

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 696**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 47/48</b>	(2006.01)
<b>A61K 49/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 51/06</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/00</b>	(2006.01)
<b>C01G 49/00</b>	(2006.01)
<b>C01G 49/08</b>	(2006.01)
<b>C01G 51/00</b>	(2006.01)
<b>C09C 1/24</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/127</b>	(2006.01)
<b>A61K 41/00</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2007 E 07857768 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.12.2012 EP 2117600**

54 Título: **Nanopartículas magnéticas para su aplicación en la hipertermia, preparación de las mismas y uso en construcciones que tienen una aplicación farmacológica**

30 Prioridad:

**18.12.2006 IT FI20060328**  
**18.12.2006 IT FI20060329**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**11.04.2013**

73 Titular/es:

**COLOROBIA ITALIA S.P.A. (100.0%)**  
**VIA PIETRAMARINA, 53**  
**50053 SOVIGLIANA VINCI, IT**

72 Inventor/es:

**BALDI, GIOVANNI;**  
**BONACCHI, DANIELE;**  
**INNOCENTI, FRANCO;**  
**LORENZI, GIADA;**  
**BITOSI, MARCO;**  
**FERRUTI, PAOLO;**  
**RANUCCI, ELISABETTA;**  
**RICCI, ALFREDO y**  
**COMES FRANCHINI, MAURO**

74 Agente/Representante:

**RUO, Alessandro**

**ES 2 400 696 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 magnéticas para su aplicación en la hipertermia, preparación de las mismas y uso en construcciones que tienen una aplicación farmacológica

5

**Campo de la invención**

**[0001]** La presente invención se refiere al campo de las partículas nanométricas, específicamente óxidos metálicos que tienen propiedades magnéticas, y al uso de las mismas en el campo farmacológico.

10

**Estado de la técnica**

**[0002]** Las nanopartículas son objetos que tienen un diámetro inferior a 300 nm. En los últimos años, las peculiares propiedades físico-químicas de estos materiales han suscitado un gran interés en la comunidad científica y tecnológica.

15

**[0003]** Concretamente, las nanopartículas magnéticas tienen su posible campo de aplicación en el sector del diagnóstico como medios de contraste en técnicas de formación de imágenes (resonancia magnética), en técnicas de localización magnética y, principalmente, en el ámbito específicamente terapéutico de la hipertermia mediada por campos magnéticos.

20

**[0004]** La característica principal de estos materiales consiste esencialmente en cuatro elementos:

- la composición del núcleo central de las partículas (que debe comprender materiales que tengan características magnéticas);
- el tamaño del núcleo central magnético (que resulta ser del orden de decenas de nanómetros o menor);
- la estabilidad en un medio fisiológico; y
- la biocompatibilidad.

25

**[0005]** La utilidad real de las nanopartículas magnéticas está relacionada, en última instancia, con su capacidad para aumentar la temperatura del medio en el que están confinadas cuando interactúan con campos electromagnéticos externos.

30

**[0006]** Muchas patentes tratan el tema de las nanopartículas magnéticas revestidas con materiales biocompatibles para obtener partículas de un material compuesto que tienen un diámetro en el intervalo de entre 5 y 500 nm, que pueden formar suspensiones estables en un sistema acuoso. Véase la patente de Estados Unidos Nº 5427767, Kresse; patente de Estados Unidos Nº 2541039, Lesniak; patente de Estados Unidos Nº 6541039, Lesniak.

35

**[0007]** Se ha prestado una especial atención a los métodos para la obtención de óxidos metálicos que constituyen el núcleo de las partículas, estando todos ellos centrados en la obtención de óxidos de hierro. Véase la patente de Estados Unidos Nº 4677027, Porath; patente de Estados Unidos Nº 5160725, Pilgrim; patente de Estados Unidos Nº 4329241, Massart; patente de Estados Unidos Nº 4101435, Hasegsawa.

40

**[0008]** En todas las patentes citadas, aunque en algunos casos se denominan "óxidos metálicos" u "óxidos de hierro dopados con otros elementos metálicos" en general, los ejemplos expuestos solo se refieren específicamente a los óxidos de hierro en sus diversas formas, y no se citan casos del efecto hipotérmico relacionado con otros tipos de óxidos metálicos.

45

**[0009]** Generalmente, estos óxidos nanoparticulados tienen un bajo rendimiento hipotérmico y, por lo tanto, es necesario introducir altas cantidades de los mismos para obtener un resultado terapéutico.

50

**[0010]** Además, existe una amplia serie de patentes relacionadas con los métodos de obtención de diversos tipos de revestimientos, estabilizadores y protecciones para las partículas magnéticas por medio de diferentes métodos. Véase la patente de Estados Unidos Nº 4280918, Homola; patente de Estados Unidos Nº 6576221, Kresse; patente de Estados Unidos Nº 4452773, Molday; patente de Estados Unidos Nº 4827945, Groman; patente de Estados Unidos Nº 5545395, Tournier; documento EP 0272091, Eley.

55

**[0011]** Se describe una serie de diferentes técnicas para la producción de nanopartículas poliméricas que tienen incorporadas internamente productos farmacológicamente activos; estas técnicas se pueden agrupar en cuatro clases:

60

- a) Técnicas de captura del fármaco en polímeros insolubles en agua y solubles en disolventes miscibles con agua.
- b) Técnicas de coacervación del fármaco (hidrosoluble) con proteínas o polímeros solubles en agua, seguidas de la formación de nanopartículas mediante dilución con disolventes en los que las proteínas o los polímeros son insolubles, la estabilización de la estructura nanoparticulada con agentes de unión adecuados y la eliminación del agente de "precipitación".
- c) Técnicas de incorporación del fármaco (hidrosoluble o no hidrosoluble) por emulsión en presencia de

65

agentes tensioactivos que conduce a la formación de partículas micrométricas, seguida de la eliminación del disolvente para reducir el tamaño de las partículas hasta niveles nanométricos.

d) Técnicas de incorporación del fármaco (hidrosoluble o no hidrosoluble) por emulsión en presencia de proteínas que conduce a la formación de partículas micrométricas, seguida de la eliminación del disolvente para reducir el tamaño de las partículas hasta niveles nanométricos.

**[0012]** Cabe señalar que la descripción de un número tan alto de métodos, cada uno con sus variantes específicas, ya indica las dificultades encontradas en la obtención de un producto deseado que tenga un tamaño adecuado para su uso (generalmente, en el intervalo de entre 100 y 300 nm), una granulometría limitada y la capacidad de permanecer estable en un entorno fisiológico.

**[0013]** Teniendo en cuenta las técnicas consideradas, se pueden observar los siguientes problemas:

- Las técnicas de captura para la "sustancia activa" en polímeros insolubles en agua y solubles en disolventes orgánicos apropiados conduce a una formación "sencilla" de nanopartículas cuyos tamaños están determinados principalmente por la concentración del polímero y del fármaco y por la proporción de dilución entre el disolvente y el agua. El problema principal consiste en que las partículas nanométricas obtenidas de esta manera son estables en agua, pero ya son inestables en una solución fisiológica, siendo por tanto su uso difícilmente aceptable en el campo biomédico.
- Las técnicas de coacervación del fármaco (hidrosoluble) con proteínas solubles en agua, seguida de la formación de nanopartículas mediante la dilución con disolventes, la estabilización de la estructura nanoparticulada con agentes de unión adecuados y la eliminación del disolvente de "precipitación", definitivamente, no se pueden emplear para los productos insolubles en agua. Por otra parte, se reduce la ventaja de usar sistemas de nanopartículas para los productos que ya son solubles en un medio acuoso, porque estas sustancias activas también se pueden administrar directamente con efectos similares a los obtenidos con el sistema de nanopartículas.
- Las técnicas de emulsión en presencia de agentes tensioactivos siempre presentan el problema de que el sistema emulsionante apenas es capaz de combinar la capacidad de formar suficientes micelas de pequeño tamaño que sean compatibles con el organismo humano a las concentraciones empleadas.
- Las técnicas de incorporación del fármaco (hidrosoluble o no hidrosoluble) por emulsión en presencia de proteínas presentan grandes dificultades técnicas en cuanto a aplicaciones de tipo productivo se refiere. El emulsión en estos casos es muy difícil y obliga a usar técnicas complejas que tienen una baja productividad industrial, que resultan muy caras (por ejemplo, técnicas de emulsión a alta presión).

**[0014]** A la luz de lo que se ha expuesto anteriormente, es evidente que se necesitan óxidos magnéticos nanoparticulados que tengan un alto rendimiento hipertérmico, y métodos para la incorporación de sistemas magnéticos y principios farmacológicos que conduzcan a la preparación de construcciones que sean eficaces desde el punto de vista hipertérmico y farmacológico, siendo al mismo tiempo estables y biológicamente compatibles.

#### Breve descripción de las figuras

**[0015]** La Fig. 1 es un diagrama en el que se comparan el rendimiento hipertérmico de una partícula funcionalizada y la construcción final correspondiente, estando dicho rendimiento expresado como una  $\Delta T$  en  $^{\circ}C$ .

#### Sumario de la invención

**[0016]** La presente invención se refiere a partículas nanométricas magnéticas de óxido metálico y a construcciones que consisten en: dicha partícula nanométrica magnética funcionalizada con compuestos bifuncionales, un polímero que contiene posiblemente una molécula farmacológicamente activa y, cuando dicho polímero es insoluble en agua, una capa externa de protección de agentes tensioactivos, y al uso de los mismos en tratamientos hipertérmicos.

#### Descripción detallada de la invención

**[0017]** La presente invención permite superar los problemas anteriormente mencionados gracias a construcciones que comprenden: una partícula nanométrica magnética funcionalizada con compuestos bifuncionales que tienen la fórmula general:



en la que:

n es un número entero en el intervalo de entre 2 y 20;

$R_1$  se selecciona entre: CONHOH, CONHOR, PO(OH)<sub>2</sub>, PO(OH)(OR), COOH, COOR, SH, SR;

$R_2$  es un grupo externo y se selecciona entre: OH, NH<sub>2</sub>, COOH, COOR;

R es un grupo alquilo o un metal alcalino seleccionado entre alquilo C<sub>1-6</sub> y K, Na o Li, respectivamente, un polímero que contiene posiblemente una molécula farmacológicamente activa seleccionada entre: agentes antitumorales,

agentes antimicrobianos, agentes antiinflamatorios, inmunomoduladores, moléculas que actúan sobre el sistema nervioso central o aquellas capaces de marcar las células para permitir su identificación con los medios normales de detección de diagnóstico y una capa externa de protección de agentes tensioactivos.

5 **[0018]** La molécula farmacológica activa anteriormente citada, cuando está presente, puede estar conectada al polímero o dispersada en él.

**[0019]** Las partículas nanométricas de acuerdo con la invención son espinelas y óxidos del tipo  $M^{II}M^{III}_2O_4$  (en los que  $M^{II} = Fe, Co, Ni, Zn, Mn$ ;  $M^{III} = Fe, Cr$ ) en una forma nanométrica.

10 **[0020]** Entre las espinelas anteriormente mencionadas, se ha encontrado inesperadamente que la ferrita de cobalto tiene un alto rendimiento hipertérmico.

15 **[0021]** Entre otras espinelas y óxidos de hierro, también se ha descubierto inesperadamente que la magnetita y la maghemita de un tamaño controlado, preparadas de acuerdo con los métodos descritos en la presente invención, tienen un mejor rendimiento hipertérmico que productos similares descritos en la bibliografía.

20 **[0022]** Los compuestos bifuncionales de acuerdo con la invención pretenden ser: tioles, ácidos carboxílicos, ácidos hidroxámicos, ácidos fosfóricos, ésteres y sales de los mismos que tienen una cadena alifática que porta un segundo grupo funcional en la posición terminal (designado ( $\omega$ )).

**[0023]** El alquilo  $C_{1-6}$  preferido es etilo.

25 **[0024]** Entre los grupos bifuncionales anteriormente citados, se prefiere particularmente el etil-12-(hidroxiamino)-12-oxodo-decanoato.

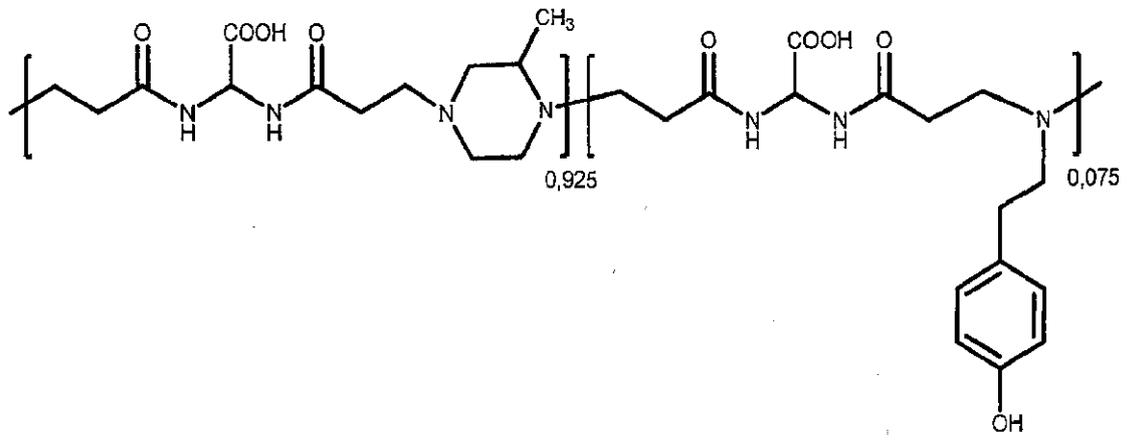
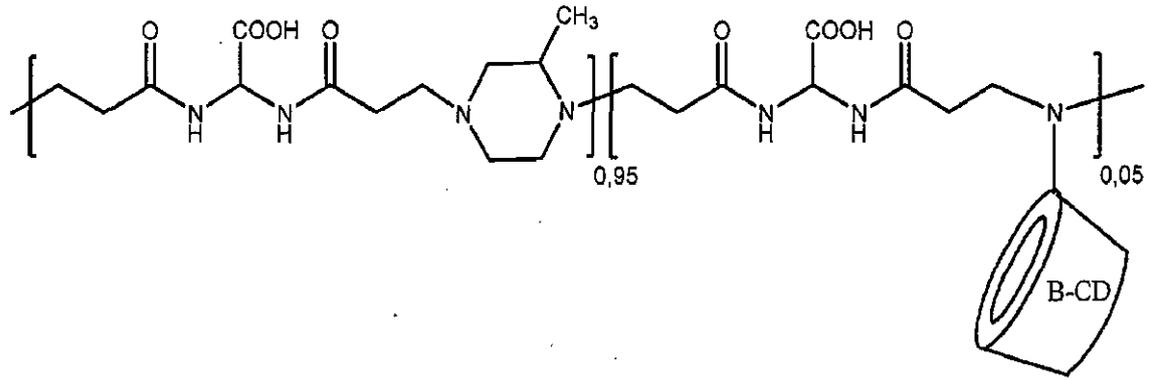
**[0025]** Los polímeros que constituyen la construcción pueden ser polímeros hidrosolubles o polímeros no hidrosolubles estabilizados por agentes tensioactivos.

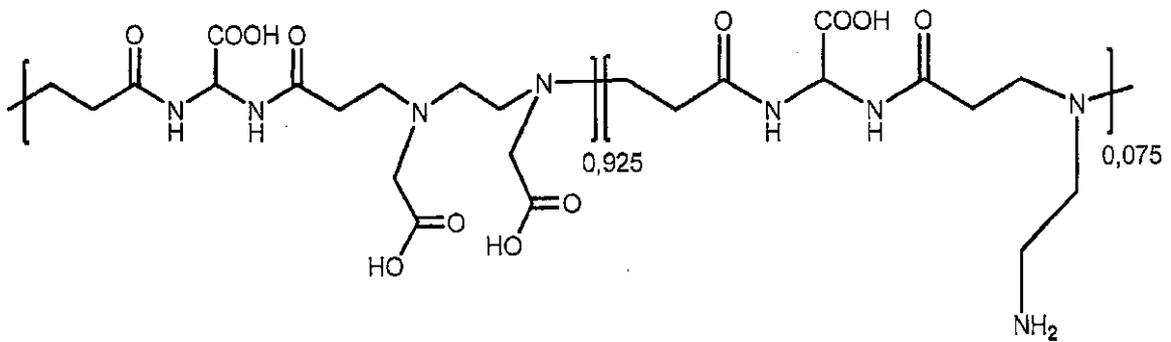
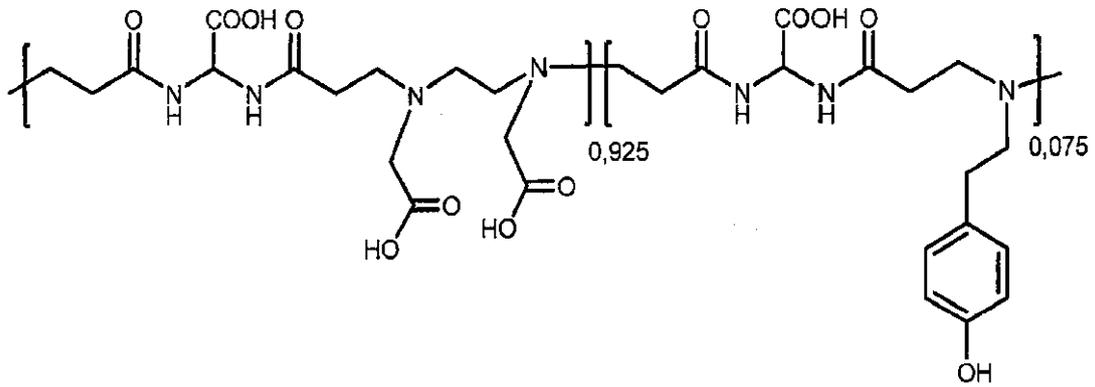
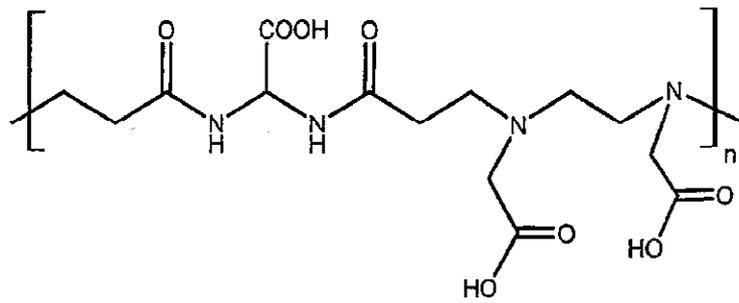
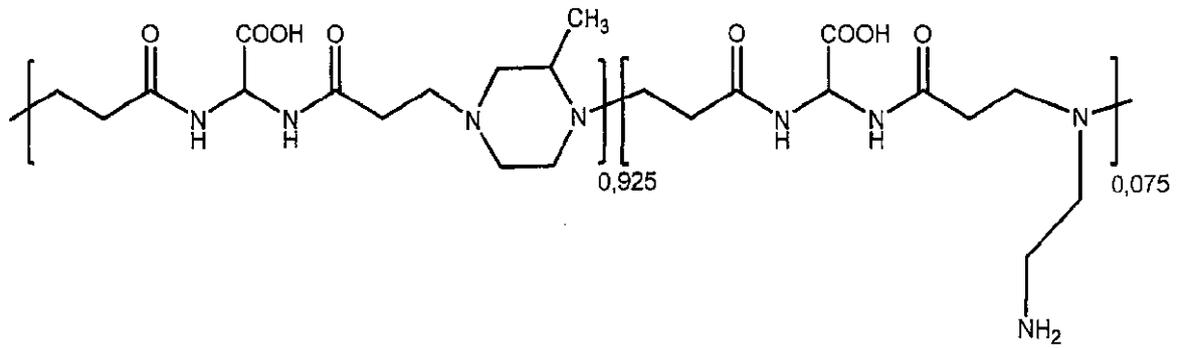
30 **[0026]** Los polímeros hidrosolubles de acuerdo con la invención son, por ejemplo, polielectrolitos, polipéptidos y proteínas hidrosolubles; siendo los preferidos los polímeros hidrosolubles seleccionados entre copolímeros de bloques, polietilenglicoles modificados, polisacáridos modificados, fosfolípidos, poliaminoamidas y proteínas globulares. Los polímeros insolubles en agua se seleccionan, por ejemplo, entre: poliésteres, poliamidas, polianhídridos, polioroésteres, péptidos, poliaminoamidas; o moléculas orgánicas insolubles como, por ejemplo, colesterol; siendo los preferidos los poliésteres y el colesterol.

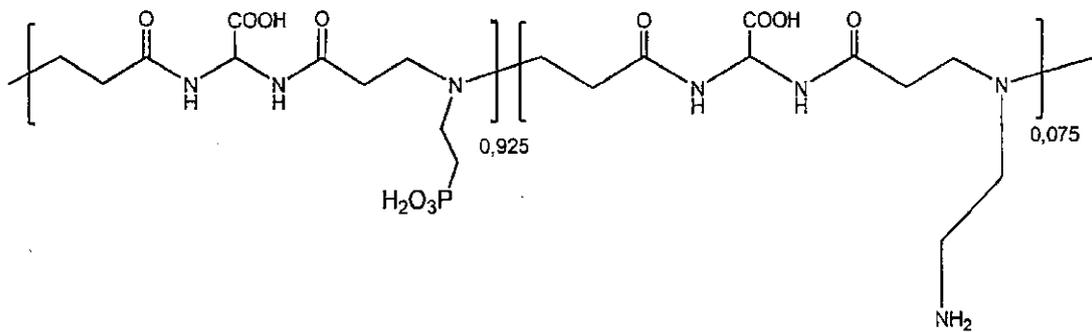
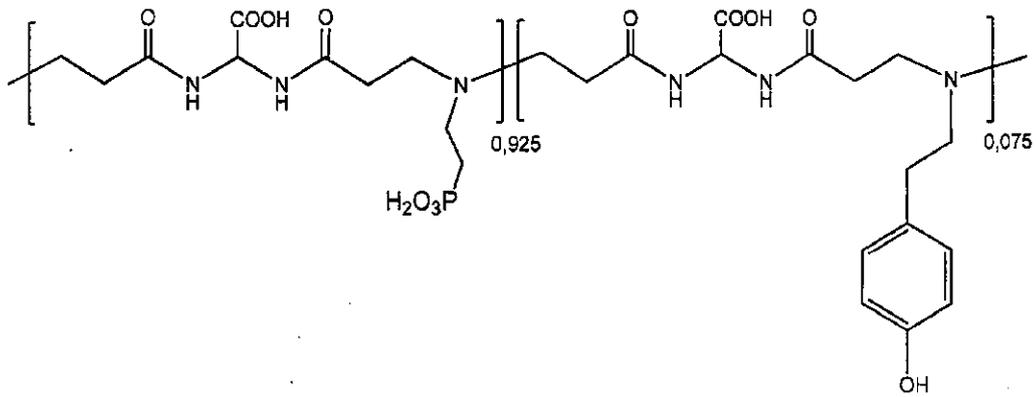
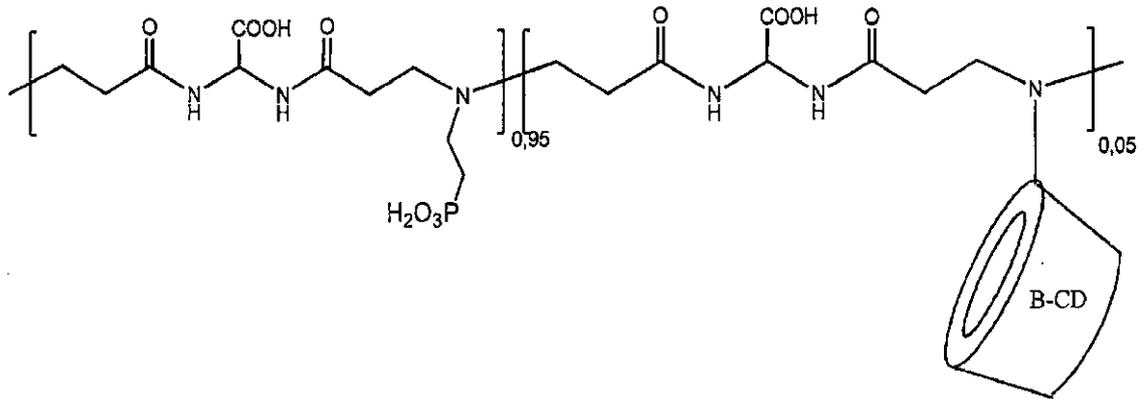
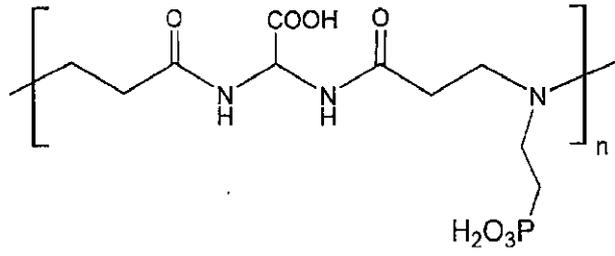
40 **[0027]** Los agentes tensioactivos de acuerdo con la invención pueden ser: polielectrolitos, polipéptidos y proteínas hidrosolubles; copolímeros de bloques, polietilenglicoles modificados, polisacáridos modificados, fosfolípidos, poliaminoamidas, proteínas globulares; siendo los preferidos las proteínas séricas humanas y los copolímeros de bloques plurónicos.

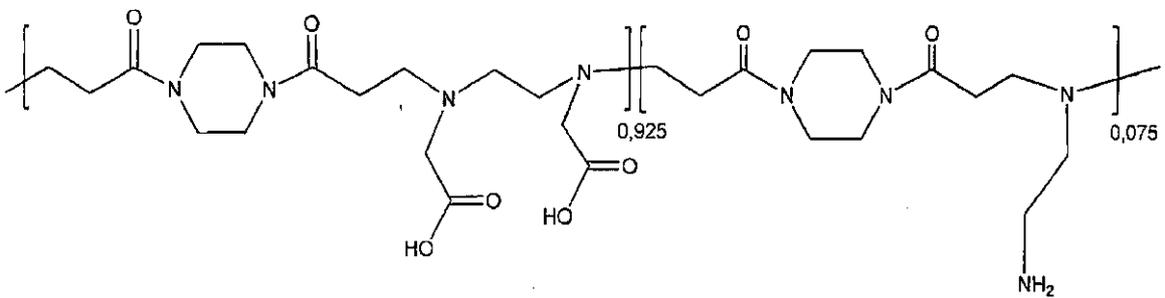
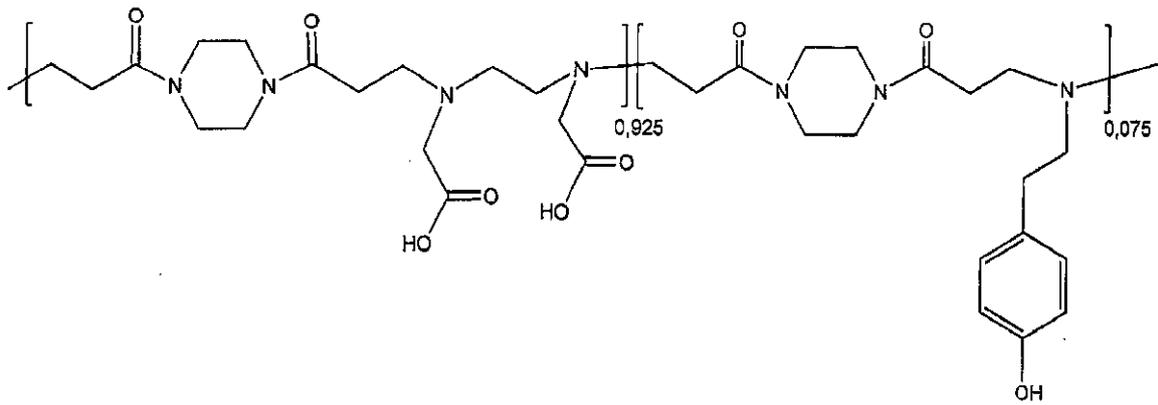
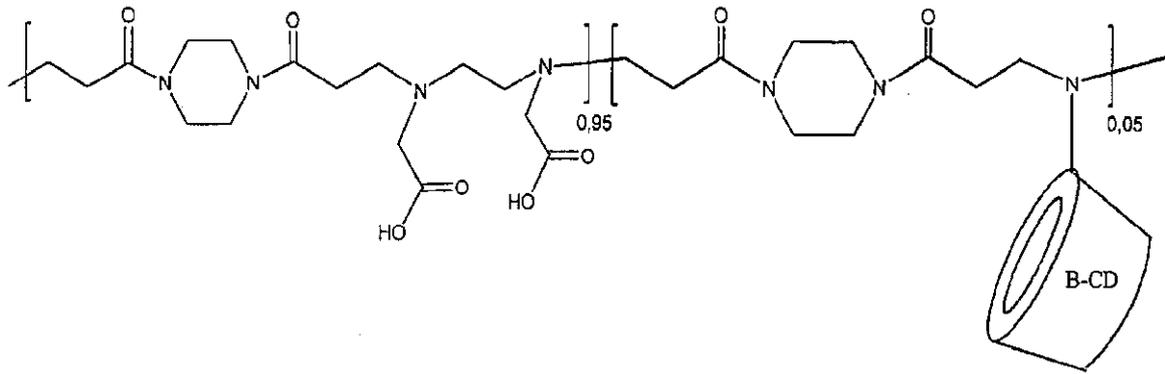
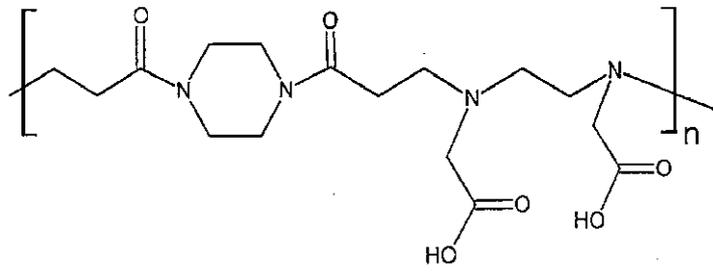
45 **[0028]** Los polímeros son conocidos o se pueden obtener fácilmente de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica como mediante poliadición de monoaminas primarias o diaminas secundarias con bis-acrilamidas a temperatura ambiente durante un tiempo comprendido entre algunas horas y algunos días según lo publicado, por ejemplo, en *Macromolecular Rapid Communication*, 2002, 23, N° 5/6 p. 332-355.

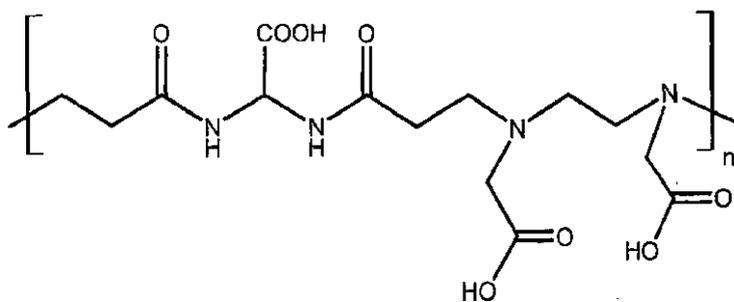
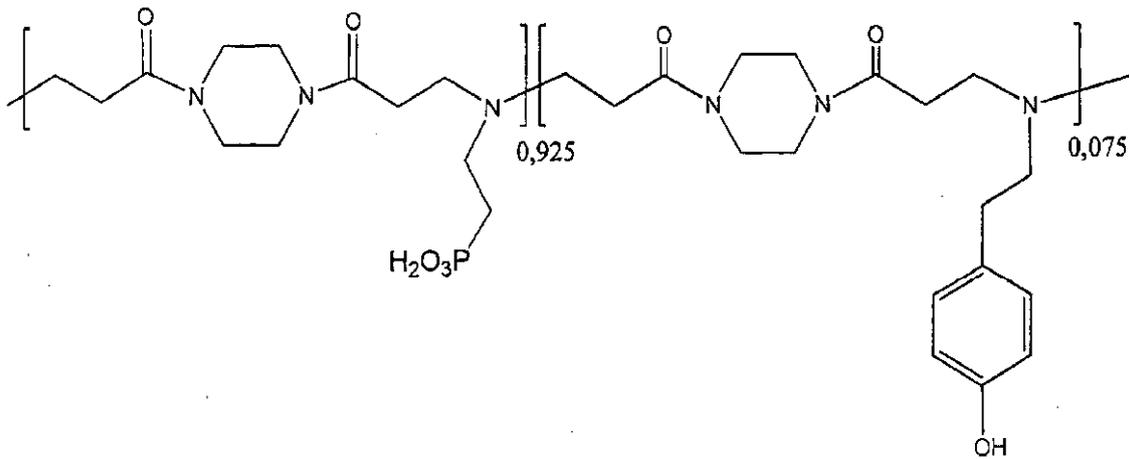
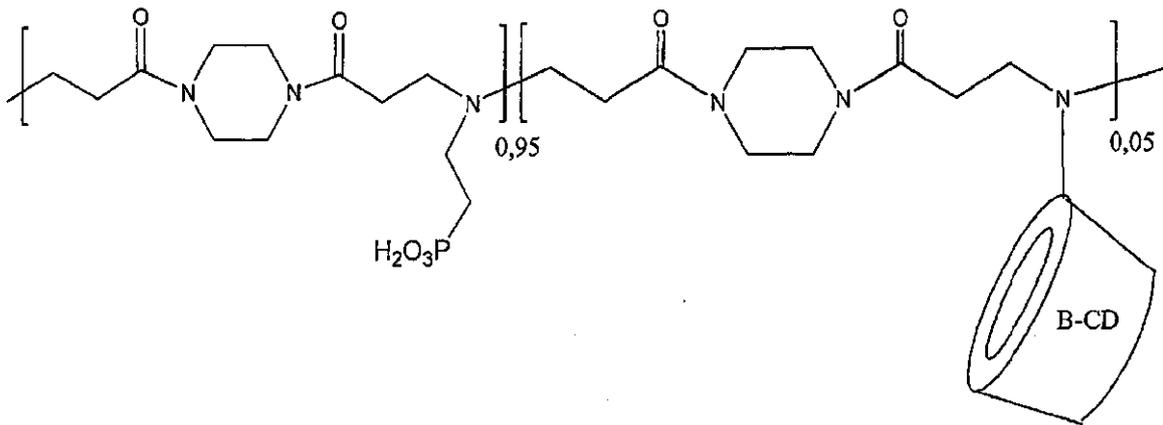
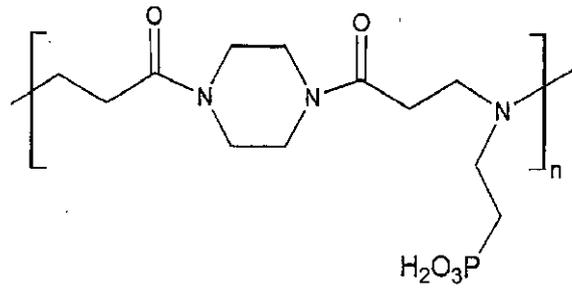
**[0029]** Los ejemplos de polímeros, tanto hidrosolubles como agentes tensioactivos, de acuerdo con la invención son:

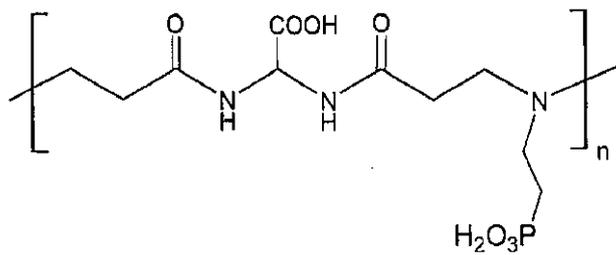
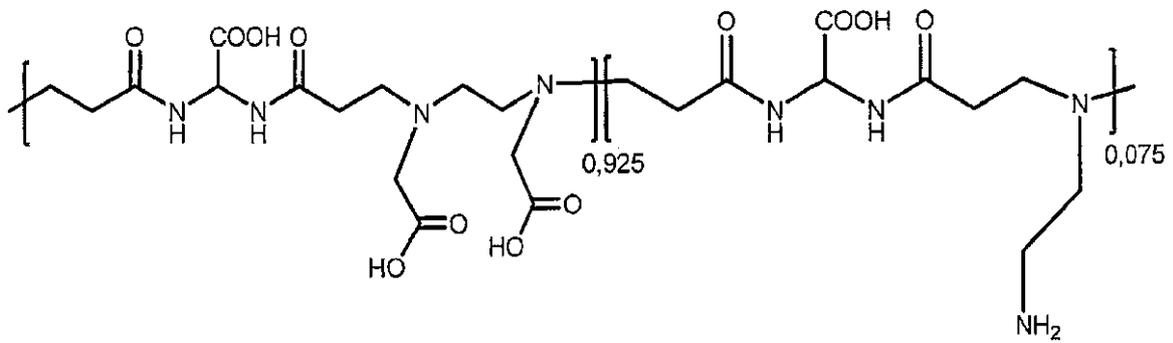
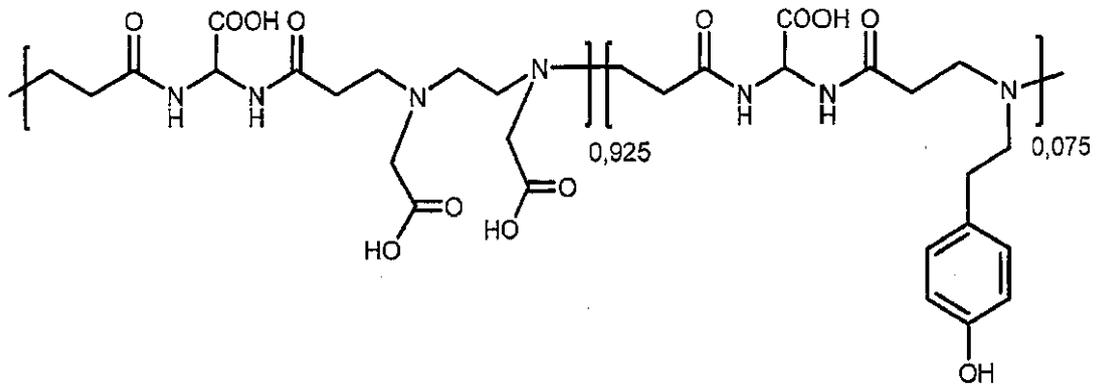
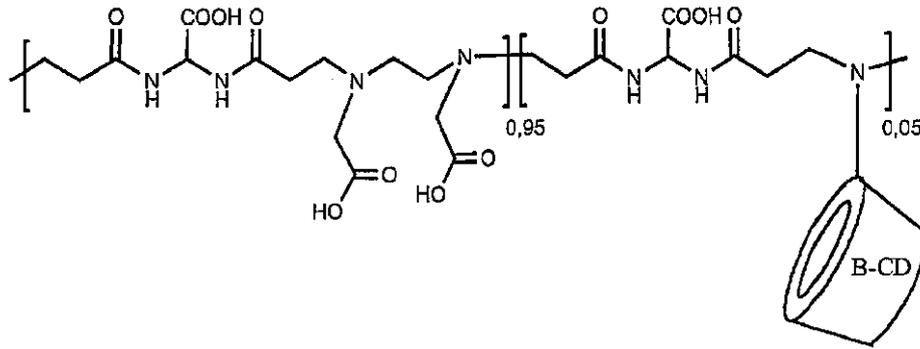


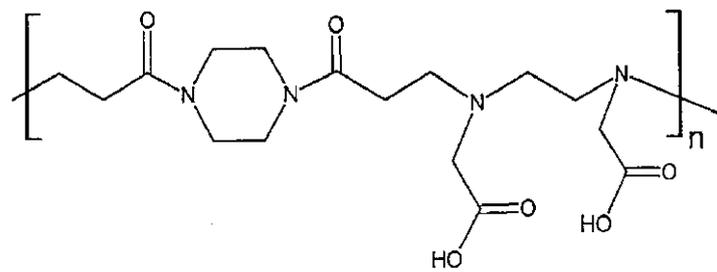
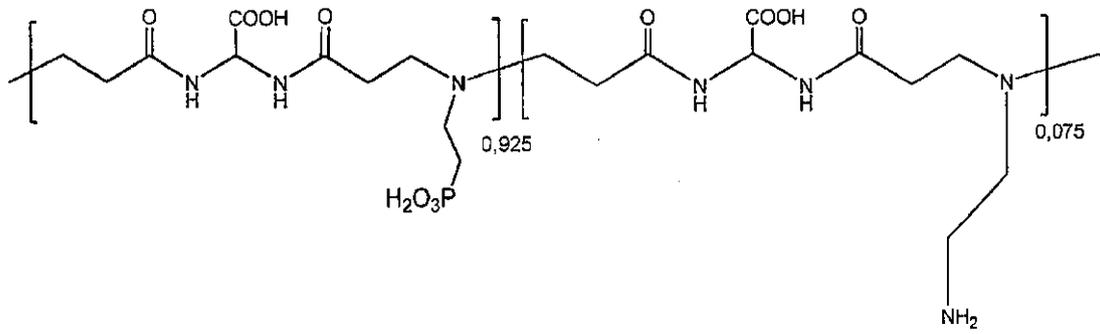
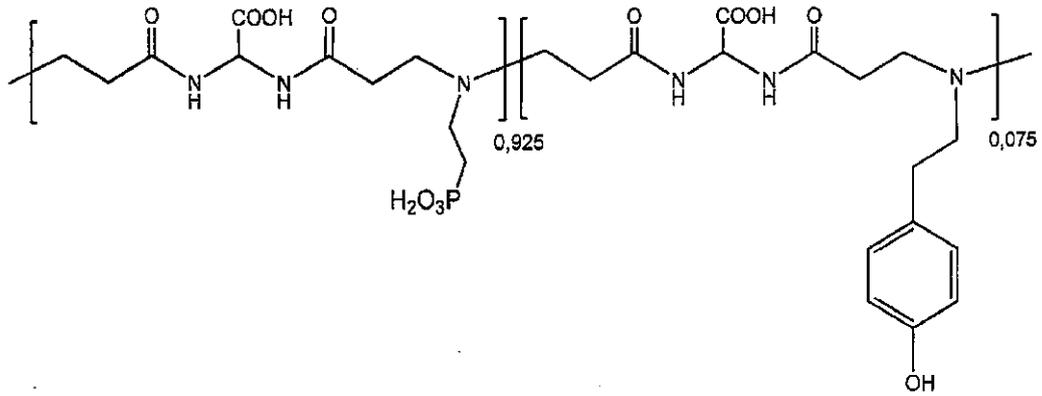
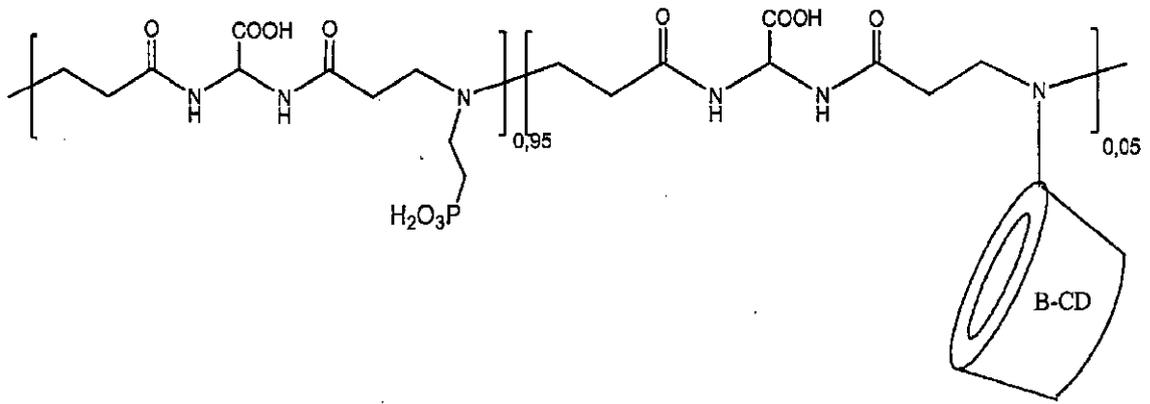


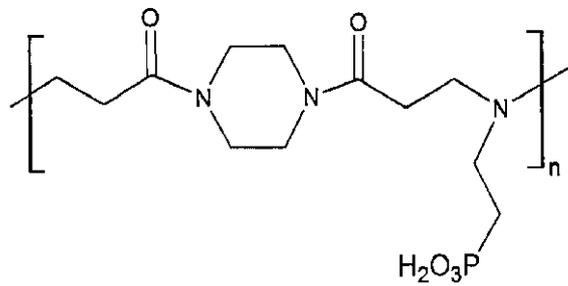
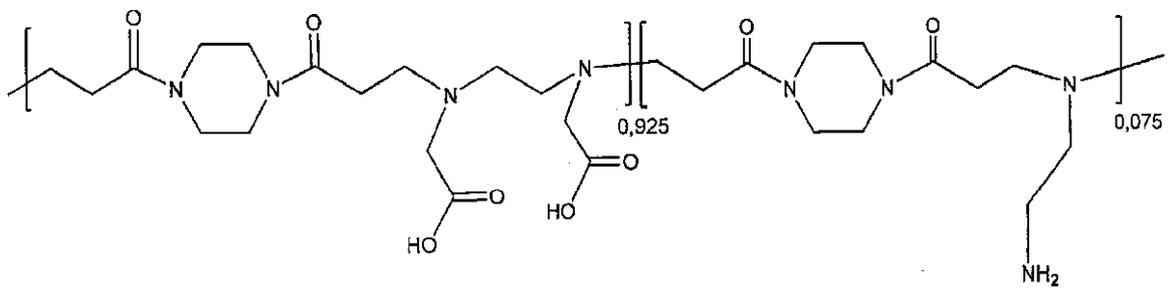
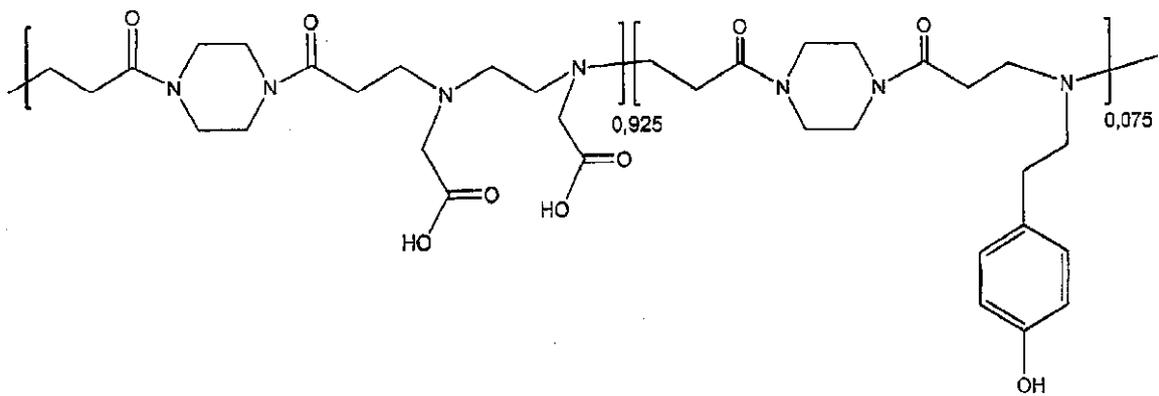
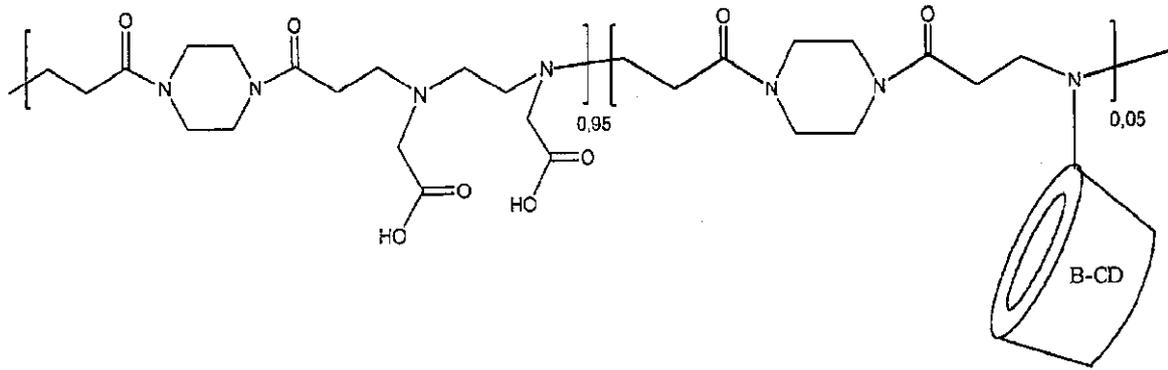


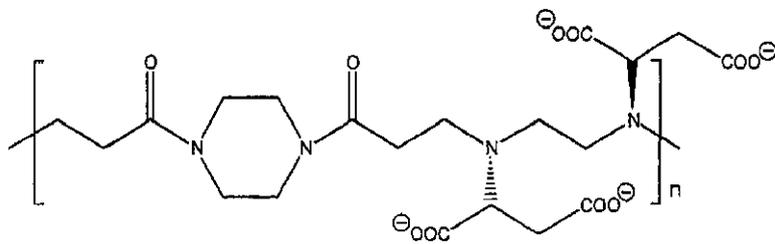
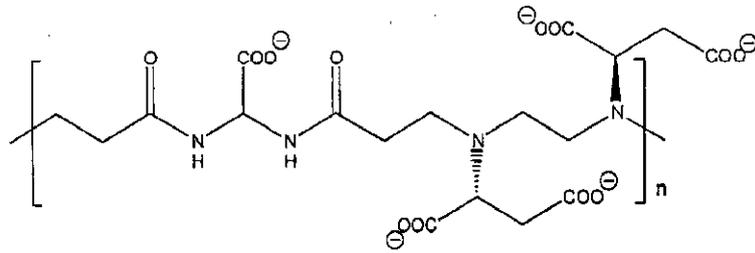
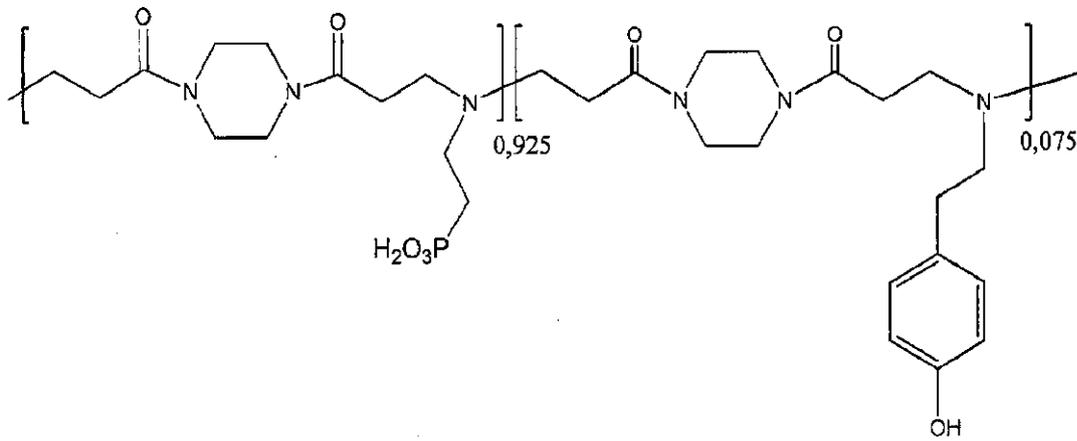
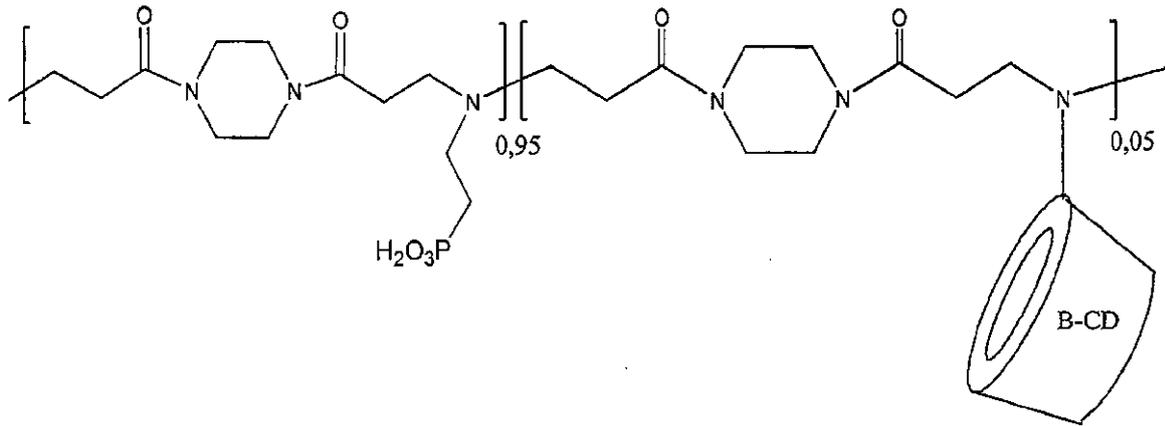


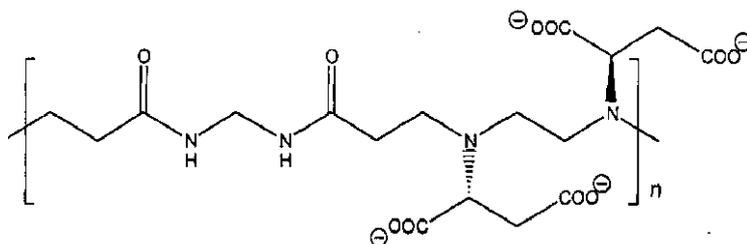












en las que n está comprendido entre 3-300, preferentemente, entre 10-100.

5 **[0030]** Las moléculas farmacológicamente activas de acuerdo con la invención son las moléculas biológicamente activas que se usan normalmente en las diversas terapias, por ejemplo, agentes antitumorales (tales como antraciclina), agentes antimicrobianos, agentes antiinflamatorios, inmunomoduladores, moléculas que actúan sobre el sistema nervioso central, etc. o aquéllas capaces de marcar las células para permitir su identificación con los medios normales de detección de diagnóstico (por ejemplo, colorantes fluorescentes).

10 **[0031]** Los métodos para la preparación de las construcciones descritas en la presente invención son sumamente flexibles.

15 **[0032]** Además, gracias a la posibilidad de controlar su tamaño y, por lo tanto, sus propiedades hipertérmicas, las nanopartículas magnéticas de acuerdo con la presente invención son especialmente adecuadas para la preparación de construcciones de nanopartículas biocompatibles que son sumamente flexibles y activas incluso a bajas concentraciones de nanopartículas magnéticas.

20 **[0033]** Esta es sin duda una ventaja en todas las posibles aplicaciones biomédicas. En el caso en que las construcciones estén basadas en polímeros hidrófilos usados como agentes tensioactivos, se sabe que es necesario usar cantidades de tensioactivo superiores al 300% con respecto al producto farmacológicamente activo; mediante el uso de las nanopartículas de acuerdo con la presente invención, se puede disminuir considerablemente la cantidad de tensioactivo, que se sabe que tiene una escasa biocompatibilidad. Con respecto a la ferrita de cobalto en concreto, se ha descubierto inesperadamente que, con un tamaño equivalente, tiene un rendimiento hipertérmico de aproximadamente un orden de magnitud superior al de los óxidos de hierro; además, en contraste con lo que ocurre con los óxidos de hierro descritos en la bibliografía, las propiedades hipertérmicas de las nanopartículas de ferrita de cobalto inmovilizadas físicamente no varían con respecto al material dispersado en una matriz líquida. Esto las hace más eficaces en los casos en que la matriz extracelular o la matriz citosólica representan un obstáculo para su rotación.

30 **[0034]** Cuando se irradian ondas electromagnéticas que tienen una frecuencia en el intervalo de entre 10 y 1.000 kHz, preferentemente entre 50 y 500 kHz, las nanopartículas de ferrita de cobalto tienen un comportamiento hipertérmico mucho mejor que los óxidos de hierro que tienen un tamaño de nanopartícula equivalente (también dopados con impurezas de Co, Ni u otros elementos metálicos). A las frecuencias anteriormente mencionadas, las partículas de magnetita y maghemita preparadas por los presentes inventores también mostraron mejores rendimientos hipertérmicos que sus equivalentes descritos en la bibliografía.

40 **[0035]** Las nanopartículas magnéticas de acuerdo con la invención se pueden preparar de acuerdo con procesos conocidos como, por ejemplo, el proceso en polioles ampliamente descrito en la bibliografía que, en síntesis, consiste en el uso de un alcohol de alto punto de ebullición que permite trabajar a altas temperaturas y conduce a las partículas que se forman a dar lugar a complejos, evitando así el crecimiento de las mismas.

45 **[0036]** Normalmente, los precursores metálicos deseados (preferentemente acetatos, carbonatos, sulfatos, oxalatos, cloruros), se añaden hasta un volumen conocido de alcohol (por ejemplo, dietilenglicol, DEG). Luego, se calienta la solución mientras se mezcla para conseguir la solubilización completa de los precursores, se puede añadir agua en una cantidad apropiada para facilitar la hidrólisis de los precursores, se calienta durante unas cuantas horas a una temperatura superior a 150°C y, a continuación, se deja enfriar, obteniéndose de este modo una suspensión estable de nanopartículas monodispersadas con una granulometría limitada.

50 **[0037]** Además, puesto que el efecto hipertérmico de la ferrita de cobalto depende mucho más del tamaño de las nanopartículas que el que se produce para la magnetita o la maghemita, se han diseñado y también forman parte de la presente invención nuevos métodos de síntesis que permiten controlar el tamaño de las nanopartículas de una manera reproducible y, por consiguiente, el efecto hipertérmico de las mismas. El control del tamaño también ha aportado grandes ventajas en la síntesis de la magnetita y maghemita, permitiendo la obtención de productos alternativos a la ferrita de cobalto y más eficaces que sus equivalentes desde el punto de vista hipertérmico.

55 **[0038]** De aquí en adelante, se presentan nuevos métodos de síntesis que pueden permitir el control del tamaño (y,

por tanto, de la hipertermia) de las nanopartículas magnéticas que siempre se obtienen en una suspensión.

Proceso continuo

5 **[0039]** En este caso, el procedimiento se lleva a cabo como se ha descrito anteriormente para el proceso en polioles, pero la síntesis se lleva a cabo con la adición (en una cantidad equimolar con respecto a los reactivos) de un "cebador" que consiste en nanopartículas previamente sintetizadas. De esta manera, al final de la reacción, se obtienen nanopartículas magnéticas que tienen un mayor tamaño que el de las introducidas al principio de la síntesis.

10 **[0040]** En la práctica, el procedimiento para una primera preparación se lleva a cabo como el proceso en polioles; posteriormente, se lleva a cabo una nueva reacción en las mismas condiciones que la primera, con todos los materiales de partida en cantidades idénticas a las ya usadas y con la adición del producto obtenido en la primera reacción. Las nanopartículas magnéticas así obtenidas (que son el doble y tienen mayor tamaño que el de las introducidas al comienzo de la síntesis) se pueden volver a usar como un "cebador" para la siguiente reacción. El ciclo se puede repetir un número indefinido de veces hasta que se obtengan partículas que muestren el tamaño deseado.

Proceso de sustitución semicontinuo

20 **[0041]** En la práctica, se realiza una primera síntesis de acuerdo con el proceso en polioles, pero al final del período de calentamiento estacionario a 180°C, el producto no se enfría, sino que se vierte en un matraz del doble de tamaño, en el que se han cargado todos los materiales de partida en cantidades idénticas al producto que ya se ha hecho reaccionar. Se vuelve a llevar la temperatura hasta 180°C, se mantiene durante 3 horas y luego se repite el ciclo un número variable de veces hasta que se obtiene el producto que tiene el tamaño deseado.

25 Procedimiento de crecimiento

30 **[0042]** En este caso, la síntesis se realiza de acuerdo con el proceso en polioles descrito anteriormente, pero el período durante el cual se mantiene el producto a una temperatura de 180°C se prolonga durante un número variable de horas. Por lo tanto, se obtiene un producto cuyas dimensiones dependen del tiempo de persistencia a esa temperatura.

35 **[0043]** Además, las nanopartículas magnéticas también se pueden preparar mediante un proceso similar al proceso en polioles anteriormente descrito, aunque el calentamiento se hace exclusivamente en un horno de microondas, lo que permite reducir considerablemente los tiempos de reacción y tener un mejor control sobre el tamaño y la morfología.

40 **[0044]** Como una ventaja adicional de los procesos anteriormente descritos, se debe tener en cuenta que mediante estas técnicas preparativas, es posible modificar la estequiometría de las nanopartículas: por ejemplo, se puede producir maghemita a partir de la magnetita obtenida de acuerdo con uno de los procesos anteriores mediante la oxidación de la misma a una temperatura controlada en un entorno oxidante acético, acelerando así el proceso de oxidación que se produciría de manera natural, aunque durante periodos de tiempo mucho más prolongados. En este caso, el control del tamaño de las nanopartículas magnéticas se realiza de una manera indirecta ejerciendo un control sobre el tamaño del precursor de magnetita de acuerdo con uno de los métodos descritos anteriormente.

45 **[0045]** El tamaño de las nanopartículas de ferrita de cobalto, magnetita y maghemita obtenidas de acuerdo con el método descrito se ha controlado por medio de DDL (Malvern Zetasizer nano-S).

50 **[0046]** Las nanopartículas así obtenidas tienen un tamaño en el intervalo de entre 4 y 200 nm, preferentemente entre 10 y 70 nm.

**[0047]** La funcionalización de las nanopartículas se obtuvo de acuerdo con métodos conocidos o como se describe en la patente PCT/EP2007/050036, es decir, mediante la reacción de derivados bifuncionales disueltos en etanol con las nanopartículas según lo definido anteriormente con el fin de revestir la superficie de las mismas.

55 **[0048]** El proceso para la preparación tiene lugar mediante la reacción de una dispersión de nanopartículas en un disolvente orgánico (por ejemplo, etilenglicol) con el agente de unión seleccionado mientras se mezcla a una temperatura reducida durante unas cuantas horas. Luego se puede separar el producto mediante su extracción con determinados disolventes o hacer precipitar, por ejemplo, con acetona, centrifugar en una centrifugadora, separar y posiblemente volver a dispersar en un disolvente adecuado.

60 **[0049]** Las construcciones poliméricas anteriormente mencionadas tienen diferentes características dependiendo del tipo de polímero empleado para la preparación de las mismas.

65 **[0050]** Específicamente, los polímeros pueden ser insolubles o solubles en agua; y, a continuación, se presenta su uso en la síntesis de las construcciones de acuerdo con la invención.

Construcciones basadas en polímeros insolubles en agua

5 **[0051]** Consisten en nanopartículas magnéticas, funcionalizadas según lo citado anteriormente, en combinación con un agente farmacológicamente activo, incorporadas a un polímero insoluble en agua, según lo definido anteriormente, estabilizadas a su vez por agentes tensioactivos según lo definido anteriormente.

10 **[0052]** Los agentes tensioactivos de acuerdo con la invención pueden ser: polielectrolitos, polipéptidos y proteínas hidrosolubles; siendo los preferidos los agentes tensioactivos seleccionados entre copolímeros de bloques, polietilenglicoles modificados, polisacáridos modificados, fosfolípidos, poliaminoamidas y proteínas globulares. El proceso para la preparación de estas construcciones de acuerdo con la invención es un proceso continuo y de una sola etapa para la incorporación de nanopartículas magnéticas a una matriz polimérica insoluble en agua y para el revestimiento de esta estructura con agentes tensioactivos adecuados. El procedimiento implica el uso de agua (en la que se disuelve previamente el agente tensioactivo) y un disolvente orgánico miscible con la misma (en un grado superior al 10%), en el que las nanopartículas magnéticas funcionalizadas como se ha descrito anteriormente y la matriz polimérica se solubilizan previamente. Luego se mezclan los dos líquidos en condiciones apropiadas para obtener el auto-ensamblaje de los componentes previamente solubilizados en las fases para formar una construcción de tamaño controlado.

20 **[0053]** La incorporación del fármaco a la construcción tiene lugar en la etapa de ensamblaje mediante la solubilización en agua o disolvente orgánico. De esta manera, aumenta el número de especies farmacológicamente activas que se pueden introducir en la construcción.

25 **[0054]** Este método permite obtener el producto final con rendimientos en el intervalo de entre el 90 y 99%, siendo, de forma inesperada, el rendimiento hipertérmico de la construcción así ensamblada similar al de las partículas inorgánicas de partida.

30 **[0055]** El diámetro medio de la construcción está en el intervalo de entre 50 y 300 nm y la proporción entre la concentración del fármaco que puede estar presente y la concentración de las partículas magnéticas se puede variar fácilmente durante el ensamblaje. La estrecha asociación de las partículas magnéticas y el fármaco permite obtener la liberación controlada del fármaco mediante el efecto térmico inducido por la interacción de las nanopartículas magnéticas con un campo electromagnético externo.

35 **[0056]** De esta manera, por un lado, se puede obtener hipertermia magnética y, por el otro lado, un efecto sinérgico con las especies farmacológicamente activas.

**[0057]** La presencia de partículas magnéticas en un porcentaje variable con respecto al fármaco permite mejorar el efecto hipertérmico, es decir, el efecto estrictamente farmacológico de la manera más indicada para la patología específica que se vaya a tratar.

40 **[0058]** Las construcciones obtenidas son estables en un entorno de solución fisiológica y, por tanto, demuestran ser adecuados para un uso terapéutico.

Construcciones basadas en polímeros hidrosolubles

45 **[0059]** Consisten en nanopartículas magnéticas funcionalizadas según lo citado anteriormente, posiblemente, en combinación con un agente farmacológicamente activo, incorporadas a un polímero hidrosoluble o a agentes tensioactivos según lo definido anteriormente.

50 **[0060]** El proceso de acuerdo con la invención implica un disolvente orgánico miscible en agua en un grado superior al 10% como disolvente "vehículo" de las partículas magnéticas y del fármaco.

55 **[0061]** El procedimiento implica el uso de agua (en la que se disuelve previamente el polímero hidrosoluble) y un líquido miscible con agua (en un grado superior al 10%), en el que las nanopartículas magnéticas funcionalizadas se solubilizan previamente. Luego se mezclan los dos líquidos en condiciones apropiadas para obtener un auto-ensamblaje de los componentes previamente solubilizados en las etapas para formar una construcción de tamaño controlado.

60 **[0062]** La incorporación del fármaco a la construcción se produce en la etapa de ensamblaje mediante la solubilización en agua o disolvente orgánico. De esta manera, aumenta el número de especies farmacológicamente activas que se pueden introducir en la construcción y se puede variar fácilmente la proporción entre la concentración del fármaco y la concentración de las partículas magnéticas.

65 **[0063]** De esta manera, se pueden obtener construcciones que tienen un diámetro medio de entre 30 y 100 nm, y una granulometría muy limitada (índice de polidispersión IPD = 0,10-0,15), mientras que mediante los métodos descritos en la bibliografía (con un método más complejo y apenas escalable), se obtienen partículas que tienen un tamaño de aproximadamente 200 nm con un índice de polidispersión más amplio (de aproximadamente 0,25). Este

método permite obtener el producto final con rendimientos en el intervalo de entre el 80 y 98%, y de forma inesperada, el rendimiento hipertérmico de la construcción así ensamblada es similar al de las partículas inorgánicas de partida.

5 **[0064]** Las construcciones resultantes son estables en un medio de solución fisiológica, resultando así adecuadas para un uso terapéutico.

10 **[0065]** La posibilidad de obtener dichas construcciones pequeñas, distribuidas de manera uniforme y estable en un medio fisiológico representa una gran ventaja para una posible aplicación terapéutica, porque las partículas pueden difundirse mejor en las zonas del cuerpo que se vayan a tratar, son más difíciles de detectar por el sistema inmune, y por tanto de eliminar, y se incorporan más fácilmente a las células diana (I. Brigger, C. Dubernet, P. Couvreur, *Adv. Del Rev.*, 2002, 54, 631. "Nanoparticles in cancer therapy and diagnosis").

15 **[0066]** Los datos globales de las nanopartículas sintetizadas, las nanopartículas funcionalizadas y las construcciones definidas anteriormente se exponen en la Tabla 1, que se divide de la siguiente manera:

Tablas 1(a) y 1(b): partículas magnéticas;  
 Tabla 1(c): partículas magnéticas funcionalizadas;  
 Tabla 1(d): construcciones con revestimiento polimérico.

20 **[0067]** En la Tabla 2, se expone el tamaño de las partículas resultantes con los procesos de acuerdo con la invención, mientras que el efecto hipertérmico correspondiente se expone en la Tabla 3.

25 **[0068]** Los datos globales de las nanopartículas funcionalizadas se exponen en la Tabla 4, en la que se indican los productos de partida, el tipo de funcionalización y el efecto hipertérmico (expresado como  $\Delta T$ ) del precursor y del producto final en las mismas condiciones de medición.

**[0069]** En el Diagrama 1, es evidente que el efecto hipertérmico de la construcción es siempre similar al del precursor.

30 **[0070]** La estructura cristalina de las muestras se ha identificado por medio de difracción de rayos X (DRX), registrando las reflexiones en el intervalo de 10-70° con un intervalo de barrido de 0,05° (2 $\theta$ ) durante 5 s en un difractor X'pert Pro de Philips (radiación de CuK $\alpha$ ). El tamaño de las cristalitas se ha determinado mediante los picos de difracción usando el método de Scherrer.

35 **[0071]** Las muestras así caracterizadas (partículas no funcionalizadas, partículas funcionalizadas, construcciones finales) se han sometido a pruebas de hipertermia, para lo que las muestras se han dispersado en diversos medios y se ha usado una unidad de radiación de campo magnético oscilante Novastar de 5 W a 5 kW proporcionada por Ameritherm. Las pruebas se han llevado a cabo en condiciones adiabáticas con un campo electromagnético de 170 kHz y con una intensidad del campo magnético de 21 kA/m<sup>2</sup>, usando un crisol de alúmina que tiene una capacidad de 0,30 ml completamente lleno con una dispersión de la muestra en un disolvente adecuado. La concentración de la muestra (expresada como concentración en óxido metálico) en el medio de dispersión está en el intervalo de entre el 0,1% y 3%.

45 **[0072]** La temperatura inicial y final de la dispersión se ha medido mediante una termocámara FLIR E65.

**[0073]** Para ilustrar mejor la invención, se presentan los siguientes ejemplos.

#### Ejemplo 1

50 **[0074]** Preparación de ferrita de cobalto nanométrica de acuerdo con el proceso conocido (proceso en polioles).

Fórmula del producto: NFeCo31

Reactivos usados:

55 **[0075]**

Proporción de Fe:Co = 2:1  
 9,53 g de Co(Ac)<sub>2</sub> · 4H<sub>2</sub>O (Co al 23,7% p/p)  
 60 Co (II) = 2,259 g = 0,038 mol  
 21,42 g de Fe(CH<sub>3</sub>COO)<sub>3</sub> (pasta Sheperd; c. Fe al 20% p/p)  
 Fe (III) = 4,284 g = 0,077 mol  
 269,04 g de DEG

Síntesis:

65 **[0076]** Un matraz de 4 bocas está dotado de un agitador de paletas, un condensador de burbujas provisto de una

válvula para una posible destilación, una sonda y un tapón (cuello de adición). Se colocan los reactivos con el DEG en el matraz de reacción. Se lleva el sistema a la temperatura de 110°C para la etapa de solubilización (tiempo: 1 h). Posteriormente, se eleva la temperatura hasta 180°C y se deja el sistema a reflujo durante 3 horas. El proceso realizado mientras se mezcla conduce a la formación de una suspensión de color negro.

5

Ejemplo 2

**[0077]** Preparación de magnetita nanométrica según el proceso conocido (proceso en polioles).

10 Fórmula del producto: Fe74

Reactivos

**[0078]**

15

Proporción de Fe III:Fe II = 2:1  
 30,32 g de solución de Fe(Ac)<sub>2</sub> (Fe al 7% p/p)  
 Fe (II) = 2,122 g = 0,038 mol  
 21,42 g Fe(CH<sub>3</sub>COO)<sub>3</sub> (pasta Sheperd; c. Fe al 20% p/p)  
 Fe (III) = 4,284 g = 0,077 mol  
 269,04 g de DEG

20

Síntesis:

25 **[0079]** Un matraz de 4 bocas está dotado de un agitador de paletas, un condensador de burbujas provisto de un sistema de dos vías de reflujo y destilación, una sonda y un tapón (cuello de adición). Se colocan los reactivos con el DEG en el matraz de reacción. Se lleva el sistema hasta la temperatura de 120°C para la etapa de estabilización y se mantiene durante una hora a dicha temperatura. Posteriormente, se calienta la mezcla hasta 180°C, manteniendo la etapa de destilación. Una vez alcanzada la temperatura interna de 180°C, se deja el sistema a reflujo durante 3 horas.  
 30 El proceso realizado mientras se mezcla conduce a la formación de una suspensión de color marrón.

Ejemplo 3

35 **[0080]** Preparación de una espinela nanométrica mixta de Fe<sup>III</sup>, Fe<sup>II</sup> y Ni según el proceso conocido (proceso en polioles).

Fórmula del producto: Fe Do Ni 03

**[0081]**

Especificaciones de los reactivos:

Fe(CH <sub>3</sub> COO) <sub>3</sub>	PM = 232,98 g/mol
Fe(CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub>	PM = 173,93 g/mol
Ni(CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub>	PM = 176,78 g/mol
Fe	PM = 55,85 g/mol
Ni	PM = 58,69 g/mol
DEG	PM = 106,12 g/mol

40

Reactivos:

**[0082]**

45 Proporción de Fe<sup>III</sup>:Fe<sup>II</sup>:Ni = 8:3:1  
 22,34 g de Fe(Ac)<sub>3</sub> (pasta Sheperd; c. Fe al 20% p/p)  
 Fe (III) = 4,468 g = 80 mmol  
 23,94 g de solución de Fe(Ac)<sub>2</sub> (7% p/p en Co)  
 Fe (II) = 1,675 g = 30 mmol  
 50 1,77 g de Ni(Ac)<sub>2</sub>  
 Ni = 0,588 g = 10 mmol  
 269,04 g de DEG

Síntesis:

55 **[0083]** Un matraz de 4 bocas está dotado de un agitador de paletas, un condensador de burbujas provisto de un sistema de dos vías de reflujo y destilación, una sonda y un tapón (boca de adición). Se colocan los reactivos con el DEG en el matraz de reacción. Se lleva el sistema a la temperatura de 110°C para la etapa de estabilización y se

mantiene durante 1 hora a dicha temperatura. Posteriormente, se calienta la mezcla hasta 180°C, manteniendo la etapa de destilación. Una vez alcanzada la temperatura interna de 180°C, se deja el sistema a reflujo durante 3 horas. El proceso realizado mientras se mezcla conduce a la formación de una suspensión de color marrón.

5 Ejemplo 4

Preparación de ferrita de cobalto nanométrica mediante el proceso continuo de acuerdo con la presente invención.

Fórmula del producto: NFeCo36

10

Etapa 1 (Fórmula del producto: NFeCo35)

**[0084]**

Especificaciones de los reactivos:

Fe(CH <sub>3</sub> COO) <sub>3</sub>	PM = 232,98 g/mol
Co(CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub> • 4H <sub>2</sub> O	PM = 248,93 g/mol
CoFe <sub>2</sub> O <sub>4</sub> ( <u>NFeCo 31</u> )	PM = 234,62 g/mol
Co	PM = 58,93 g/mol
Fe	PM = 55,85 g/mol
DEG	PM = 106,12 g/mol

15 Reactivos:

**[0085]**

Proporción de Fe:Co = 2:1

20

9,53 g de Co(Ac)<sub>2</sub>• 4H<sub>2</sub>O (Co al 23,7% p/p)

Co (II) = 2,259 g = 0,038 mol

21,42 g de Fe(CH<sub>3</sub>COO)<sub>3</sub> (pasta Sheperd; c. Fe al 20% p/p)

Fe (III) = 4,284 g = 0,077 mol

269,04 g de DEG

25

287 g de NFeCo 31

Síntesis:

30

**[0086]** Un matraz de 4 bocas está dotado de un agitador de paletas, un condensador de burbujas provisto de una válvula para la posible destilación, una sonda y un tapón (boca de adición). Se colocan los reactivos con el DEG en el matraz de reacción. Se lleva el sistema a la temperatura de 110°C para la etapa de solubilización (tiempo: 1 h). Posteriormente, se eleva la temperatura hasta 180°C y se deja el sistema a reflujo durante 3 horas. El proceso realizado mientras se mezcla conduce a la formación de una suspensión de color negro. Se obtienen 570 g del producto.

35

Etapa 2 (Fórmula del producto: NFeCo36)

Especificaciones de los reactivos: como las anteriores

40 Reactivos:

**[0087]**

Proporción de Fe:Co = 2:1

45

19,06 g de Co(Ac)<sub>2</sub>• 4H<sub>2</sub>O (Co al 23,7% p/p)

Co (II) = 4,518 g = 0,076 mol

42,84 g de Fe(CH<sub>3</sub>COO)<sub>3</sub> (pasta Sheperd; c. Fe al 20% p/p)

Fe (III) = 8,568 g = 0,154 mol

538 g de DEG

50

570 g de NFeCo\_35

Síntesis:

55

**[0088]** Un matraz de 4 bocas está dotado de un agitador de paletas, un condensador de burbujas provisto de una válvula para la posible destilación, una sonda y un tapón (boca de adición). Se colocan los reactivos con el DEG en el matraz de reacción. Se lleva el sistema a la temperatura de 110°C para la etapa de solubilización (tiempo: 1 h). Posteriormente, se eleva la temperatura hasta 180°C y se deja el sistema a reflujo durante 3 horas. El proceso

realizado mientras se mezcla conduce a la formación de una suspensión de color negro. Se obtienen 1.105 g del producto.

#### Ejemplo 5

5 **[0089]** Preparación del producto de magnetita nanométrica de fórmula Fe76 con el proceso continuo de acuerdo con la presente invención.

Etapa 1 (Fórmula del producto Fe75)

10

#### **[0090]**

Especificaciones de los reactivos:

Fe(CH<sub>3</sub>COO)<sub>3</sub> PM = 232,98 g/mol

Fe(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub> PM = 248,93 g/mol

Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (Fe74) PM = 231,53 g/mol

Fe PM = 55,85 g/mol

DEG PM = 106,12 g/mol

Reactivos:

15 **[0091]**

Proporción de Fe<sup>III</sup>:Fe<sup>II</sup> = 2:1

30,32 g de solución de Fe(Ac)<sub>2</sub> (Fe al 7% p/p)

Fe (II) = 2,122 g = 0,038 mol

20 21,42 g de Fe(CH<sub>3</sub>COO)<sub>3</sub> (pasta Sheperd; c. Fe al 20% p/p)

Fe (III) = 4,284 g = 0,077 mol

269,04 g de DEG

279 g de Fe74

25 Síntesis:

**[0092]** Un matraz de cuatro bocas está dotado de un agitador de paletas, un condensador de burbujas provisto de un sistema de dos vías de reflujo y destilación, una sonda y un tapón (boca de adición). Se colocan los reactivos con el DEG en el matraz de reacción. Se lleva el sistema a la temperatura de 120°C para la etapa de estabilización y se mantiene durante 1 hora a dicha temperatura. Posteriormente, se calienta la mezcla hasta 180°C manteniendo la etapa de destilación. Una vez alcanzada la temperatura interna de 180°C, se deja el sistema a reflujo durante 3 horas. El proceso realizado mientras se mezcla conduce a la formación de una suspensión de color marrón.

30

Total obtenido: 552 g.

35

Etapa 2 (Fórmula del producto: Fe76)

Especificaciones de los reactivos: como las anteriores

40 Reactivos:

#### **[0093]**

Proporción de Fe (III) : Fe (II) = 2:1

45 60,64 g de solución de Fe(Ac)<sub>2</sub> (Fe al 7% p/p)

Fe (II) = 4,244 g = 0,076 mol

42,84 g de Fe(CH<sub>3</sub>COO)<sub>3</sub> (pasta Sheperd; c. Fe al 20% p/p)

Fe (III) = 8,568 g = 0,154 mol

538,08 g de DEG

50 552 g de Fe75

Síntesis:

**[0094]** Un matraz de 4 bocas está dotado de un agitador de paletas, un condensador de burbujas provisto de un sistema de dos vías de reflujo y destilación, una sonda y un tapón (boca de adición). Se colocan los reactivos con el DEG en el matraz de reacción. Se lleva el sistema a la temperatura de 120°C para la etapa de estabilización y se mantiene durante 1 hora a dicha temperatura. Posteriormente, se calienta la mezcla hasta 180°C manteniendo la etapa de destilación. Una vez alcanzada la temperatura interna de 180°C, se deja el sistema a reflujo durante 3 horas. El proceso realizado mientras se mezcla conduce a la formación de una suspensión de color marrón.

55

Total obtenido: 1113 g.

Ejemplo 6

5 **[0095]** Proceso para la preparación de ferrita de cobalto con el método de las sustituciones semicontinuas de acuerdo con la presente invención.

Fórmula del producto: NFeCoCONT-03B3

10 Etapa 1 (Fórmula del producto: NFeCoCONT-03B1)

**[0096]**

Especificaciones de los reactivos:

Fe(CH <sub>3</sub> COO) <sub>3</sub>	PM = 232,98 g/mol
Co(CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub> • 4H <sub>2</sub> O	PM = 248,93 g/mol
CoFe <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (NFeCo 31)	PM = 234,62 g/mol
Co	PM = 58,93 g/mol
Fe	PM = 55,85 g/mol
DEG	PM = 106,12 g/mol

15 Reactivos:

**[0097]**

20 Proporción de Fe:Co = 2:1  
 9,53 g de Co(Ac)<sub>2</sub> • 4H<sub>2</sub>O (Co al 23,7% p/p)  
 Co (II) = 2,259 g = 0,038 mol  
 21,42 g de Fe(CH<sub>3</sub>COO)<sub>3</sub> (pasta Sheperd; c. Fe al 20% p/p)  
 Fe (III) = 4,284 g = 0,077 mol  
 269,04 g de DEG  
 285 g de NFeCo\_31

Síntesis:

30 **[0098]** Un matraz de 4 bocas de 1 litro está dotado de un agitador de paletas, un condensador de burbujas provisto de una válvula para la posible destilación, una sonda y un tapón (boca de adición). Se colocan el acetato de cobalto y el acetato de hierro con el DEG en el matraz de reacción y se añade NFeCo31 que todavía está caliente de la reacción anterior. Se lleva la temperatura hasta 180°C y se deja el sistema a reflujo durante 3 horas. Se obtienen 575 g del producto.

35 Etapa 2 (Fórmula del producto: NFeCoCONT-03B2)

Especificaciones de los reactivos: como las anteriores

Reactivos:

40 **[0099]**

45 Proporción de Fe:Co = 2:1  
 19,06 g de Co(AC)<sub>2</sub> • 4H<sub>2</sub>O (Co al 23,7% p/p)  
 Co (II) = 4,518 g = 0,076 mol  
 42,84 g de Fe(CH<sub>3</sub>COO)<sub>3</sub> (pasta Sheperd; c. Fe al 20% p/p)  
 Fe (III) = 8,568 g = 0,154 mol  
 538 g de DEG  
 575 g de NFeCoCONT-03B1

50 Síntesis:

55 **[0100]** Un matraz de 4 bocas de 2 litros está dotado de un agitador de paletas, un condensador de burbujas provisto de una válvula para una posible destilación, una sonda y un tapón (boca de adición). Se colocan el acetato de cobalto y el acetato de hierro con el DEG en el matraz de reacción y se añade NfeCoCont\_31B1 que todavía está caliente de la reacción anterior. Se lleva la temperatura hasta 180°C y se deja el sistema a reflujo durante 3 horas. Se han obtenido 1.105 g del producto.

Etapa 3 (Fórmula del producto: NFeCoCONT-03B3)

Especificaciones de los reactivos: como las anteriores

5

Reactivos:

**[0101]**

- 10 Proporción de Fe:Co = 2:1  
 38,12 g de  $\text{Co}(\text{Ac})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (Co al 23,7% p/p)  
 Co (II) = 9,036 g = 0,152 mol  
 85,68 g de  $\text{Fe}(\text{CH}_3\text{COO})_3$  (pasta Sheperd; c. Fe al 20% p/p)  
 Fe (III) = 17,136 g = 0,308 mol  
 15 1076 g de DEG  
 1.105 g de NFeCoCONT-03B2

Síntesis:

- 20 **[0102]** Un matraz de 4 bocas de 5 litros está dotado de un agitador de paletas, un condensador de burbujas provisto de una válvula para una posible destilación, una sonda y un tapón (boca de adición). Se colocan el acetato de cobalto y el acetato de hierro con el DEG en el matraz de reacción, y se añade NFeCoCont\_31B2 que todavía está caliente de la reacción anterior. Se lleva la temperatura hasta 180°C y se deja el sistema a reflujo durante 3 horas. Se han obtenido 2.210 g del producto.

25

Ejemplo 7

**[0103]** Preparación de ferrita de cobalto nanométrica con el proceso de crecimiento de acuerdo con la presente invención.

30

Fórmula del producto: NAMA06 602

**[0104]**

Especificaciones de los reactivos:

$\text{Fe}(\text{CH}_3\text{COO})_3$	PM = 232,98 g/mol
$\text{Co}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	PM = 248,93 g/mol
Co	PM = 58,93 g/mol
Fe	PM = 55,85 g/mol
DEG	PM = 106,12 g/mol

Reactivos:

35

**[0105]**

- 40 Proporción de Fe:Co = 2:1  
 9,53 g de  $\text{Co}(\text{Ac})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (Co al 23,7% p/p)  
 Co (II) = 2,259 g = 0,038 mol  
 21,42 g de  $\text{Fe}(\text{CH}_3\text{COO})_3$  (pasta Sheperd; c. Fe al 20% p/p)  
 Fe (III) = 4,284 g = 0,077 mol  
 269,04 g de DEG

45 Síntesis:

**[0106]** Un matraz de 4 bocas está dotado de un agitador de paletas, un condensador de burbujas provisto de una válvula para una posible destilación, una sonda y un tapón (boca de adición). Se colocan los reactivos con el DEG en el matraz de reacción. Se lleva el sistema a la temperatura de 110°C para la etapa de solubilización (tiempo: 1 h). Posteriormente, se eleva la temperatura hasta 180°C y se deja el sistema a reflujo durante 5 h. El proceso realizado mientras se mezcla conduce a la formación de una suspensión de color negro.

50

Total obtenido: 282 g.

55

Ejemplo 8

**[0107]** Preparación de ferrita de cobalto nanométrica con el proceso de crecimiento de acuerdo con la presente invención.

5

Fórmula del producto: NAMA06 601

**[0108]**

Especificaciones de los reactivos:

Fe(CH <sub>3</sub> COO) <sub>3</sub>	PM = 232,98 g/mol
Co(CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub> • 4H <sub>2</sub> O	PM = 248,93 g/mol
Co	PM = 58,93 g/mol
Fe	PM = 55,85 g/mol
DEG	PM = 106,12 g/mol

10 Reactivos:

**[0109]**

Proporción de Fe:Co = 2:1

15 9,53 g de Co(Ac)<sub>2</sub> • 4H<sub>2</sub>O (Co al 23,7% p/p)

Co (II) = 2,259 g = 0,038 mol

21,42 g de Fe(CH<sub>3</sub>COO)<sub>3</sub> (pasta Sheperd; c. Fe al 20% p/p)

Fe (III) = 4,284 g = 0,077 mol

269,04 g de DEG

20

Síntesis:

**[0110]** Un matraz de 4 bocas está dotado de un agitador de paletas, un condensador de burbujas provisto de una válvula para una posible destilación, una sonda y un tapón (boca de adición). Se colocan los reactivos con el DEG en el matraz de reacción. Se lleva el sistema a la temperatura de 110°C para la etapa de solubilización (tiempo: 1 h). Posteriormente, se eleva la temperatura hasta 180°C y se deja el sistema a reflujo durante 9 h. El proceso realizado mientras se mezcla conduce a la formación de una suspensión de color negro.

25

Total obtenido: 280 g.

30

Ejemplo 9

**[0111]** Preparación de ferrita de cobalto nanométrica con el proceso de crecimiento de acuerdo con la presente invención.

35

Fórmula del producto: NFeCo66

**[0112]**

Especificaciones de los reactivos:

Fe(CH <sub>3</sub> COO) <sub>3</sub>	PM = 232,98 g/mol
Co(CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub> • 4H <sub>2</sub> O	PM = 248,93 g/mol
Co	PM = 58,93 g/mol
Fe	PM = 55,85 g/mol
DEG	PM = 106,12 g/mol

40 Reactivos:

**[0113]**

Proporción de Fe:Co = 2:1

45 9,53 g de Co(Ac)<sub>2</sub> • 4H<sub>2</sub>O (Co al 23,7% p/p)

Co (II) = 2,259 g = 0,038 mol

21,42 g de Fe(CH<sub>3</sub>COO)<sub>3</sub> (pasta Sheperd; c. Fe al 20% p/p)

Fe (III) = 4,284 g = 0,077 mol

269,04 g de DEG

50

Síntesis:

**[0114]** Un matraz de 4 bocas está dotado de un agitador de paletas, un condensador de burbujas provisto de una válvula para una posible destilación, una sonda y un tapón (boca de adición). Se colocan los reactivos con el DEG en el matraz de reacción. Se lleva el sistema a la temperatura de 110°C para la etapa de solubilización (tiempo: 1 h). Posteriormente, se eleva la temperatura hasta 180°C y se deja el sistema a reflujo durante 24 horas. El proceso realizado mientras se mezcla conduce a la formación de una suspensión de color negro.

Total obtenido: 280 g.

#### Ejemplo 10

**[0115]** Proceso para la preparación de ferrita de cobalto con calentamiento de microondas de acuerdo con la presente invención.

Fórmula del producto: NFeCoMW01

#### **[0116]**

Especificaciones de los reactivos:

Fe(CH <sub>3</sub> COO) <sub>3</sub>	PM = 232,98 g/mol
Co(CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub> • 4H <sub>2</sub> O	PM = 248,93 g/mol
Co	PM = 58,93 g/mol
Fe	PM = 55,85 g/mol
DEG	PM = 106,12 g/mol

Reactivos:

#### **[0117]**

Proporción de Fe:Co = 2:1

11,10 g de Co(Ac)<sub>2</sub> • 4H<sub>2</sub>O (Co al 23,7% p/p)

Co (II) = 2,632 g = 0,0447 mol

19,23 g de Fe(CH<sub>3</sub>COO)<sub>3</sub> (polvo Sheperd; c. Fe al 26% p/p)

Fe (III) = 4,998 g = 0,0895 mol

319,67 g de DEG

Síntesis:

**[0118]** Se colocan todos los reactivos en un matraz de una boca de 500 ml que está dotado de un condensador de burbujas. Se coloca el matraz en una cámara de microondas, manteniendo el condensador de burbujas fuera de la misma. Se enciende durante 7 minutos, manteniéndola a reflujo.

#### Ejemplo 11

**[0119]** Proceso para la preparación de ferrita de cobalto con calentamiento por microondas de acuerdo con la presente invención.

Fórmula del producto: NFeCoMW03

#### **[0120]**

Especificaciones de los reactivos:

Fe(CH <sub>3</sub> COO) <sub>3</sub>	PM = 232,98 g/mol
Co(CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub> • 4H <sub>2</sub> O	PM = 248,93 g/mol
Co	PM = 58,93 g/mol
Fe	PM = 55,85 g/mol
DEG	

Reactivos:

#### **[0121]**

Proporción de Fe:Co = 2:1

11,10 g de Co(Ac)<sub>2</sub> • 4H<sub>2</sub>O (Co al 23,7% p/p)

Co (II) = 2,632 g = 0,0447 mol

19,23 g de  $\text{Fe}(\text{CH}_3\text{COO})_3$  (polvo de Sheperd; c. Fe al 26% p/p)  
 Fe (III) = 4,998 g = 0,0895 mol  
 319,67 g de DEG

5 Síntesis:

**[0122]** Se colocan todos los reactivos en un matraz de una boca de 500 ml que está dotado de un condensador de burbujas. Se coloca el matraz en una cámara de microondas, manteniendo el condensador de burbujas fuera de la misma. Se enciende durante 30 minutos, manteniéndola a reflujo.

10

Ejemplo 12

**[0123]** Proceso de preparación de maghemita mediante oxidación acética de acuerdo con la presente invención

15 Fórmula del producto: Fe59.1.1.1

**[0124]**

Especificaciones de los reactivos:

$\text{CH}_3\text{COOH}$	PM = 60,05 g/mol
$\text{Fe}_3\text{O}_4$ (Fe74)	PM = 231,53 g/mol
$\text{NaHCO}_3$	PM = 84,00 g/mol

Reactivos:

20 **[0125]**

40 g de solución de $\text{Fe}_3\text{O}_4$ (Fe74) en DEG al 0,5% p/p en $\text{Fe}_3\text{O}_4$	
200 mg de $\text{Fe}_3\text{O}_4$	0,864 mmol
1,00 g de $\text{CH}_3\text{COOH}$	6,7 mmol
1,2 g de $\text{NaHCO}_3$	14,3 mmol

Síntesis:

25 **[0126]** Se coloca la solución de magnetita en DEG y el ácido acético en un matraz provisto de mezclado con un capilar de burbujeo y un condensador de burbujas. Se calienta todo hasta 80°C y se mantiene a esa temperatura durante 2,5 horas.

30 **[0127]** Al acabar la reacción, se enfría hasta la temperatura ambiente y se añade bicarbonato sódico. Se mantiene mezclándose durante 1 hora y luego se filtra el producto sólido que queda. Se caracteriza la solución transparente de color marrón oscuro mediante espectrometría de Mossbauer para verificar la formación completa de la maghemita. Luego se evapora la solución en un evaporador rotatorio al vacío hasta la concentración deseada.

TABLA 1(a) Síntesis de nanopartículas magnéticas no funcionalizadas

Fórmula	Reactivos (mol)								SÍNTESIS			Ejemplo descrito
	Acetato de Fe (III)	Acetato de Fe (II)	Acetato de Co (II)	Acetato de Ni (II)	Acetato de Zn (II)	Acetato de Mn (II)	Acetato de Cr (III)	Tipo de síntesis	Ciclos	Tiempo*		
Fe Do Co 01	0,04	0,019	0,001						BR	-	-	
Fa Do Cr 01	0,039	0,02					0,001		BR	-	-	
Fe Do Mn 01	0,04	0,019				0,001			BR	-	-	
Fe Do Ni 01	0,04	0,019		0,001					BR	-	-	
Fe Do Ni 03	0,04	0,015		0,005					BR	-	-	3
Fe Do Zn 01	0,04	0,019			0,001				BR	-	-	
Fe74	0,04	0,02							BR	-	-	2
NFeCo31	0,04		0,02						BR	-	-	1
NFeNi03	0,04						0,02		BR	-	-	
NFeCoCONT-04B9	0,04		0,02						CO	9	-	
NFeCoCONT-03B1	0,04		0,02						CO	1	-	6
NFeCoCONT-03B2	0,04		0,02						CO	2	-	6
NFeCoCONT-03B3	0,04	0,02	0,02	0,02					CO	3	-	6
NFeCoMW01	0,04		0,02						MO	-	7	10
NFeCoMW02	0,04		0,02						MO	-	10	
NFeCoMW03	0,04		0,02						MO	-	30	11
NFeCoMW04	0,04		0,02						MO	-	6	
NFeCoMW05	0,04		0,02						MO	-	8	
NFeCoMW06	0,04		0,02						MO		38	
Fe Do Co 02	0,04	0,018	0,002						RI	1	-	
Fe Do Co 03	0,04	0,015	0,005						RI	2	-	
Fe Do Cr 02	0,038	0,02					0,002		RI	1	-	

Fórmula	Reactivos (mol)										SÍNTESIS			Ejemplo descrito
	Acetato de Fe (III)	Acetato de Fe (II)	Acetato de Co (II)	Acetato de Ni (II)	Acetato de Zn (II)	Acetato de Mn (II)	Acetato de Cr (III)	Tipo de síntesis	Ciclos	Tiempo*				
Fe Do Cr 03	0,035	0,02					0,005	RI	2	-				
Fe Do Mn 02	0,04	0,018				0,002		RI	1	-				
Fe Do Mn 03	0,04	0,015				0,005		RI	2	-				
Fe Do Ni 02	0,04	0,018		0,002				RI	1	-				
Fe Do Zn 02	0,04	0,018			0,002			RI	1	-				
Fe Do Zn 03	0,04	0,015			0,005			RI	2	-				
Fe70	0,04	0,02						RI	5	-				
Fe75	0,04	0,02						RI	1	-	5			
Fe76	0,04	0,02						RI	2	-	5			
Fe77	0,04	0,02						RI	3	-				
Fe78	0,04	0,02						RI	4	-				
NFeCo35	0,04		0,02					RI	1	-	4			
NFeCo38	0,04		0,02					RI	2	-	4			
NFeCo38	0,04		0,02					RI	3	-				
NFeCo42	0,04		0,02					RI	4	-				
NFeCo44	0,04		0,02					RI	5	-				
NAMA06	0,04		0,02					ST	-	4				
NAMA06 602	0,04		0,02					ST	-	5	7			
NAMA06 601	0,04		0,02					ST	-	9	8			
NFeCo66	0,04		0,02					ST	-	24	9			
PTTIT 7001: BR	Proceso continuo: RI													
Método de sustituciones semicontinuas: CO	Método de crecimiento: ST													
Método de microondas: MO	* tiempo en minutos (MO) u horas (ST)													

TABLA 1(b) Síntesis indirecta de nanopartículas magnéticas						
Fórmula	Disolvente	Oxidante	t de reacción	Precursor		Ejemplo descrito
Fa59.1.1.1	CH3COOH	02	2,5 h	Fe74		12
Fe59.1.1.2	CH3COOH	02	2,5 h	Fe75		
Fe59.1.1.4	CH3COOH	02	2,5 h	Fe76		
Fe59.1.1.5	CH3COOH	02	2,5 h	Fe77		
Fe59.1.1.3	CH3COOH	02	2,5 h	Fe78		

Ejemplo 13 (comparativo)

5 **[0128]** Funcionalización de una nanopartícula de ferrita de cobalto con ácido palmítico de acuerdo con la presente invención.  
Fórmula del producto: CoFe14

**[0129]**

Especificaciones de los reactivos:

Ácido palmítico	PM = 256,42 g/mol
Et-OH	PM = 4607 g/mol
<i>n</i> -hexano	PM = 86,17 g/mol
CoFe <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (:NFeCoCQNT-03B3)	PM = 234,62 g/mol

10 Reactivos:

**[0130]**

15 20 g de solución de NAMA06 en DEG (Co al 3% p/p Fe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>)  
2,56 mmol  
0,45 g de ácido palmítico  
1,76 mmol  
40 g de Et-OH  
40 g de *n*-hexano

20 Síntesis:

25 **[0131]** Se colocan etanol y ácido palmítico en un matraz de Erlenmeyer agitado magnéticamente. Se calienta despacio mientras se mezcla en una placa calefactora hasta 45-50°C. Luego se sigue mezclando hasta completarse la solubilización del ácido palmítico. Se añade la solución de ferrita de cobalto nanoparticulada. Se fija la temperatura a aproximadamente 40°C. Se deja mezclando durante 1 hora.

30 **[0132]** Se vierte el contenido del matraz de Erlenmeyer en un embudo de decantación y se extrae el hexano. Luego se lava dos veces la fase apolar con 40 ml de una solución acuosa diluida de bicarbonato sódico (0,6 g en 100 ml de agua) y después con 40 ml de agua. Se concentra la fase orgánica obtenida al vacío hasta el volumen deseado.

Ejemplo 14

35 **[0133]** Funcionalización de una nanopartícula de ferrita de cobalto con etil-12-(hidroxiamina)-12-oxodo-decanoato de acuerdo con la presente invención.

Fórmula del producto: CoFe38H

**[0134]**

Especificaciones de los reactivos:

etil-12-(hidroxiamina)-12-oxodo-decanoato	PM = 273,37g/mol
CoFe <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (:NFeCoCONT-03B3)	PM = 234,62 g/mol
Butanol	PM = 74,12
Agua	

40 Reactivos:

**[0135]** 60 g: solución de NFeCoCONT-03B3 en DEG (CoFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> al 3% p/p), 7,67 mmol, 0,90 g de etil-12-(hidroxiamina)-12-oxodo-decanoato, 3,29 mmol, 120 g de butanol.

Síntesis:

- 5 **[0136]** Se colocan 120 g de butanol y 0,60 g de etil-12-(hidroxiamina)-12-oxodo-decanoato en un matraz de 500 ml (la solubilidad se completa en unos cuantos minutos). Se añaden 60 g de una dispersión de nanopartículas de ferrita de cobalto en glicol a esta solución y se deja mezclando durante 2 horas.
- 10 **[0137]** Se lava la muestra con 200 g de agua (formación de una fase doble de butanol/agua-glicol) y se separa de la fase acuosa con un embudo de decantación. Se obtiene el producto sólido eliminando el butanol al vacío y luego volviéndolo a dispersar en acetona.

TABLA 1 (c) Funcionalización de las nanopartículas magnéticas				
Fórmula	Precursor	Funcionalización	SÍNTESIS	Ejemplo descrito
Fe70.AK.1	FE70	Fosfato de 16 C	Véase la solicitud PCT PCT/EP2007/050036	
CoFe14	NFeCoCONT-03B3	Ácido palmítico	Véase la solicitud PCT PCT/EP2007/050036	13
CoFe17	NAMA06	Fosfato de 16 C	Véase la solicitud PCT PCT/EP2007/050036	
CoFe170L	NAMA06	Ácido oleico	Véase la solicitud PCT PCT/EP2007/050036	
CoFe25	NAMA06	Hidroxiamin. de 12 C-OH	Véase la solicitud PCT PCT/EP2007/050036	
CoFe31	NAMA06	NHOHCOC12-NH2	Véase la solicitud PCT PCT/EP2007/050036	
CoFe38	NFeCoCONT-03B1	NHOHCOC12-COOR	Véase la solicitud PCT PCT/EP2007/050036	
CoFe38H	NFeCoCONT-03B3	NHOHCOC12-COOR	Véase la solicitud PCT PCT/EP2007/050036	14
CoFe8H	NFeCocont-04B9	Hidroxiamin. de 16 C	Véase la solicitud PCT PCT/EP2007/050036	
CoFe42ANF	NFeCo42	Fosfato de 16 C	Véase la solicitud PCT PCT/EP2007/050036	

15 Ejemplo 15

**[0138]** Preparación de una construcción compuesta de: ferrita de cobalto nanométrica, PLGA y albúmina de acuerdo con la presente invención.

20 Fórmula del producto: NBR1

Reactivos:	Cantidad	Peso molecular
Agua UP	1.000 ml	18 d = 1,00 g/cm <sup>3</sup>
Acetona	25 ml	58,08 d = 0,79 g/cm <sup>3</sup>
PLGA 75/25	0,05 g	
CoFe38H	0,02 g	
Fracción V de ASB	1 g	

Síntesis:

- 25 **[0139]** Se preparan previamente una solución de PLGA en acetona (0,05 gramos en 25 ml de acetona) y una solución de ASB en agua ultrapura (1 gramo de ASB en 1.000 ml de agua). Se añaden 0,4 ml de una suspensión de CoFe38H al 5% en acetona (p/v) a la solución de PLGA.

**[0140]** Se proporciona una bomba peristáltica doble para añadir de manera continua la solución de acetona (que contiene PLGA y CoFe38H) en un flujo de agua que contiene ASB (proporción en volumen de acetona/agua = 1/40). Los tubos de inmersión correspondientes sacan la solución directamente de los reservorios que contienen las dos soluciones.

**[0141]** Se fija la proporción de bombeo de las dos bombas peristálticas en 1/40, de manera que las dos soluciones se consumen al mismo tiempo. Se recoge el producto de la mezcla final en un cilindro graduado. Se fija la velocidad de bombeo para que la mezcla de las soluciones tenga lugar en 10 minutos.

**[0142]** Se trata la solución final resultante al vacío para eliminar completamente la acetona. Se concentra la solución final resultante a un alto vacío a una T < 45°C o mediante ultrafiltración hasta que se obtiene la concentración deseada.

Caracterización del tamaño mediante DDL:

**[0143]**

Muestra	Disolvente	IPD	Diámetro medio	Atenuación
NBR1	Solución acuosa	0,16	190	7-380

Ejemplo 16

**[0144]** Preparación de una construcción que comprende: ferrita de cobalto nanométrica, Paclitaxel, PLGA y albúmina de acuerdo con la presente invención.

Fórmula del producto: NBR1 F1

**[0145]**

Reactivos:	Cantidad	Peso molecular
Agua UP	956 ml	18 d = 1,00 g/cm <sup>3</sup>
Acetona	104 ml	58,08 d = 0,79 g/cm <sup>3</sup>
PLGA 75/25	0,5 g	
CoFe38H	0,2 g	
Fracción V de ASB	1 g	
Paclitaxel	10 mg	853,91

Síntesis:

**[0146]** Se preparan previamente una solución de PLGA en acetona (0,5 gramos en 100 ml de acetona) y una solución de ASB en agua ultrapura (1 gramo de ASB en 800 ml de agua). Se añaden 10 mg de Paclitaxel y 4 ml de una suspensión de CoFe38H al 5% en acetona (p/v) a la solución de PLGA en acetona.

**[0147]** Se proporciona una bomba peristáltica doble para añadir de manera continua la solución de acetona (que contiene PLGA, CoFe38H y Paclitaxel) en un flujo de agua que contiene ASB (proporción en volumen de acetona/agua = 1/8). Los tubos de inmersión correspondientes sacan la solución directamente de los reservorios que contienen las dos soluciones. Se fija la proporción de bombeo de las dos bombas peristálticas en 1/8, de manera que las dos soluciones se consumen al mismo tiempo. Se recoge el producto de la mezcla final en un cilindro graduado. Se fija la velocidad de bombeo para que la mezcla de las soluciones tenga lugar en 10 minutos.

**[0148]** Se trata la solución final resultante al vacío para eliminar completamente la acetona.

**[0149]** Se concentra la solución final resultante a un alto vacío a una T < 45°C o mediante ultrafiltración hasta que se obtiene la concentración deseada.

Ejemplo 17

**[0150]** Preparación de una construcción que comprende: ferrita de cobalto nanométrica, 9-nitro-camptotecina, PLGA y albúmina de acuerdo con la presente invención.

Fórmula del producto: NBR1 F2

**[0151]**

Reactivos:	Cantidad	Peso molecular
Agua UP	1.356 ml	18 d = 1,00 g/cm <sup>3</sup>

## ES 2 400 696 T3

Acetona	104 ml	58,08 d = 0,79 g/cm <sup>3</sup>
PLGA 75/25	0,5 g	
CoFe38H	0,2 g	
Fracción V de ASB	1 g	
NaCl	14,4 g	58,44
9-nitro-camptotecina	25 mg	
Glutaraldehído	1,56 mg	100,1

Síntesis:

5 **[0152]** Se preparan previamente una solución de PLGA en acetona (0,5 gramos en 100 ml de acetona) y una solución de ASB en agua ultrapura (1 gramo de ASB en 800 ml de agua). Se añaden 25 mg de 9-nitro-camptotecina y 4 ml de una suspensión de CoFe38H al 5% en acetona (p/v) a la solución de PLGA en acetona.

10 **[0153]** Se proporciona una bomba peristáltica doble para añadir de manera continua la solución de acetona (que contiene PLGA, CoFe38H y 9-nitro-camptotecina) en un flujo de agua que contiene ASB (proporción en volumen de acetona/agua = 1/8). Los tubos de inmersión correspondientes sacan la solución directamente de los reservorios que contienen las dos soluciones. Se fija la proporción de bombeo de las dos bombas peristálticas en 1/8, de manera que las dos soluciones se consumen al mismo tiempo. Se recoge el producto de la mezcla final en un cilindro graduado en el que ya hay 400 ml de agua que contienen NaCl al 3,6%. Se fija la velocidad de bombeo para que la mezcla de las soluciones tenga lugar en 10 minutos.

15 **[0154]** Se trata la solución final resultante al vacío para eliminar completamente la acetona.

20 **[0155]** Posteriormente, se añaden 156 ml de una solución acuosa de glutaraldehído (conc. 10 mg/l de glutaraldehído) y se deja reposar durante 10 h.

25 **[0156]** Se concentra la solución final resultante a un alto vacío a una T < 45°C o mediante ultrafiltración hasta que se obtiene la concentración deseada.

30 Ejemplo 18 (comparativo)

35 **[0157]** Preparación de una construcción que comprende ferrita de cobalto nanométrica y un polímero de bloques de acuerdo con la presente invención.

Fórmula del producto: NBR2

40 **[0158]**

Reactivos:	Cantidad	Peso molecular
Agua UP	400 ml	18 d = 1,00 g/cm <sup>3</sup>
Acetona	200 g	58,08 d = 0,79 g/cm <sup>3</sup>
CoFe38H	1 g	
Pluronic F-68	5,6 g	

Síntesis:

45 **[0159]** Se prepara previamente una solución de CoFe38H en acetona (1 gramo en 200 ml de acetona).

**[0160]** Se proporciona una bomba peristáltica doble para añadir de manera continua la solución de acetona (que contiene CoFe38H) en un flujo de agua que contiene Pluronic F-68 (proporción en volumen de acetona/agua = 1/2). Los tubos de inmersión correspondientes sacan la solución directamente de los reservorios que contienen las dos soluciones. Se fija la proporción de bombeo de las dos bombas peristálticas en 1/2, de manera que las dos soluciones se consumen al mismo tiempo. Se fija la velocidad de bombeo para que la mezcla de las soluciones tenga lugar en 10 minutos.

**[0161]** Se trata la solución final resultante al vacío para eliminar completamente la acetona.

Caracterización del tamaño mediante DDL:

**[0162]**

Muestra	Disolvente	IPD	Diámetro medio	Atenuación
NBR2	Solución fisiológica	0,15	66	7-240

5 **[0163]** La DDL confirma la estabilidad de las nanopartículas en solución acuosa y en solución fisiológica.

**[0164]** El análisis de imágenes en bruto muestra muchos núcleos oscuros diferenciados de aproximadamente 17-45 nm en el caso de STEM, las separaciones son claras y equivalen, como media, a aproximadamente 5-15 nm (capa de tensioactivo).

10 Ejemplo 19

**[0165]** Preparación de una construcción que comprende: ferrita de cobalto nanométrica, dicloruro de *cis*-diaminoplatino (II), PLGA y albúmina de acuerdo con la presente invención.

15 Fórmula del producto: NBR1F3

**[0166]**

Reactivos:	Cantidad	Peso molecular
Agua UP	1.356 ml	18 d = 1,00 g/cm <sup>3</sup>
Acetona	104 ml	58,08 d = 0,79 g/cm <sup>3</sup>
PLGA 75/25	0,5 g	
CoFe38H	0,2 g	
Fracción V de ASB	1 g	
NaCl	14,4 g	58,44
Dicloruro de <i>cis</i> -diaminoplatino (II)	100 mg	300,1

Síntesis:

20 **[0167]**

Se preparan previamente

25 una solución de PLGA en acetona (0,5 gramos en 100 ml de acetona);  
una solución de ASB en agua ultrapura (1 gramo de ASB en 800 ml de agua);  
una solución de NaCl en agua ultrapura (14,4 g de NaCl en 400 ml de agua).

30 **[0168]** Se añaden 4 ml de una suspensión de CoFe38H al 5% en acetona (p/v) a la solución de PLGA en acetona, mientras se disuelven 100 mg de dicloruro de *cis*-diaminoplatino (II) en la solución acuosa de albúmina.

35 **[0169]** Se proporciona una bomba peristáltica doble para añadir de manera continua la solución de acetona (que contiene PLGA y CoFe38H) en un flujo de agua que contiene ASB y el fármaco (proporción en volumen de acetona/agua = 1/8). Los tubos de inmersión correspondientes sacan la solución directamente de los reservorios que contienen las dos soluciones.

40 **[0170]** Se fija la proporción de bombeo de las dos bombas peristálticas en 1/8, de manera que las dos soluciones se consumen al mismo tiempo. Se recoge el producto de la mezcla final en un cilindro graduado en el que ya hay 400 ml de agua que contienen NaCl al 3,6%. Se fija la velocidad de bombeo para que la mezcla de las soluciones tenga lugar en 10 minutos.

**[0171]** Se concentra la solución final resultante a un alto vacío a una T < 45°C o mediante ultrafiltración hasta que se obtiene la concentración deseada.

45 Ejemplo 20

**[0172]** Preparación de una construcción que comprende ferrita de cobalto nanométrica, Paclitaxel y un polímero de bloques.

50 Fórmula del producto: NBR2F1

**[0173]**

Reactivos:	Cantidad	Peso molecular
Agua	80 ml	18 d = 1,00 g/cm <sup>3</sup>
Acetona	40 g	58,08 d = 0,79 g/cm <sup>3</sup>
CoFe38H	0,2 g	
Pluronic F-68	1,12 g	
Paclitaxel	10 mg	853,9

Síntesis:

5 **[0174]** Se preparan previamente una solución de CoFe38H en acetona (0,2 gramos en 40 ml de acetona) y se solubilizan 10 mg de Paclitaxel en la mezcla.

10 **[0175]** Se proporciona una bomba peristáltica doble para añadir de manera continua la solución de acetona (que contiene CoFe38H y el fármaco) en un flujo de agua que contiene Pluronic F-68 (proporción en volumen de acetona/agua = 1/2). Los tubos de inmersión correspondientes sacan la solución directamente de los reservorios que contienen las dos soluciones. Se fija la proporción de bombeo de las dos bombas peristálticas en 1/2, de manera que las dos soluciones se consumen al mismo tiempo. Se fija la velocidad de bombeo para que la mezcla de las soluciones tenga lugar en 6 minutos.

15 **[0176]** Se trata la solución final resultante al vacío para eliminar completamente la acetona.

Caracterización del tamaño mediante DDL:

**[0177]**

Muestra	Disolvente	IPD	Diámetro medio	Atenuación
NBR2F1	Solución fisiológica	0,12	52	7-310

20 **[0178]** La DDL confirma la estabilidad de las nanopartículas en solución acuosa y en solución fisiológica.

Ejemplo 21 (comparativo)

25 **[0179]** Preparación de una construcción que comprende magnetita nanométrica y un polímero de poliaminoamida hidrosoluble (BAC-EDDA) de fórmula (A) de acuerdo con la presente invención.

Fórmula del producto: NBR4

30 **[0180]**

Reactivos:	Cantidad	Peso molecular
Agua	200 ml	18 d = 1,00 g/cm <sup>3</sup>
Dietilenglicol	40 g	106,1 d = 1,12 g/cm <sup>3</sup>
Fe77	0,2 g	
Polímero de BAC-EDDA	1-12 g	

Polímero furtivo hidrosoluble basado en ácido etilendiaminodiacético.

Síntesis:

35 **[0181]**

Se preparan previamente

40 una solución de magnetita en dietilenglicol (0,2 gramos en 40 ml de disolvente);  
una solución de polímero de BAC-EDDA en agua (1,12 gramos en 200 ml de disolvente).

45 **[0182]** Se proporciona una bomba peristáltica doble para añadir de manera continua la solución orgánica (que contiene magnetita) en un flujo de agua que contiene polímero BAC-EDDA (proporción en volumen de dietilenglicol/agua = 1/5). Los tubos de inmersión correspondientes sacan la solución directamente de los reservorios que contienen las dos soluciones. Se fija la proporción de bombeo de las dos bombas peristálticas en 1/5, de manera que las dos soluciones se consumen al mismo tiempo. Se fija la velocidad de bombeo para que la mezcla de las soluciones tenga lugar en 12 minutos.

**[0183]** Se somete a diálisis la solución final resultante con agua ultrapura para eliminar la mayor parte del disolvente orgánico y obtener una solución que contiene como máximo un 0,1% de dietilenglicol.

Caracterización del tamaño mediante DDL:

5

**[0184]**

Muestra	Disolvente	IPD	Diámetro medio	Atenuación
NBR4	Solución fisiológica	0,19	41	7-340

**[0185]** La DDL confirma la estabilidad de las nanopartículas en solución acuosa y en solución fisiológica.

10

Ejemplo 22 (comparativo)

**[0186]** Preparación de una construcción que comprende magnetita nanométrica, un polímero hidrosoluble (BAC-EDDA) y dicloruro de *cis*-diaminoplatino (II) de acuerdo con la presente invención.

15

Fórmula del producto: NBR4F1

**[0187]**

Reactivos:	Cantidad	Peso molecular
Agua	200 ml	18 d= 1,00 g/cm <sup>3</sup>
Dietilenglicol	40 g	106,1 d = 1,12 g/cm <sup>3</sup>
Fe77	0,2 g	
Polímero de BAC-EDDA	1,12 g	
Dicloruro de <i>cis</i> -diaminoplatino (II)	100 mg	300,1

20

• Polímero furtivo hidrosoluble basado en ácido etilendiaminodiacético.

Síntesis:

**[0188]**

25

Se preparan previamente

una solución de magnetita en dietilenglicol (0,2 gramos en 40 ml de disolvente);  
una solución de polímero de BAC-EDDA en agua (1,12 gramos en 200 ml de disolvente) en la que hay 100 mg de dicloruro de *cis*-diaminoplatino (II).

30

**[0189]** Se proporciona una bomba peristáltica doble para añadir de manera continua la solución orgánica (que contiene magnetita) en un flujo de agua que contiene polímero BAC-EDDA y el dicloruro de *cis*-diaminoplatino (II) (proporción en volumen de dietilenglicol/agua = 1/5). Los tubos de inmersión correspondientes sacan la solución directamente de los reservorios que contienen las dos soluciones. Se fija la proporción de bombeo de las dos bombas peristálticas en 1/5, de manera que las dos soluciones se consumen al mismo tiempo. Se fija la velocidad de bombeo para que la mezcla de las soluciones tenga lugar en 8 minutos.

35

**[0190]** Se somete a diálisis la solución final resultante con agua ultrapura para eliminar la mayor parte del disolvente orgánico y obtener una solución que contiene como máximo un 0,1% de dietilenglicol.

40

Caracterización del tamaño mediante DDL:

**[0191]**

45

Muestra	Disolvente	IPD	Diámetro medio	Atenuación
NBR3F1	Solución fisiológica	0,14	52	7-320

**[0192]** La DDL confirma la estabilidad de las nanopartículas en solución acuosa y en solución fisiológica.

Ejemplo 23 (comparativo)

50

**[0193]** Preparación de una construcción que comprende ferrita de cobalto nanométrica, PLGA y un polímero de bloques de acuerdo con la presente invención.

Fórmula del producto: NBR32

**[0194]**

Reactivos:	Cantidad	Peso molecular
Agua UP	800 ml	18 d= 1,00 g/cm <sup>3</sup>
Acetona	20 g	58,08 d = 0,79 g/cm <sup>3</sup>
CoFe38H	0,02 g	
PLGA	0,05 g	
Pluronic F-68	0,8 g	

5 Síntesis:

**[0195]** Se preparan previamente una solución de PLGA en acetona (0,05 gramos en 20 ml de acetona) y una solución de Pluronic F-68 en agua ultrapura (0,8 gramos de PLURONIC F-68 en 800 ml de agua). Se añaden 0,4 ml de una suspensión de CoFe38H al 5% en acetona (p/v) a la solución de PLGA.

10 **[0196]** Se proporciona una bomba peristáltica doble para añadir de manera continua la solución de acetona (que contiene PLGA y CoFe38H) en un flujo de agua que contiene polímero PLURONIC F-68 (proporción en volumen de acetona/agua = 1/40). Los tubos de inmersión correspondientes sacan la solución directamente de los reservorios que contienen las dos soluciones.

15 **[0197]** Se fija la proporción de bombeo de las dos bombas peristálticas en 1/40, de manera que las dos soluciones se consumen al mismo tiempo. Se recoge el producto de la mezcla final en un cilindro graduado. Se fija la velocidad de bombeo para que la mezcla de las soluciones tenga lugar en 10 minutos.

20 **[0198]** Se trata la solución final resultante al vacío para eliminar completamente la acetona. Se concentra la solución final resultante a un alto vacío a una T < 45°C o mediante ultrafiltración hasta que se obtiene la concentración deseada.

Ejemplo 24 (comparativo)

25 **[0199]** Preparación de una construcción que comprende ferrita de cobalto nanométrica, PLGA y un polímero de bloques de acuerdo con la presente invención.

Fórmula del producto: NBR5

30 **[0200]**

Reactivos:	Cantidad	Peso molecular
Agua UP	800 ml	18 d = 1,00 g/cm <sup>3</sup>
Etanol	20 g	
CoFe38H	0,02 g	
Colesterol	0,05 g	
Pluronic F-68	0,8 g	

Síntesis:

35 **[0201]** Se preparan previamente una solución de colesterol en etanol (0,05 gramos en 20 ml de acetona) y una solución de Pluronic F-68 en agua ultrapura (0,8 gramos de PLURONIC F-68 en 800 ml de agua). Se añaden 0,4 ml de una suspensión de CoFe38H al 5% en acetona (p/v) a la solución de colesterol.

40 **[0202]** Se proporciona una bomba peristáltica doble para añadir de manera continua la solución de acetona (que contiene colesterol y CoFe38H) en un flujo de agua que contiene polímero PLURONIC F-68 (proporción en volumen de acetona/agua = 1/40). Los tubos de inmersión correspondientes sacan la solución directamente de los reservorios que contienen las dos soluciones.

45 **[0203]** Se fija la proporción de bombeo de las dos bombas peristálticas en 1/40, de manera que las dos soluciones se consumen al mismo tiempo. Se recoge el producto de la mezcla final en un cilindro graduado. Se fija la velocidad de bombeo para que la mezcla de las soluciones tenga lugar en 10 minutos.

50 **[0204]** Se trata la solución final resultante al vacío para eliminar completamente la acetona. Se concentra la solución final resultante a un alto vacío a una T < 45°C o mediante ultrafiltración hasta que se obtiene la concentración deseada. Además, para finalizar, de aquí en adelante se presenta el ejemplo de preparación de algunos polímeros útiles para la invención según lo citado anteriormente.

Fórmula	Precursor	Cubierta del óxido metálico	Polímero	Agente tensioactivo	Fármaco	Ejemplo descrito	
NBR1	CoFe38H	NHOHCOC12-COOR	PLGA	ASB	ninguno	15	
NBR2	CoFe38H	NHOHCOC12-COOR	Pluronic	ninguno	ninguno	18	*
NBR3	Fe77	ninguna	Polímero de BAC-EDDA	ninguno	ninguno	21	*
NBRF1	CoFe38H	NHOHCOC12-COOR	PLGA	ASB	Paclitaxel	16	
NBRF2	CoFe38N	NHOHCOC12-COOR	PLGA	ASB	9-nitro-camptotecina	17	
NBRF3	CoFe38H	NHOHCOC12-COOR	PLGA	ASB	Dicloruro de <i>cis</i> -diaminoplatino (II)	19	
NBRF4	CoFe38H	NHOHCOC12-COOR	Pluronic	ninguno	Paclitaxel	20	*
NBRF5	Fe77	ninguna	Polímero de BAC-EDDA	ninguno	Dicloruro de <i>cis</i> -diaminoplatino (II)	22	*

\*Ejemplos comparativos

Tabla 2 (Tamaño de partícula)

Fórmula	Óxido	Síntesis	Tamaño de partícula (nm)	IPD
Fe59.1.1.1	Maghemita	OX	5,73	0,25
Fe59.1.1.2	Maghemita	OX	7,53	0,13
Fe59.1.1.3	Maghemita	OX	19,2	0,18
Fe59.1.1.4	Maghemita	OX	9,72	0,21
Fe59.1.1.5	Maghemita	OX	14,1	0,19
Fe Do Co 01	Magnetita (d Co)	BR	38,6	0,21
Fe Do Cr 01	Magnetita (d Cr)	BR	40	0,19
Fe Do Mn 01	Magnetita (d Mn)	BR	39,8	0,14
Fe Do Ni 01	Magnetita (d Ni)	BR	36,9	0,22
Fe Do Ni 03	Magnetita (d Ni)	BR	40	0,18
Fe Do Zn 01	Magnetita (d Zn)	BR	43,2	0,18,
Fe 74	Magnetita	BR	40,3	0,22
NFeCo31	Ferrita de cobalto	BR	7,46	0,18
NFeNi03	Ferrita de níquel	BR	9,7	0,25
NFeCoCONT-03B1	Ferrita de cobalto	CO	9,2	0,18
NFeCoCONT-03B2	Ferrita de cobalto	CO	11,5	0,16
NFeCoCONT-03B3	Ferrita de cobalto	CO	14,63	0,13
NFeCoCONT-04B9	Ferrita de cobalto	CO	36	0,14
NFeCoMW01	Ferrita de cobalto	MO	90	0,21
NFeCoMW02	Ferrita de cobalto	MO	100	0,18

ES 2 400 696 T3

Fórmula	Óxido	Síntesis	Tamaño de partícula (nm)	IPD
NFeCoMW03	Ferrita de cobalto	MO	28	0,43
NFeCoMW04	Ferrita de cobalto	MO	87	0,22
NFeCoMW05	Ferrita de cobalto	MO	101	0,27
NFeCoMW06	Ferrita de cobalto	MO	80	0,19
Fe Do Co 02	Magnetita (d Co)	RI	41,2	0,18
Fe Do Co 03	Magnetita (d Co)	RI	40,6	0,23
Fe Do Cr 02	Magnetita (d Cr)	RI	40,9	0,26
Fe Do Cr 03	Magnetita (d Cr)	RI	41,2	0,19
Fe Do Mn 02	Magnetita (d Mn)	RI	42,6	0,16
Fe Do Mn 03	Magnetita (d Mn)	RI	41,1	0,16
Fe Do Ni 02	Magnetita (d Ni)	RI	39,6	0,19
Fe Do Zn 02	Magnetita (d Zn)	RI	42,6	0,23
Fe Do Zn 03	Magnetita (d Zn)	RI	43,2	0,2
Fe70	Magnetita	RI	68,8	0,13
Fe75	Magnetita	RI	32,7	0,2
Fe76	Magnetita	RI	37,8	0,19
Fe77	Magnetita	RI	43,8	0,16
Fe78	Magnetita	RI	57,8	0,23
NFeCo35	Ferrita de cobalto	RI	9,09	0,13
NFeCo36	Ferrita de cobalto	RI	11,2	0,2
NFeCo38	Ferrita de cobalto	RI	13,36	0,09
NFeCo42	Ferrita de cobalto	RI	16	0,11
NFeCo44	Ferrita de cobalto	RI	22	0,06
NAMA06	Ferrita de cobalto	ST	16	0,19
NAMA06 602	Ferrita de cobalto	ST	18,94	0,13
NAMA06 601	Ferrita de cobalto	ST	33	0,16
NFeCo66	Ferrita de cobalto	ST	137,87	0,18

**Tabla 3 (Efecto hipotérmico de las nanopartículas no funcionalizadas)**

Fórmula	Óxido	Síntesis	Tamaño de partícula (nm)	Efecto hipotérmico (°C)
Fe59.1.1.1	Maghemita	OX	5,73	0,3
Fe59.1.1.2	Maghemita	OX	7,53	3,6
Fe59.1.1.3	Maghemita	OX	19,2	5,8
Fe59.1.1.4	Maghemita	OX	9,72	3,7
Fe59.1.1.5	Maghemita	OX	14,1	4,6
Fe Do Co 01	Magnetita (d Co)	BR	38,6	1,8
Fe Do Cr 01	Magnetita (d Cr)	BR	40	2
Fe Do Mn 01	Magnetita (d Mn)	BR	39,8	1,3
Fe Do Ni 01	Magnetita (d Ni)	BR	36,9	1,6

ES 2 400 696 T3

Fórmula	Óxido	Síntesis	Tamaño de partícula (nm)	Efecto hipotérmico (°C)
Fe Do Ni 03	Magnetita (d Ni)	BR	40	0,9
Fe Do Zn 01	Magnetita (d Zn)	BR	43,2	1,4
Fe 74	Magnetita	BR	40,3	7
NFeCo31	Ferrita de cobalto	BR	7,46	2,2
NFeNi03	Ferrita de níquel	BR	9,7	0,2
NFeCoCONT-03B1	Ferrita de cobalto	CO	9,2	5,3
NFeCoCONT-03B2	Ferrita de cobalto	CO	11,5	13,1
NFeCoCONT-03B3	Ferrita de cobalto	CO	14,63	30,2
NFeCoCONT-04B9	Ferrita de cobalto	CO	36	41,4
NFeCoMW01	Ferrita de cobalto	MO	90	7,7
NFeCoMW02	Ferrita de cobalto	MO	100	8,1
NFeCoMW03	Ferrita de cobalto	MO	28	1,2
NFeCoMW04	Ferrita de cobalto	MO	87	3,9
NFeCoMW05	Ferrita de cobalto	MO	101	7,9
NFeCoMW06	Ferrita de cobalto	MO	80	3,7
Fe Do Co 02	Magnetita (d Co)	RI	41,2	1,6
Fe Do Co 03	Magnetita (d Co)	RI	40,6	1,9
Fe Do Cr 02	Magnetita (d Cr)	RI	40,9	1,8
Fe Do Cr 03	Magnetita (d Cr)	RI	41,2	2,3
Fe Do Mn 02	Magnetita (d Mn)	RI	42,6	0,9
Fe Do Mn 03	Magnetita (d Mn)	RI	41,1	1,1
Fe Do Ni 02	Magnetita (d Ni)	RI	39,6	2,1
Fe Do Zn 02	Magnetita (d Zn)	RI	42,6	2,1
Fe Do Zn 03	Magnetita (d Zn)	RI	43,2	2
Fe70	Magnetita	RI	68,8	3,1
Fe75	Magnetita	RI	32,7	4,5
Fe76	Magnetita	RI	37,8	12,2
Fe77	Magnetita	RI	43,8	10,1
Fe78	Magnetita	RI	57,8	14,5
NFeCo35	Ferrita de cobalto	RI	9,09	4,3
NFeCo36	Ferrita de cobalto	RI	11,2	11,2
NFeCo38	Ferrita de cobalto	RI	13,36	21,8
NFeCo42	Ferrita de cobalto	RI	16	49,6
NFeCo44	Ferrita de cobalto	RI	22	64,1
NAMA06	Ferrita de cobalto	ST	16	9,3
NAMA06 602	Ferrita de cobalto	ST	18,94	13,3
NAMA06 601	Ferrita de cobalto	ST	33	20
NFeCo66	Ferrita de cobalto	ST	137,87	1

Tabla 4 (Efecto hipotérmico de las partículas y de las construcciones funcionalizadas)

Fórmula del producto	Precursor	Óxido	Funcionalización de las partículas	Polímero	Agente tensoactivo	Fármaco	Medio de dispersión	Conc. en óxido metálico (%)	Hipertermia del precursor (normalizada al 1%)	Hipertermia del producto (normalizada al 1%)
CoFe14	NFeCoCONT-03B3	Ferrita de cobalto	Ácido palmítico	ninguno	ninguno	ninguno	hexano	0,5	10,07	12,80
CoFe17	NAMA06	Ferrita de cobalto	Fosfato de 16 C	ninguno	ninguno	ninguno	hexano	1,5	3,10	4,93
CoFe17	NAMA06	Ferrita de cobalto	Fosfato de 16 C	ninguno	ninguno	ninguno	parafina	1,5	3,10	3,47
CoFe17OL	NAMA06	Ferrita de cobalto	Ácido oleico	ninguno	ninguno	ninguno	hexano	0,5	3,10	4,60
CoFe25	NAMA06	Ferrita de cobalto	Hidroxiam. de 12 C-OH	ninguno	ninguno	ninguno	parafina	1,5	3,10	3,13
CoFe31	NAMA06	Ferrita de cobalto	NHOHCOC12-NH2	ninguno	ninguno	ninguno	agua	0,5	3,10	1,00
CoFe31	NAMA06	Ferrita de cobalto	NHOHCOC12-NH2	ninguno	ninguno	ninguno	DEG	1,5	3,10	2,80
CoFe38	NFeCoCONT-03B1	Ferrita de cobalto	NHOHCOC12-COOR	ninguno	ninguno	ninguno	butanol	1,5	1,77	1,33
CoFe38H	NFeCoCONT-03B3	Ferrita de cobalto	NHOHCOC12-COOR	ninguno	ninguno	ninguno	acetona	3	10,07	11,07
CoFe38H	NFeCoCONT-03B3	Ferrita de cobalto	NHOHCOC12-COOR	ninguno	ninguno	ninguno	DEG	3	10,07	10,47
CoFe42ANF	NFeCo42	Ferrita de cobalto	Fosfato de 16 C	ninguno	ninguno	ninguno	hexano	1	16,53	35,20
CoFe42ANF	NFeCo42	Ferrita de cobalto	Fosfato de 16 C	ninguno	ninguno	ninguno	parafina	1	16,53	21,80
CoFe8H	NFeCoCONT-04B9	Ferrita de cobalto	Hidroxiamin. de 16 C	ninguno	ninguno	ninguno	CHCl <sub>3</sub>	0,5	13,80	25,20
Fe70.AK.1	Fe70	Magnetita	Fosfato de 16 C	ninguno	ninguno	ninguno	hexano	1,5	1,03	2,07
Fe70.AK.1	Fe70	Magnetita	Fosfato de 16 C	ninguno	ninguno	ninguno	parafina	1,5	1,03	0,20

Fórmula del producto	Precursor	Óxido	Funcionalización de las partículas	Polímero	Agente tensioactivo	Fármaco	Medio de dispersión	Conc. en óxido metálico (%)	Hipertermia del precursor (normalizada al 1%)	Hipertermia del producto (normalizada al 1%)
NBR1	CoFe38H	Ferrita de cobalto	NHOHCOC12-COOR	PLGA	ASB	ninguno	Agua	0,20	10,47	10,00
NBR2	CoFe38H	Ferrita de cobalto	NHOHCOC12-COOR	Pluronic	ninguno	ninguno	Agua	0,35	10,47	10,00
NOR3	Fe77	Magnetita	ninguna	Polímero de BAC-EDDA	ninguno	ninguno	Agua	0,51	5,05	4,51
NBRF1	CoFe38H	Ferrita de cobalto	NHOHCOC12-COOR	PLGA	ASB	Paclitaxel	Agua	0,20	10,47	9,50
NBRF2	CoFe38H	Ferrita de cobalto	NHOHCOC12-COOR	PLGA	ASB	9-nitro-campotecina	Agua	0,26	10,47	9,23
NBRF3	CoFe38H	Ferrita de cobalto	NHOHCOC12-COOR	PLGA	ASB	Dicloruro de cis-diamino-platino (II)	Agua	0,52	10,47	10,00
NBRF4	CoFe38H	Ferrita de cobalto	NHOHCOC12-COOR	Pluronic	ninguno	Paclitaxel	Agua	0,31	10,47	10,00
NBRF5	Fe77	Magnetita	ninguna	Polímero de BAC-EDDA	ninguno	Dicloruro de cis-diamino-platino (II)	Agua	0,36	5,05	3,89

\* Ejemplos comparativos

**[0205]** Todas las mediciones se han llevado a cabo con una irradiación a 170 KHz y con un campo magnético de 21 KA /m<sup>2</sup> durante 30 segundos.

## REIVINDICACIONES

1. Construcciones que comprenden: una partícula nanométrica magnética funcionalizada con compuestos bifuncionales que tienen la fórmula general:



en la que:

n es un número entero en el intervalo entre 2 y 20;

R<sub>1</sub> está seleccionado entre: CONHOH, CONHOR, PO(OH)<sub>2</sub>, PO(OH)(OR), COOH, COOR, SH, SR;

R<sub>2</sub> es un grupo externo y está seleccionado entre: OH, NH<sub>2</sub>, COOH, COOR;

R es un grupo alquilo o un metal alcalino seleccionado entre alquilo C<sub>1-6</sub> y K, Na o Li, respectivamente, un polímero que contiene posiblemente una molécula farmacológicamente activa y una capa externa de protección de agentes tensioactivos, en el que dicha molécula farmacológicamente activa está seleccionada entre: agentes antitumorales, agentes antimicrobianos, agentes antiinflamatorios, inmunomoduladores, moléculas que actúan sobre el sistema nervioso central o aquellas capaces de marcar las células para permitir su identificación con los medios normales de detección de diagnóstico.

2. Construcciones de acuerdo con la reivindicación 1, en las que dicha molécula farmacológica activa, cuando está presente, está conectada al polímero o dispersada en él.

3. Construcciones de acuerdo con la reivindicación 1, en las que dichas partículas nanométricas magnéticas son espinelas y óxidos del tipo M<sup>II</sup>M<sup>III</sup><sub>2</sub>O<sub>4</sub> (en el que M<sup>II</sup> = Fe, Co, Ni, Zn, Mn; M<sup>III</sup> = Fe, Cr) en una forma nanométrica.

4. Construcciones de acuerdo con la reivindicación 3, en las que dichas partículas nanométricas magnéticas están seleccionadas entre: ferrita de cobalto, magnetita y maghemita.

5. Construcciones de acuerdo con la reivindicación 1, en las que dichos compuestos bifuncionales están seleccionados entre: tioles, ácidos carboxílicos, ácidos hidroxámicos, ácidos fosfóricos, ésteres y sales de los mismos que tienen una cadena alifática que porta un segundo grupo funcional en la posición terminal (designada (ω)).

6. Construcciones de acuerdo con la reivindicación 5, en las que dicho grupo bifuncional es el etil-12-(hidroxiamino)-12-oxododecanoato.

7. Construcciones de acuerdo con la reivindicación 6, en las que dicho polímero está seleccionado entre: poliésteres, poliamidas, polianhídridos, poliortoésteres, péptidos, poliaminoamidas; o moléculas orgánicas insolubles.

8. Construcciones de acuerdo con la reivindicación 1, en las que dichos agentes tensioactivos están seleccionados entre: polielectrolitos, polipéptidos y proteínas hidrosolubles; copolímeros de bloques, polietilenglicoles modificados, polisacáridos modificados, fosfolípidos, poliaminoamidas y proteínas globulares.

9. Un proceso para la preparación de nanopartículas de fórmula M<sup>II</sup>M<sup>III</sup><sub>2</sub>O<sub>4</sub> (en la que M<sup>II</sup> = Fe, Co, Ni, Zn, Mn; M<sup>III</sup> = Fe, Cr), en el que se añade la sal metálica deseada a alcohol y se calienta la solución mientras se mezcla hasta completarse la solubilización de las sales, pudiéndose añadir agua para facilitar la hidrólisis de las sales, se calienta hasta una temperatura superior a 150°C y luego se deja enfriar, se recoge la suspensión resultante y se funcionalizan las partículas así obtenidas.

10. Un proceso para la preparación de las construcciones de acuerdo con las reivindicaciones 1-8, en el que las nanopartículas funcionalizadas y la molécula farmacológicamente activa se incorporan a la matriz polimérica insoluble en agua y se reviste esta estructura con agentes tensioactivos adecuados de manera continua y en una etapa.

11. Un proceso para la preparación de las construcciones de acuerdo con la reivindicación 10, en el que se usa un disolvente orgánico miscible en agua en una cantidad de al menos el 10% como disolvente "vehículo" para las partículas magnéticas y, posiblemente, para el fármaco.

12. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que dichos disolventes están seleccionados del grupo que incluye: acetona, dietilenglicol, acetonitrilo, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, metiletilcetona, dimetilcarbonato, metanol, etanol, propanol.

13. Construcciones de acuerdo con las reivindicaciones 1-8 que tienen un diámetro medio en el intervalo de entre 50 y 300 nm.

14. Construcciones de acuerdo con la reivindicación 13 que tienen un diámetro medio en el intervalo de entre 30 y 100 nm.

**15.** Construcciones de acuerdo con las reivindicaciones 13-14, en las que la partícula nanométrica es ferrita de cobalto.

**16.** Un uso de las construcciones de acuerdo con las reivindicaciones 1-8 para la preparación de composiciones farmacéuticas útiles para el tratamiento hipertérmico.

5

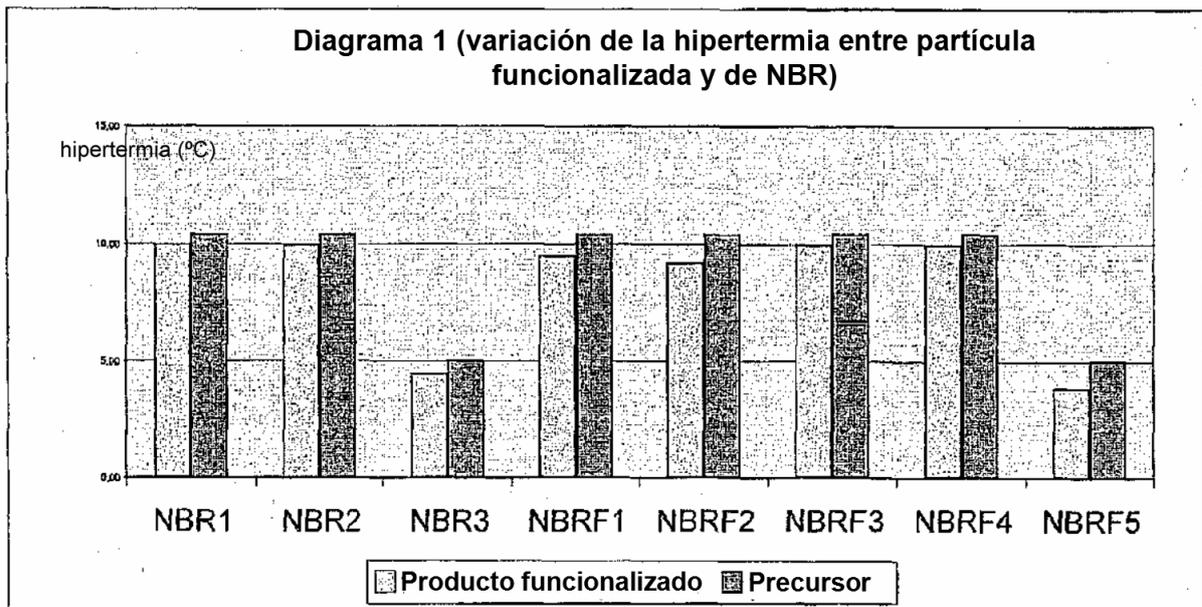


FIG. 1