido con un peso específico elevado (por ejemplo, dióxido de metano apropiadamente diluido con acetona), para seleccionar micropartículas de la densidad requerida.

Para facilidad de descripción, la siguiente discusión de la invención se centrará en el uso de la invención en el tratamiento de tejido enfermo. De forma importante, el lector experto debe entender, sin embargo, que la siguiente descripción sólo se proporciona para facilitar la descripción de la invención, y no se debe de leer como limitante de las posibles aplicaciones para las composiciones de micropartículas descritas aquí. Claramente, como se contempla anteriormente, la composición de micropartículas de la invención tiene aplicaciones más allá del mero tratamiento de tejido enfermo.

Según una realización preferida de la invención, se proporciona una composición o composiciones de micropartículas, como se describe aquí, que están adaptadas para uso en un paciente, y que son capaces de calentar tejido de ese paciente cuando se exponen a un campo magnético alternante. En un uso muy preferido, la presente invención proporciona una composición o composiciones de micropartículas mediante las cuales se pueden calentar eficazmente y de forma segura en pacientes humanos cánceres profundamente asentados, tales como cáncer hepático.

Cuando se usan para tratar tejido humano, la composición o composiciones de micropartículas de la presente invención son preferiblemente de un tamaño que asegure que son capaces de ser atrapadas en el lecho capilar de tumores, en lugar de ser capaces de pasar a través del tumor al suministro venoso. Por ejemplo, las partículas

tendrán aproximadamente 25 a 37 micrómetros, con una desviación estándar de menos de 10%.

La matriz usada en la preparación de las micropartículas en la composición o composiciones de micropartículas puede ser no biodegradable o biodegradable. El tipo de matriz usada dependerá así generalmente de la esperanza de vida requerida de las micropartículas y de las condiciones medioambientales en las que funcionarán las micropartículas. Por ejemplo, si la composición de micropartículas se usa para tratar tejido maligno, las micropartículas necesitarán ser relativamente no biodegradables, de manera que se puedan usar para tratar repetidamente el tejido hasta que haya sido destruido. En otras situaciones, sin embargo, se puede pensar que las micropartículas se podrían usar para calentar un material circundante, y después se degradasen de una manera que

favoreciera su eliminación del material.

En una realización preferida de la invención, la composición o composiciones de micropartículas comprenden una matriz de polímero que es biodegradable, por ejemplo, poliglucolida (PGA) o quitosano. Los polímeros adecuados también son preferiblemente solubles en sus condiciones de reacción, y pueden incluir, por ejemplo, ficoll, sulfato de condroitina y sulfato de dextrano, así como dextrano no modificado.

En una realización alternativa, la matriz usada en la preparación de las micropartículas es no biodegradable. De este modo, en uso, después de la administración inicial de una composición o composiciones de micropartículas a un paciente, las micropartículas se pueden reactivar repetidamente según se requiera a lo largo de un periodo de tiempo. Por lo tanto, la composición o composiciones de micropartículas son capaces de actuar como un implante que puede ser controlado a voluntad, en lugar de como un fármaco o radiofármaco, cuya acción no se puede controlar una vez que se administra. A título de ejemplo solamente, la matriz no biodegradable se puede seleccionar de polímeros, tales como biopol o ciertos tipos de poliuretano. Preferiblemente, la matriz de polímero es un copolímero de estireno-divinilbenceno. Otros materiales de matriz incluyen materiales cerámicos tales como alúmina, circonia y sílice.

Cuando las composiciones de micropartículas se administran a un paciente, preferiblemente las micropartículas, así como cualquier componente de la composición, serán un material biocompatible. Más preferiblemente, el material biocompatible y cualesquiera otros materiales usados en la preparación de la composición no contienen niveles tóxicos de impurezas, tales como ácidos grasos y tensioactivos sintéticos. En un ejemplo de la invención, la composición de micropartículas se preparará a partir de materiales no biodegradables.

Según otra realización preferida de la invención, las micropartículas en la composición descrita aquí se pueden adaptar para el suministro específico del sitio combinando las micropartículas con, por ejemplo, agentes buscadores de tumores, tales como anticuerpos específicos contra tumores, porfirinas, liposomas, lipoproteínas, lectinas, o agentes de unión a receptores de superficie de tumores. Tales combinaciones pueden ser mediante enlace químico o vía interacción física, tal como, por ejemplo, absorción o revestimiento de bicapa lipídica. Los expertos en la técnica estarán familiarizados con la fabricación de tales moléculas. Las micropartículas de la presente invención pueden asociarse además con agentes que favorecerían su acumulación en el sitio diana. Los agentes incluyen, a título de ejemplo solamente, ferritina, o agentes enmascarantes de RES, tales como monosialogangliósidos o polietilenglicol.

Las composiciones producidas según la presente descripción pueden comprender simplemente las micropartículas dentro de un medio fluido. Preferiblemente, ese medio fluido se seleccionará basándose en el uso final para las micropartículas. Por ejemplo, si las micropartículas se empleasen para calentar una muestra biológica, tal como un tejido biológico, el medio fluido puede incluir, sin limitación, al menos un vehículo, diluyente o tampón.

Generalmente, cuando la composición de micropartículas de la invención se emplea en la preparación de un medicamento, o se usa en un método para tratar tejido enfermo, la composición comprenderá una cantidad de micropartículas capaces de ser terapéuticamente efectivas cuando se exponen a un campo magnético AC, y al menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La frase "vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable" se refiere a entidades moleculares y composiciones que son fisiológicamente tolerables y no producen típicamente una reacción alérgica o similarmente adversa, tal como trastorno gástrico, mareo y similar, cuando se administran a un ser humano. Preferiblemente, como se usa aquí, la expresión "farmacéuticamente aceptable" significa aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal, o enumerado en la *Farmacopea U.S.* u otra farmacopea generalmente reconocida para uso en animales, y más particularmente seres humanos. El término "vehículo" se refiere a un diluyente, conservantes, solubilizantes, emulsionantes, excipiente, o vehículo con los que se administran las micropartículas. Los vehículos farmacéuticos adecuados se describen en Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª, Mach Publishing Co., Easton, PA, (1900). Tales vehículos farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua y aceites, incluyendo aquellos de origen de petróleo, animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de haba de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similar. El agua o las disoluciones salinas solubles y las disoluciones acuosas de dextrosa y de glicerol se emplean preferiblemente como vehículos, particularmente para disoluciones inyectables.

Las composiciones también pueden incluir diluyentes de diverso contenido de tampón (*por ejemplo*, Tris-HCl, acetato, fosfato), pH y fuerza iónica; aditivos tales como agentes solubilizantes, antioxidantes y conservantes. Véase, *por ejemplo*, Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a (1990, Mach Publishing Co., Easton, PA 18042) páginas 1435-1712. Las composiciones se pueden preparar en forma líquida, o pueden estar en polvo seco, tal como forma liofilizada.

Después de la composición, la composición de micropartículas se puede incorporar en un recipiente estéril, que entonces se cierra herméticamente y se almacena a baja temperatura, por ejemplo a 4°C, o se puede liofilizar. La liofilización permite el almacenamiento a largo plazo en forma estabilizada.

Las composiciones de realización preferida de la presente invención no están limitadas para contener solamente micropartículas en un medio fluido. Además, pueden contener otros compuestos bioactivos, químicos, radioactivos o similares. Cuando la composición se emplea en el tratamiento de un estado mórbido biológico, como el cáncer, puede contener micropartículas como se describen aquí, y uno o mas de los siguientes: otras micropartículas con efectos citotóxicos y/o radioactivos; compuestos terapéuticos y/o farmacéuticos; polipéptidos; polinucleótidos; o compuestos químicos que no caen dentro de la clase de compuestos terapéuticos o farmacéuticos.

Las micropartículas descritas aquí se han ilustrado generalmente como conteniendo sólo partículas nanomagnéticas dispersas en una matriz. En una forma muy especializada de la invención, las micropartículas preparadas según la invención también se pueden adaptar para alojar agentes químicos, citotóxicos y radiactivos. De este modo, si las micropartículas se usaron para tratar tejido enfermo, pueden ser capaces de suministrar efectos caloríficos cuando están en presencia de un campo magnético AC, y pueden ser capaces de suministrar radiación ionizante o fármacos quimioterapéuticos. A título de ejemplo, tales micropartículas se pueden preparar creando espacios vacíos en la cápsula, capaces de recibir y almacenar el agente radioactivo o terapéutico.

Los métodos para producir espacios vacíos dentro de micropartículas son bien conocidos en la técnica, y son algo con lo que estará familiarizada una persona de pericia normal en el campo. Como alternativa, el agente radioactivo o terapéutico se puede unir a la superficie de las micropartículas, nuevamente usando métodos que son bien conocidos en la técnica.

Además, se describe un método para calentar un sitio diana en un paciente, que incluye las etapas de:

(i) administrar una composición o composiciones de micropartículas como se describen aquí a un sitio diana en dicho paciente; y

(ii) exponer el sitio diana a un campo magnético AC de una frecuencia e intensidad clínicamente aceptables (las condiciones del campo aplicables), que es capaz de inducir calentamiento del sitio diana.

Preferiblemente, las micropartículas tienen un tamaño y una densidad que facilitan el transporte eficaz para provocar a la postre la embolia de los lechos capilares suministradores del sitio diana.

La composición o composiciones de micropartículas de la presente invención se pueden administrar a un sitio diana usando cualquier técnica adecuada conocida en la técnica. Preferiblemente, las micropartículas se administran de tal forma para provocar que se concentren en un sitio diana. Por ejemplo, las micropartículas de la presente invención se pueden administrar vía aplicaciones intratumoral, peritumoral, o intravascular, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, inyección intratecal, o superficial. Preferiblemente, la composición o composiciones de micropartículas se suministran al sitio diana vía el suministro de sangre arterial o venosa.

La composición o composiciones de micropartículas de la presente invención maximizan las capacidades generadoras de calor de las partículas nanomagnéticas encapsuladas al exponerlas a un campo magnético AC de intensidad y frecuencia apropiadas. El efecto de la composición o composiciones de micropartículas de la presente invención se puede optimizar para la generación máxima de calor usando un campo magnético AC con frecuencia en el intervalo de alrededor de 50-300 kHz y una intensidad de alrededor 60-120 Oe. En una realización muy preferida, las condiciones de funcionamiento del campo magnético AC es una frecuencia de alrededor de 100 kHz y una intensidad de alrededor de 90 Oe.

La exposición subsiguiente del sitio diana a un campo magnético AC de frecuencia e intensidad apropiadas provoca que las micropartículas se calienten, y este calor es conducido al tejido enfermo inmediatamente circundante. Este método de tratamiento es conocido como Hipertermia Dirigida Selectivamente (STH).

El calentamiento adecuado del sitio diana es necesario para que el uso de la hipertermia inducida sea eficaz. De este modo, el método proporciona un medio para incrementar la temperatura en un sitio diana por encima de 41°C. Para uso en el tratamiento de tejido enfermo, el resultado es la disminución de la viabilidad de células malignas. Una disminución de la viabilidad de las células malignas da como resultado la muerte celular o un aumento de la sensibilidad celular a los efectos de la radiación ionizante o fármacos quimioterapéuticos.

Por lo tanto, es preferible que la composición o composiciones de micropartículas logren un calentamiento adecuado de 42°C durante al menos 30 minutos. El nivel de calentamiento inducido por las micropartículas implantadas depende de varios factores, incluyendo la VAR de las micropartículas, la cantidad de material que se puede localizar en o alrededor del sitio diana, y los factores de enfriamiento en el entorno de la composición o composiciones de micropartículas, tales como perfusión sanguínea.

0080 Sin embargo, generalmente se acepta que la concentración de la composición o composiciones de micropartículas a lo largo del volumen del sitio diana no debería ser mayor que 1,0% (v/v), preferiblemente no mayor que 0,5% (v/v), y más preferiblemente no mayor que 0,25% (v/v). Por ejemplo, preferiblemente no debería ser mayor que alrededor de 0,01 cm³ de composición o composiciones de micropartículas por cm³ de tejido. Cuanto menor es la concentración de la composición o composiciones de micropartículas requerida para lograr un calentamiento adecuado, mejor. Si se requieren mayores concentraciones de material, entonces es improbable que se puedan usar ciertas técnicas ventajosas de suministro dirigido. Además, en términos generales, la deposición de calor a una velocidad de aproximadamente 100 mW por cm³ de tejido se considera habitualmente adecuada para calentar dicho tejido. Este calor debe ser contribuido por las micropartículas administradas. Por lo tanto, un requisito mínimo es que las micropartículas administradas deban tener una VAR de al menos alrededor 10 vatios por cm³ de su volumen (10 W/cm³), pero más preferiblemente 40 W/cm³ sujeta a condiciones apropiadas del campo.

El nivel de VAR efectivo se debe de mantener después de que la composición o composiciones de micropartículas se hayan administrado al paciente y hayan entrado en contacto con fluidos biológicos. Los problemas de agregación de partículas, sensibilidad a las condiciones de la superficie y efectos de la interacción de partículas conducen habitualmente a características de VAR degradadas de las partículas superparamagnéticas fuera de las condiciones muy controladas del laboratorio.

Breve descripción de los dibujos

En los dibujos:

La Figura 1 muestra la temperatura de una muestra de partículas nanomagnéticas dispersas en un gel de agar en función del tiempo expuesto a un campo magnético AC de intensidades 60, 90 y 120 Oe y con frecuencia 285 kHz.

La Figura 2 es una gráfica de la VAR (en vatios/cm³) calculada para las partículas nanomagnéticas a las tres intensidades de campo magnético diferentes usadas.

La Figura 3 muestra la temperatura de una muestra de micropartículas dispersas en un gel de agar en función del tiempo expuesto a un campo magnético AC de intensidades 60, 90 y 120 Oe y con frecuencia 285 kHz.

La Figura 4 es una gráfica de la VAR (en vatios/cm³) calculada para las micropartículas a las tres intensidades de campo magnético diferentes usadas.

La Figura 5(a) es una comparación de los tamaños de 10 tumores antes (columnas negras) y 14 días después (columnas blancas) de ser tratados con calor de micropartículas administradas arterialmente.

La Figura 5(b) es una comparación de los tamaños de 10 tumores, antes (columnas negras) y 14 días después (columnas blancas) de ser tratados con calor de partículas nanomagnéticas no encapsuladas, inyectadas directamente en el medio tumoral.

La Figura 6 es una gráfica que muestra la producción de calor (W/g_r) de partículas nanomagnéticas a medida que aumenta la concentración (% en volumen) de las partículas nanomagnéticas.

Mejor o mejores modos para llevar a cabo la invención

Ejemplo 1: VAR de nanopartículas de magnetita

Se produjeron nanopartículas de magnetita (partículas nanomagnéticas) usando una microemulsión de agua en aceite formada usando un tensioactivo, un cotensioactivo, una fase oleosa y una fase acuosa. El tamaño de las partículas se determina mediante la relación de agua a tensioactivo. Se mezclaron durante 3 horas dos disoluciones, una que contiene FeSO₄ (ac.) y la otra que contiene NH₃ (ac.), con una relación igual de agua a tensioactivo. La fase oleosa y el agua se eliminaron secando en un horno toda la noche. Las partículas resultantes se lavan entonces para eliminar el tensioactivo residual.

La VAR de las nanopartículas de magnetita se determinó usando el siguiente método:

Se dispersaron 100 mg de nanopartículas de magnetita y se fijaron en 10 g de gel de agar en un vial de vidrio. El vial de vidrio se apoyó entonces en el centro de una bobina que forma parte de un circuito para generar un campo magnético AC a una frecuencia de 285 kHz. En el gel se insertaron sondas termométricas de fibra óptica. El campo

magnético AC se ajustó a 60 Oe, y la temperatura de la mezcla de gel/nanopartículas se registró como una función del tiempo durante al menos 2 minutos. La muestra de gel se dejó entonces enfriar nuevamente hasta la temperatura ambiente y el proceso se repitió a 90 Oe y nuevamente entonces a 120 Oe. La Figura 1 muestra las curvas de temperatura registradas para la muestra de gel impregnada con magnetita medida a cada uno de los valores del campo.

A partir de la velocidad de calentamiento medida, es posible calcular la VAR de las nanopartículas de magnetita. Los valores calculados para estas nanopartículas de magnetita a 60, 90 y 120 Oe y 285 kHz son 21 W/cm³, 74 W/cm³ y 139 W/cm³ respectivamente (datos representados gráficamente en la figura 2).

Ejemplo 2: Formación de micropartículas que incorporan partículas nanomagnéticas

Se dispersaron aproximadamente 0,6 g de nanopartículas de magnetita descritas en el Ejemplo 1 en 6 ml de Elast-Eon™ disuelto en 4-metil-2-pentanona (7,5% p/v). La mezcla se dispersó usando un Branson Model 450 Sonifier en un ajuste de potencia 2 durante 5 minutos usando la micropunta achaflanada de 1/8 pulgadas. La mezcla se dejó caer entonces en un vaso de precipitados que contiene 130 ml de polialcohol vinílico al 0,25 % (p/v) (2,5 g de PVA 87-89% hidrolizado, MW 124.000-186.000, disuelto en 1 litro de agua) mientras se mezclaba con una mezcladora homogeneizadora ajustada a 2.500 rpm. La mezcla se dejó entonces mezclar durante 10 minutos, después de lo cual se dejó mezclar muy lentamente durante al menos 60 minutos, para permitir que toda la 4-metil-2-pentanona se evaporase. La mezcla se tamizó entonces para seleccionar micropartículas en el intervalo de tamaños de 25-45 micrómetros. Todo el proceso se repitió 3 veces para obtener una cantidad de micropartículas.

Se determinó entonces que la densidad media de estas partículas era 2,7 g/cm³, que está dentro del intervalo requerido para la aplicación clínica. Esta densidad media corresponde a aproximadamente 40% del volumen total de micropartículas, o 75 % del peso total de las micropartículas que son nanopartículas de magnetita.

Usando el método descrito en el Ejemplo 1, se determinó que la VAR de estas micropartículas era 40,0 W/cm³, como se requiere para uso clínico. En la Figura 3 se muestra la curva de calentamiento. También se muestran las curvas medidas usando campos aplicados de 60 y 90 Oe, siendo las VARs correspondientes 7,2 W/cm³ y 18,7 W/cm³, respectivamente. En la figura 4 se muestra, representada como una función de la intensidad de campo, la VAR inferida de los datos de elevación de temperatura para las micropartículas.

Ejemplo 3: Demostración de la superioridad terapéutica de micropartículas magnéticas administradas arterialmente

Objetivo: Es posible administrar de forma arterial micropartículas que comprenden partículas nanomagnéticas y una matriz, o inyectar directamente partículas nanomagnéticas en tumores hepáticos en modelos de animales para generar calor al exponerlas a un campo magnético alternante. Fue el objetivo de este estudio comparar la respuesta de los tumores hepáticos al calentamiento de micropartículas administradas arterialmente que contienen partículas nanomagnéticas y una matriz frente al caso en el que los tumores se calientan a partir de partículas nanomagnéticas no encapsuladas, inyectadas directamente en el medio tumoral.

Método: Diez conejos que contienen carcinomas VX2 hepáticos implantados recibieron una infusión arterial hepática de micropartículas, que comprenden partículas nanomagnéticas y una matriz, mientras que a los tumores de otros diez conejos se les inyectaron directamente las partículas nanomagnéticas no encapsuladas, es decir, partículas nanomagnéticas no incorporadas en una matriz. Se encontró que es necesario mezclar las partículas nanomagnéticas inyectadas directamente con lipiodol e histoacryl, para formar una emulsión viscosa. Histoacryl es un adhesivo tisular que se mantiene fluido a temperatura ambiente durante aproximadamente veinte minutos, pero se endurece rápidamente al entrar en contacto con fluido iónico. Esto se usó para evitar la regurgitación de las partículas nanomagnéticas nuevamente hacia la ruta de inyección en el tumor. Los tumores de ambos grupos se calentaron entonces hasta alrededor de 42°C durante veinte minutos mediante aplicación de un campo magnético AC. Catorce días después del tratamiento, se evaluó la respuesta tumoral mediante la comparación de los volúmenes tumorales antes y después del tratamiento, y mediante la comparación de la masa tumoral después del tratamiento con la masa de tumores de control no tratados de la misma edad. Los tumores también se analizaron histológicamente.

Resultados: Todos los tumores tratados con micropartículas administradas arterialmente disminuyeron en volumen en 50-94% (p = 0,005), y su masa media (mediana = 1,73 g, N = 10) fue significativamente menor que la de los tumores de control no tratados (mediana = 8,01 g, N = 20) (p<0,001). Tres de los tumores tratados fueron completamente necróticos, mientras que el resto fueron al menos 80% necróticos. Nueve de los diez tumores tratados mediante partículas nanomagnéticas inyectadas directamente aumentaron en volumen en al menos 143% (p = 0,01), y su masa media (mediana = 5,68 g, N = 10) no fue significativamente diferente de la de los tumores de control no tratados (p = 0,56).

Las Figuras 5 (a) y (b) muestran cada tamaño tumoral individual antes (columnas negras) y después de 14 días (columnas blancas) de un único tratamiento térmico mediante micropartículas administradas arterialmente, que

comprenden partículas nanomagnéticas y una matriz (figura 5(a)), o mediante partículas nanomagnéticas inyectadas directamente (figura 5(b)). A partir de estos datos, está clara la superioridad del tratamiento mediante micropartículas arteriales.

5 Conclusión: Este ejemplo enseña que el beneficio terapéutico del calentamiento vía micropartículas administradas arterialmente es mucho más eficaz que el calentamiento mediante partículas nanomagnéticas inyectadas directamente en el tumor. Esto es probablemente debido a la distribución más extendida de las partículas que se puede lograr usando la administración arterial, lo que da como resultado un tratamiento tumoral más uniforme. La naturaleza de la inyección directa puede conducir al infratratamiento de tumores hepáticos.

10 Obsérvese que en este caso las micropartículas y las condiciones del campo magnético usadas difieren de aquellas reivindicadas en esta patente. No obstante, el ejemplo sirve para ilustrar los méritos relativos del enfoque de micropartículas administradas arterialmente para el tratamiento de cáncer.

15 **Ejemplo 4: Efecto de la concentración de partículas nanomagnéticas**

El efecto de las interacciones magnéticas mutuas entre partículas nanomagnéticas adyacentes no está claramente comprendido. Por lo tanto, se midió la producción de calor a partir de muestras de suspensiones acuosas de nanopartículas de maghemita de diversas concentraciones, es decir, de diverso espaciamiento interparticular medio. Los datos en la Figura 6 muestran que la producción de calor a partir de las partículas nanomagnéticas, en términos de vatios por gramo de maghemita (W/g_γ), aumenta a medida que aumenta la concentración, hasta el momento en el que se produce la agregación. En esta muestra particular, la agregación se produjo a alrededor de 2% en volumen, y la W/g_γ medida se degradó sustancialmente después.

25 Este dato destaca dos factores importantes: (i) la importancia de sintetizar micropartículas en las que las partículas nanomagnéticas incorporadas están dispersas en lugar de permitirles formar aglomeraciones agregados; y (ii) los beneficios añadidos obtenidos al ser capaces de incorporar una carga de partículas elevada (% en volumen) en las micropartículas.

30 Hasta aproximadamente 30% del volumen total de cada micropartícula necesita ser ocupado por partículas nanomagnéticas a fin de obtener un calentamiento suficiente de cada micropartícula. Esto es una tarea tecnológicamente difícil. Sin embargo, este dato sugiere que, puesto que W/g_γ aumenta a medida que aumenta la concentración, puede ser posible reducir la carga de partículas nanomagnéticas en las micropartículas y todavía lograr el resultado de calentamiento requerido. Las características de calentamiento de las micropartículas sólidas serán muchísimo más estables y menos tendentes a cambios debido a factores medioambientales que lo que sería un fluido magnético que contiene partículas nanomagnéticas revestidas.

REIVINDICACIONES

1. Composición de micropartículas que comprenden partículas nanomagnéticas y una matriz, en la que las partículas nanomagnéticas son nanopartículas magnéticas que están distribuidas en la matriz, y en la que la composición tiene una VAR de al menos 1 vatio/cm³ bajo un campo magnético alternante que tiene una frecuencia en el intervalo de 50-300 kHz y una intensidad de campo de 60-120 Oe; y el tamaño de las micropartículas en la composición oscila desde 100 nm hasta 200 micrómetros.
2. Composición de micropartículas según la reivindicación 1, en la que el intervalo de tamaños de las micropartículas en la composición está entre 25 micrómetros y 45 micrómetros.
3. Composición de micropartículas según la reivindicación 1, en la que menos de 40% de la carga volumétrica de la composición de micropartículas es nanopartículas magnéticas.
4. Composición de micropartículas según la reivindicación 2, en la que la carga volumétrica de partículas nanomagnéticas es menor que 30% de la composición de micropartículas.
5. Composición de micropartículas según la reivindicación 2, en la que la carga volumétrica de partículas nanomagnéticas es menor que 20% de la composición de micropartículas.
6. Composición de micropartículas según la reivindicación 2, en la que la carga volumétrica de partículas nanomagnéticas es menor que 15% de la composición de micropartículas.
7. Composición de micropartículas según la reivindicación 2, en la que la carga volumétrica de partículas nanomagnéticas es menor que 10% de la composición de micropartículas.
8. Composición de micropartículas según la reivindicación 2, en la que la carga volumétrica de partículas nanomagnéticas es menor que 5% de la composición de micropartículas.
9. Composición de micropartículas según la reivindicación 1, en la que el campo magnético alternante tiene una frecuencia en el intervalo de alrededor de 100 kHz y una intensidad de campo de alrededor de 90 Oe.
10. Composición de micropartículas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que las partículas nanomagnéticas son partículas superparamagnéticas.
11. Composición de micropartículas según la reivindicación 10, en la que partículas superparamagnéticas son: (a) ferritas de fórmula general MO.Fe₂O₃, en la que M es un metal bivalente seleccionado de Fe, Co, Ni, Mn, Be, Mg, Ca, Ba, Sr, Cu, Zn, Pt, o sus mezclas; o (b) óxidos de tipo magnetoplumbita de la fórmula general MO.6Fe₂O₃, en la que M es un ión bivalente grande, hierro metálico, cobalto o níquel.
12. Composición de micropartículas según la reivindicación 11, en la que partículas superparamagnéticas son Fe, Ni, Cr o Co libres; óxidos de Fe, Ni, Cr o Co; o mezclas de Fe, Ni, Cr o Co.
13. Composición de micropartículas según la reivindicación 11, en la que partículas superparamagnéticas es una nanopartícula de óxido de hierro seleccionado del grupo de magnetita (Fe₃O₄) o maghemita (γ-Fe₂O₃), y que tiene un tamaño de partículas menor que 50 nm.
14. Composición de micropartículas según la reivindicación 12, en la que las partículas superparamagnéticas son nanopartículas de maghemita.
15. Composición de micropartículas según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14, en la que las partículas superparamagnéticas tienen un tamaño entre 1 nm y 40 nm.
16. Composición de micropartículas según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en la que la matriz es una matriz de polímero.
17. Composición de micropartículas según la reivindicación 16, en la que la matriz de polímero es un material biocompatible.
18. Composición de micropartículas según las reivindicaciones 16 ó 17, en la que la matriz de polímero es una matriz de polímero biodegradable.
19. Composición de micropartículas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en la que las partículas nanomagnéticas en la composición están adaptadas para el suministro específico al sitio a o acumulación en un tejido en un paciente.

20. Composición de micropartículas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en la que la composición incluye vehículos farmacéuticamente aceptables y o diluyentes.

5 21. Composición de micropartículas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en la que la composición incluye agentes bioactivos, químicos o radioactivos que son capaces de suministrar un efecto terapéutico a un paciente.

22. Método para calentar un objeto no vivo, que incluye las etapas de:

10 (i) insertar una composición de micropartículas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 en el objeto; y

(ii) exponer el objeto a un campo magnético alternante,

15 en el que la combinación del campo magnético alternante con la composición de micropartículas induce calor en el objeto.

23. Uso de una composición micropartículas según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de tumores.

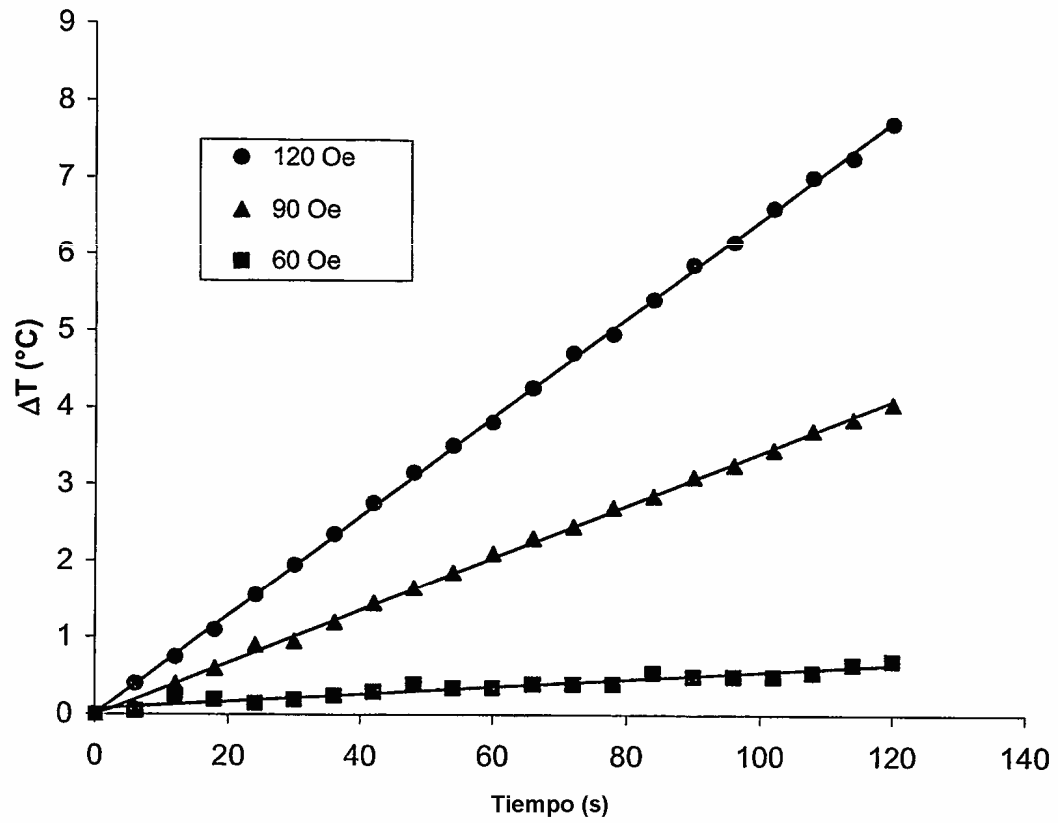


FIGURA 1

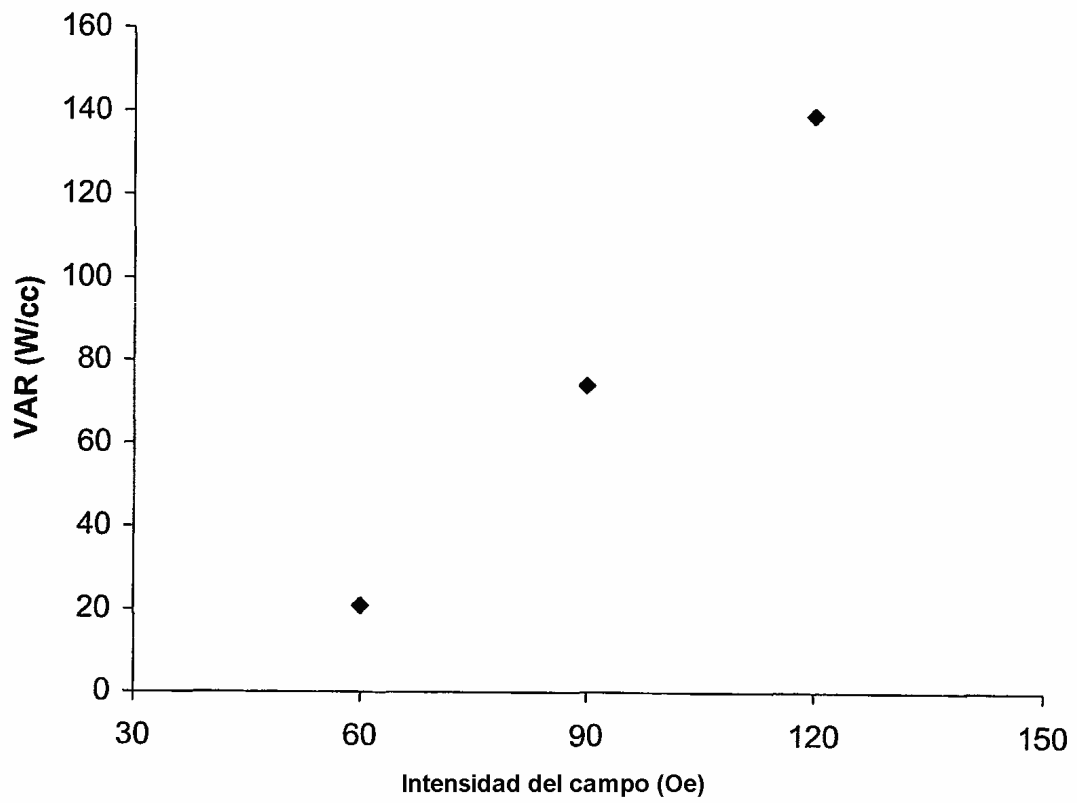


FIGURA 2

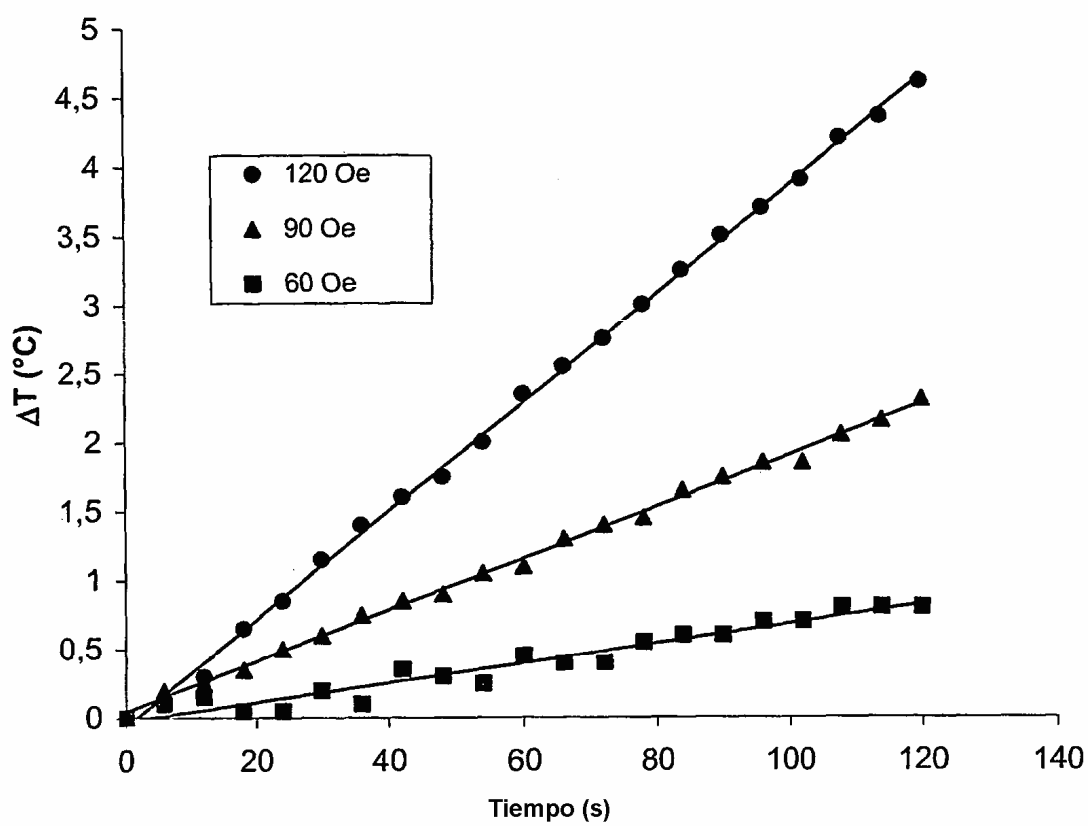


FIGURA 3

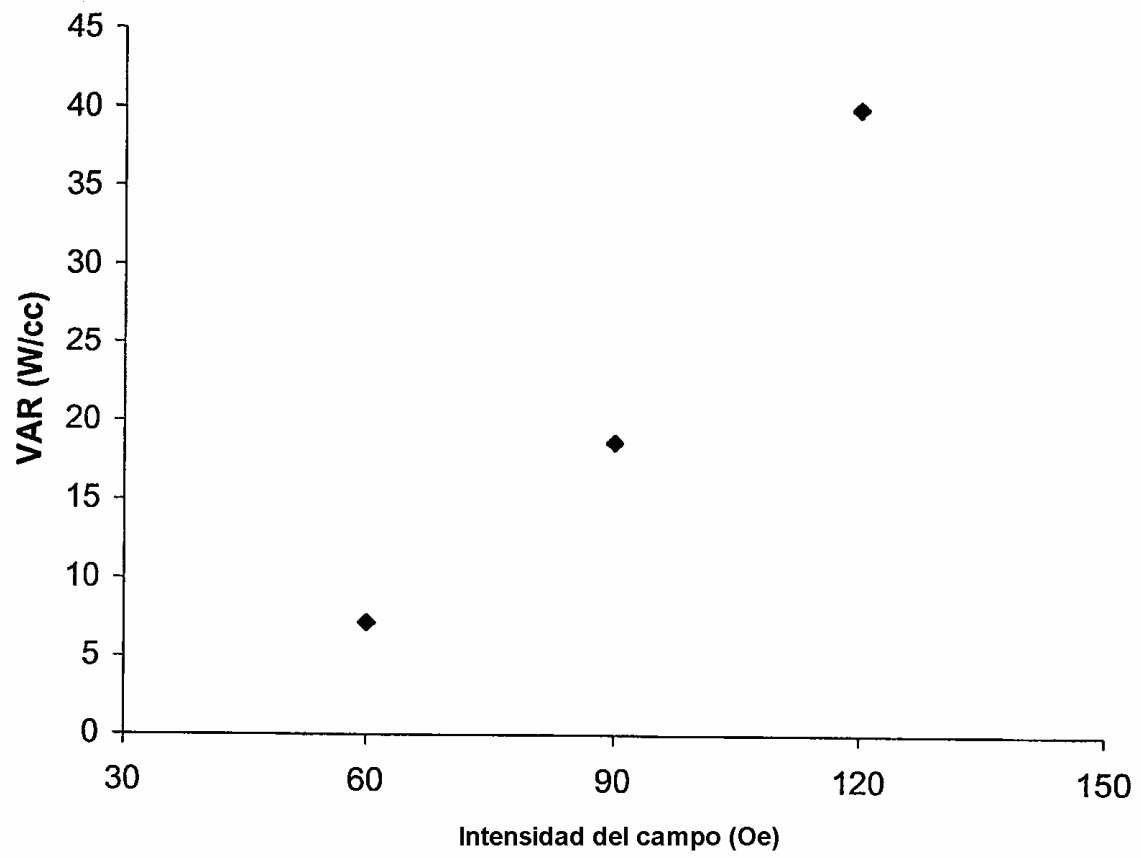


FIGURA 4

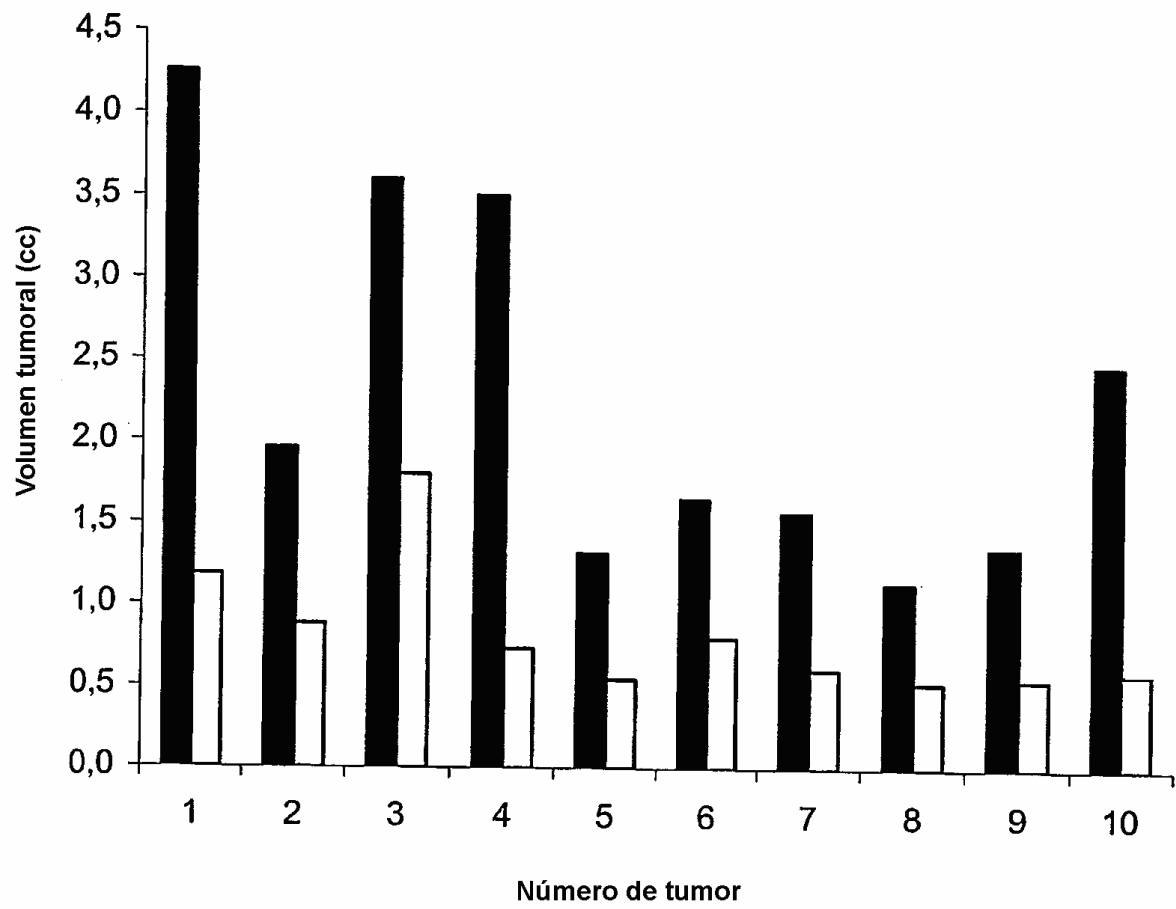


FIGURA 5(a)

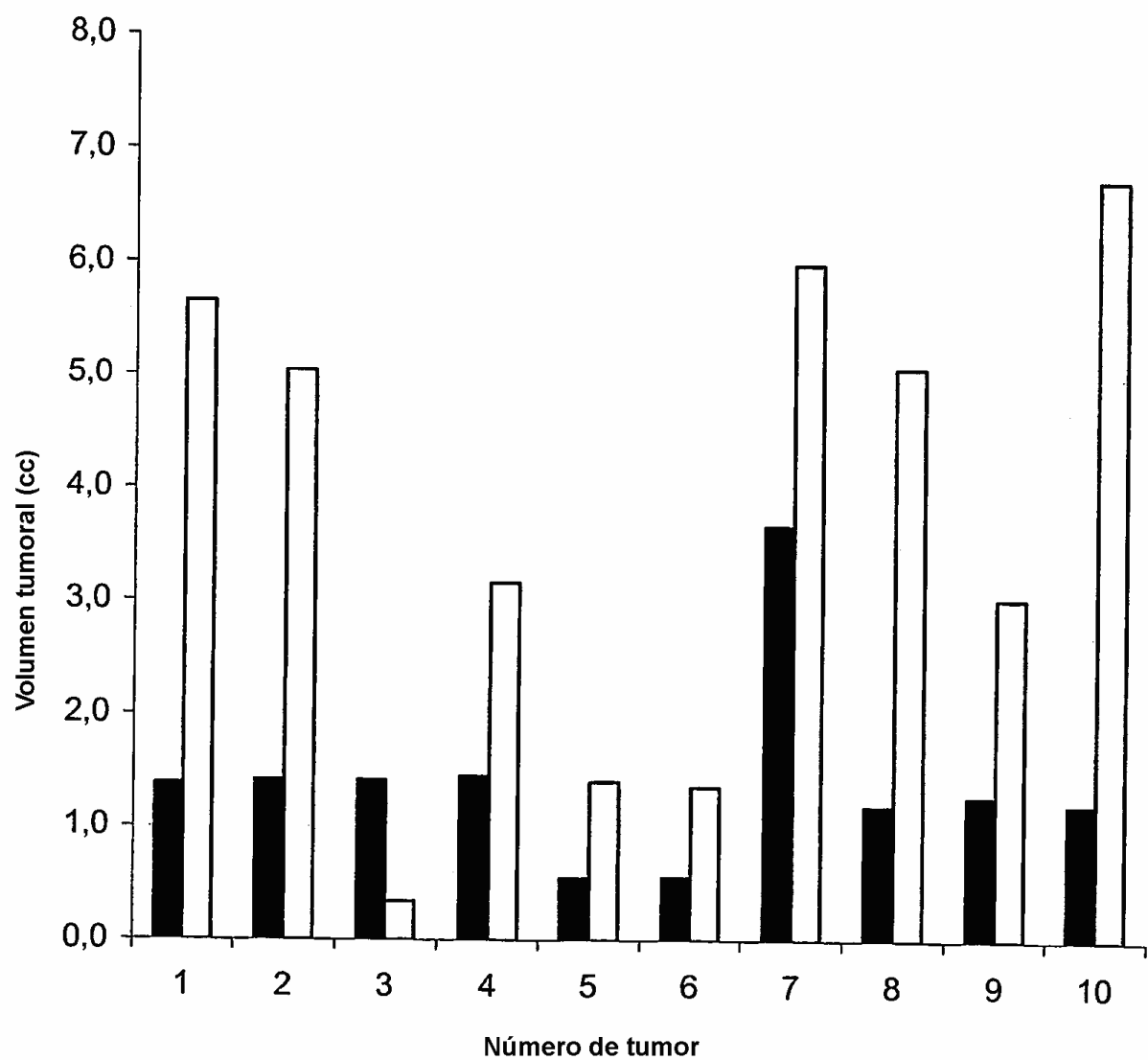


FIGURA 5 (b)

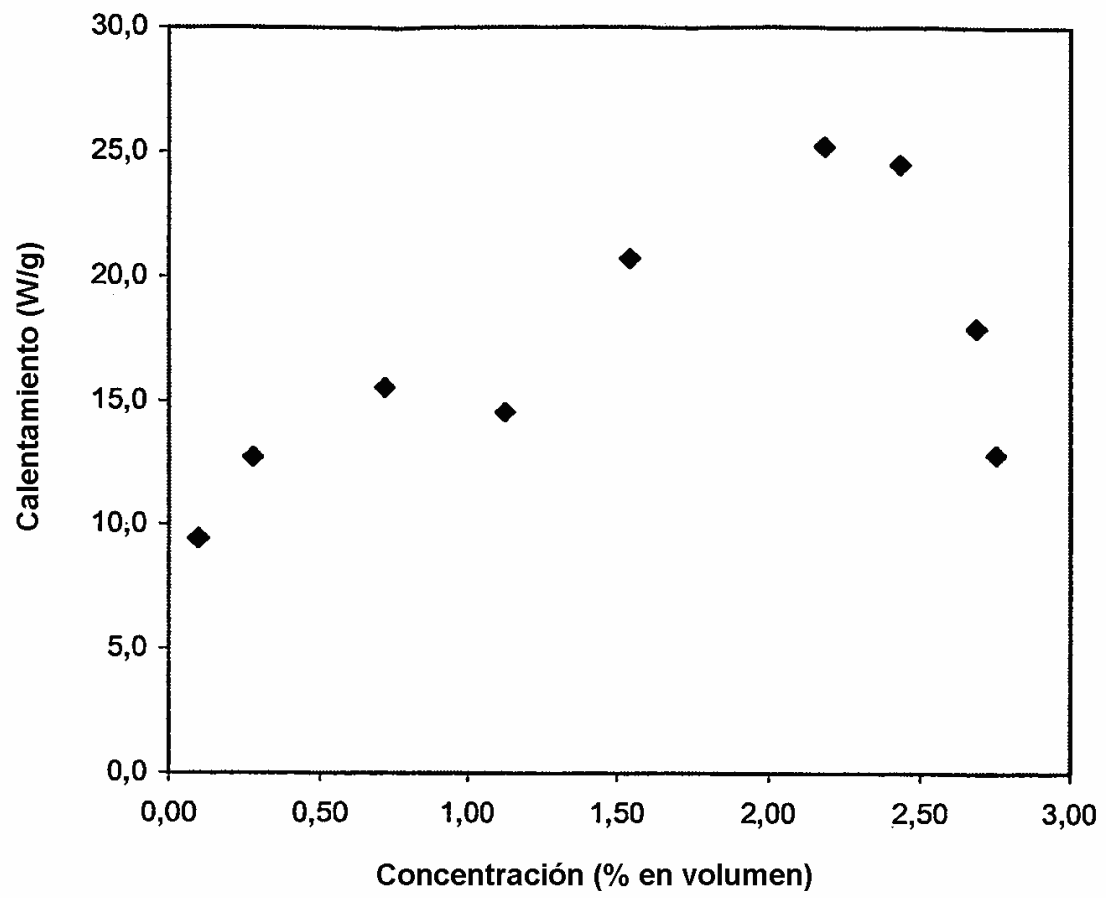


FIGURA 6