

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 433 892**

51 Int. Cl.:

A61K 51/12 (2006.01)

C03C 3/091 (2006.01)

A61K 51/02 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.10.2001 E 01978014 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2013 EP 1333864**

54 Título: **Material particulado de baja densidad que contiene un radionúclido**

30 Prioridad:

25.10.2000 AU PR098200

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

12.12.2013

73 Titular/es:

**SIRTEX MEDICAL LIMITED (100.0%)
Centrecourt Business Park, Unit D4, 25-27 Paul
Street North
North Ryde New South Wales 2113, AU**

72 Inventor/es:

**RUYS, ANDREW JOHN y
GRAY, BRUCE NATHANIEL**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 433 892 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

Material particulado de baja densidad que contiene un radionúclido

5 Campo de la invención

Esta invención se refiere a un material particulado compuesto por un material de vidrio inorgánico de baja densidad que contiene un radionúclido dentro de la matriz del material, a un método para la producción del mismo y a la utilización de este material particulado.

10

Antecedentes de la invención

Se han hecho muchos intentos previos de administrar localmente materiales radiactivos a pacientes con cáncer como una forma de tratamiento. En algunos de estos intentos, los materiales radiactivos se incorporaron en partículas pequeñas, semillas, alambres y configuraciones relacionadas similares que se pueden implantar directamente en el cáncer. Cuando se administran partículas radiactivas en la irrigación sanguínea del órgano blanco, la técnica se conoce como terapia de radiación interna selectiva (TRIS). En general, la principal forma de aplicación de la TRIS ha sido su uso para tratar el cáncer de hígado.

15

20

La TRIS tiene muchas ventajas potenciales frente a la radioterapia de haz externo convencional. En primer lugar, la radiación se administra de manera preferencial al cáncer dentro del órgano blanco. En segundo lugar, la radiación se administra lenta y continuamente a medida que el radionúclido se desintegra. En tercer lugar, mediante la manipulación de la irrigación sanguínea arterial con sustancias vasoactivas (como angiotensina-2), es posible mejorar el porcentaje de partículas radiactivas que van a la parte cancerosa del órgano, por oposición a los tejidos sanos normales. Esto tiene el efecto de aumentar preferentemente la dosis de radiación en el cáncer manteniendo simultáneamente la dosis de radiación en los tejidos normales en un nivel inferior (Burton, M.A. et al.; Effect of Angiotensin-2 on blood flow in the transplanted sheep squamous cell carcinoma. *Europ. J. Cancer Clin. Oncol.* 1988, 24(8):1373-1376).

25

30

Cuando se administran microesferas u otras partículas pequeñas en la irrigación sanguínea arterial de un órgano blanco, es conveniente disponer de ellas en un tamaño, una forma y una densidad que resulten en la distribución homogénea óptima dentro del órgano blanco. Si las microesferas o partículas pequeñas no se distribuyen uniformemente, y como una función de la circulación sanguínea arterial absoluta, entonces se pueden acumular en cantidades excesivas en algunas áreas y causar áreas focales de radiación excesiva. Se demostró que las microesferas de aproximadamente 25 a 50 micrómetros de diámetro tienen las mejores características de distribución cuando se administran en la circulación arterial del hígado (Meade, V. et al.; Distribution of different sized microspheres in experimental hepatic tumours. *Europ. J. Cancer & Clin. Oncol.* 1987, 23:23-41).

35

40

Si las microesferas o partículas pequeñas no contienen suficiente radiación ionizante, entonces será necesario un número excesivo para administrar la dosis de radiación necesaria al órgano blanco. Se demostró que si se administran grandes cantidades de microesferas en la irrigación arterial del hígado, entonces se acumulan en las arterias pequeñas que conducen al tumor y las bloquean, en lugar de distribuirse uniformemente en las arteriolas capilares y precapilares del tumor. Por lo tanto, es deseable utilizar el número mínimo de microesferas que proporcione una distribución uniforme en la red vascular de la circulación del tumor.

45

Si las microesferas o partículas pequeñas son demasiado densas o pesadas, entonces no se distribuirán uniformemente en el órgano blanco y se acumularán en concentraciones excesivas en partes del hígado que no contienen el cáncer. Las microesferas pesadas, particularmente las microesferas con una densidad mayor de aproximadamente 2.3, pueden ser difíciles de administrar a través de los tubos de infusión porque se asientan dentro de los tubos, a menos que la fuerza de la inyección sea muy grande y la velocidad de flujo del líquido suspendente sea alta. Las presiones altas y las velocidades de flujo de administración rápida están absolutamente contraindicadas cuando se infunden microesferas radiactivas en la arteria hepática de los pacientes porque las microesferas volverán por reflujo a vasos sanguíneos inadecuados como la arteria gastroduodenal, la arteria esplénica y la arteria gástrica izquierda. Esto podría tener consecuencias graves e incluso mortales.

50

55

Además, las microesferas de alta densidad no se distribuyen uniformemente dentro del órgano blanco y se asientan heterogéneamente en los tejidos. Esto, a su vez, disminuye la radiación efectiva que llega al cáncer en el órgano blanco, lo que disminuye la capacidad de las microesferas radiactivas para matar las células del tumor. En contraposición, las microesferas más livianas se distribuyen bien dentro del hígado (Burton, M.A. et al.; Selective International Radiation Therapy; Distribution of radiation in the liver. *Europ. J. Cancer Clin. Oncol.* 1989, 25:1487-1491).

60

En el uso clínico anterior de microesferas que contenían itrio-90, el itrio se incorporó en una matriz polimérica que se formuló como microesferas. Si bien esas microesferas eran de una densidad adecuada para garantizar

características de buena distribución en el hígado, hubo varios casos en los que el itrio-90 se lixivió de las microesferas y causó una irradiación inadecuada de otros tejidos.

5 En un intento por superar el problema de la lixiviación, se desarrolló una microesfera radiactiva compuesta por un material de vidrio biológicamente compatible que contiene un radioisótopo que emite radiación beta o gamma como el itrio-90 distribuido homogéneamente en todo el vidrio como uno de los óxidos componentes del vidrio (Publicación de patente internacional N° WO 86/03124). Esas microesferas son de vidrio sólido de alta densidad y contienen el elemento itrio-89 como un componente del vidrio, que se puede activar al radionúclido itrio-90 mediante la colocación de las microesferas en un haz de neutrones. Esas microesferas de vidrio tienen varias desventajas como
10 tener una densidad más alta de lo deseable, es decir, mayor de 2.5 g/cm^3 y contener cantidades significativas de otros elementos como los óxidos modificadores del vidrio y óxidos fundentes que se activan a radionúclidos indeseables cuando se colocan en un haz de neutrones. Esto es como resultado de la composición del vidrio utilizado para producir las microesferas. También se ha demostrado en estudios clínicos de pacientes que no se puede usar imagenología pretratamiento con microesferas marcadas con tecnecio-99 para predecir el
15 comportamiento de estas microesferas de vidrio sólidas. Como la imagenología y la dosimetría pretratamiento son muy usadas cuando se tratan pacientes con TRIS, esto es una clara desventaja de las microesferas de vidrio sólidas descritas en la publicación de patente internacional N° WO 86/03124. También se ha demostrado que estas microesferas de vidrio se alojan en tejidos inadecuados.

20 Ha habido varios informes de estudios clínicos sobre el uso de microesferas radiactivas de vidrio sólidas. En un informe, se trataron diez pacientes con carcinoma hepatocelular primario, sin embargo ningún paciente tuvo una respuesta completa o parcial (Shepherd, F. et al., Cancer, Nov. 1, 1992, Vol.70, N° 9, pp 2250-2254).

25 Otro enfoque se centró en el uso de pequeñas partículas o microesferas de cerámica huecas o en forma de copa, en donde la materia prima de la cerámica consistía en, o contenía, óxido de itrio o similar (véase la solicitud de patente internacional N° PCT/AU95/00027; WO 95/19841). Esas microesferas se desarrollaron para superar el problema de la alta densidad asociada a las microesferas de vidrio sólidas.

30 La patente de Estados Unidos N° 4789501 da a conocer microesferas radiactivas que contienen $\text{SiO}_2/\text{Al}_2\text{O}_3/\text{Y}_2\text{O}_3$ con 70% de SiO_2 , y su uso para tratar el cáncer de hígado. WO 00/44682 da a conocer la radioterapia con composiciones de vidrio que contienen SiO_2 y B_2O_3 y que usan itrio-90 como radioisótopo.

35 Para que las microesferas radiactivas sean utilizadas con éxito en el tratamiento del cáncer, la radiación emitida por las microesferas debe ser de alta energía y corto alcance. Esto asegura que la energía emitida por las microesferas se depositará en los tejidos inmediatamente alrededor de las microesferas y no en los tejidos que no son el objetivo de la radioterapia. Hay muchos radionúclidos que se pueden incorporar en microesferas que se pueden usar para TRIS. Son particularmente adecuados para usar en esta forma de tratamiento los isótopos inestables de itrio (itrio-90). El itrio-90 es el isótopo inestable del itrio-89 que se puede fabricar colocando el itrio-89 estable en un haz de neutrones. El itrio-90 que se genera se desintegra con un período de semidesintegración de 64 horas, mientras que
40 emite una radiación beta pura de alta energía. Otros posibles radionúclidos para esta invención incluyen, pero no exclusivamente, holmio, yodo, fósforo, iridio, renio y samario.

45 Si las microesferas contienen otras sustancias radiactivas que no son necesarias para la radioterapia del tejido blanco, entonces se pueden producir efectos indeseables y nocivos debidos a la radiación. Por lo tanto, es deseable disponer de microesferas de una composición tal que sólo emitan radiación del tipo deseado para lograr el efecto terapéutico. En esta modalidad de tratamiento, es conveniente disponer de microesferas que emitan radiación beta de alta energía pero poca penetración que confinará los efectos de la radiación a las inmediaciones de las microesferas.

50 Resumen de la invención

55 En un aspecto, la presente invención proporciona un material particulado que consiste en un vidrio de baja densidad resistente a la radiación y uno o dos radionúclidos incorporados en el vidrio de baja densidad, donde el material particulado tiene una densidad menor de 2.5 g/cm^3 , el vidrio consta de al menos 60% en peso de SiO_2 y al menos 10% en peso de B_2O_3 , y donde el radionúclido se elige del grupo que consiste en un isótopo de holmio, samario, yodo, iridio, fósforo, renio e itrio.

60 El porcentaje en peso de $[\text{SiO}_2 + \text{B}_2\text{O}_3]$ en el vidrio es preferentemente de al menos 70%, más preferentemente de al menos 80%, 85% o 90%. Preferentemente, el contenido de SiO_2 del vidrio es de al menos 60% en peso, y el contenido de B_2O_3 es de al menos 10% en peso.

La presente invención también proporciona un material particulado de la invención para usar en la radioterapia de un paciente.

La presente invención también proporciona el uso de un material particulado de la invención en la fabricación de un medicamento destinado a la radioterapia de un paciente.

La radioterapia puede aplicarse a cáncer de hígado primario o secundario.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso para la producción de un material particulado de la invención que comprende fundir juntos un vidrio de baja densidad resistente a la radiación y un radionúclido, y solidificar el producto de la fusión para producir un material particulado. Alternativamente, el producto de la fusión puede incluir un precursor de un radionúclido que posteriormente se activa para formar el radionúclido.

En un aspecto particular, esta invención se refiere a microesferas de vidrio inorgánico de baja densidad que se cargan con un radionúclido como itrio radioactivo y al uso de estas microesferas de baja densidad que contienen radionúclido en el tratamiento del cáncer en los seres humanos y otros mamíferos. En este aspecto, las microesferas inorgánicas de baja densidad de la invención están diseñadas para ser administradas en la irrigación sanguínea arterial de un órgano a ser tratado, por lo cual quedan atrapadas en los pequeños vasos sanguíneos del órgano blanco y lo irradian. La baja densidad es necesaria para que las microesferas puedan ser transportadas al órgano blanco por la circulación sanguínea.

El material particulado de la presente invención, por lo tanto, tiene utilidad en el tratamiento de diversas formas de cáncer y tumores, pero particularmente en el tratamiento del cáncer de hígado y cerebro primario y secundario. Se debe comprender que el material particulado de la invención no se limita a las microesferas radiactivas, sino que se puede extender a otras partículas radioactivas que sean adecuadas para usar en los métodos de tratamiento descritos en este documento.

Descripción detallada de la invención

El material particulado de esta invención es un material de baja densidad con una densidad menor de 2.5 g/cm³. Preferentemente el material tiene una densidad menor de 2.4 g/cm³, más preferentemente menor de 2.3 g/cm³ o aún más preferentemente, menor de 2.2 g/cm³. Dicho material de baja densidad contiene poco o nada de los óxidos fundentes y óxidos modificadores que pueden activarse a radionúclidos indeseables cuando se colocan en un haz de neutrones.

Preferentemente, el material particulado consiste en microesferas con un diámetro en el rango de 5 a 200 micrómetros, más particularmente de 15 a 100 micrómetros. Son particularmente preferidas las microesferas en el rango de 20 a 50 micrómetros, especialmente de 30 a 35 micrómetros.

Como se describió previamente, el vidrio de baja densidad contiene SiO₂ y B₂O₃, siendo el porcentaje en peso de [SiO₂ + B₂O₃] en el vidrio de al menos 70%, preferentemente de al menos 80% o incluso de al menos 90%. Los vidrios de baja densidad adecuados se presentan a modo de ejemplo en la tabla siguiente:

| Composición | Densidad | SiO ₂ | Al ₂ O ₃ | B ₂ O ₃ | Li ₂ O | Na ₂ O | K ₂ O | Y ₂ O ₃ |
|-------------|----------|------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------|-------------------|------------------|-------------------------------|
| 1 | 2.27 | 75 | 2 | 15 | | 4 | 2 | 2 |
| 2 | 2.24 | 66 | 3 | 22 | | 4 | 3 | 2 |
| 3 | 2.24 | 67 | 2 | 23 | | 6 | | 2 |
| 4 | 2.29 | 66 | 3 | 18 | 1 | 1 | 9 | 2 |
| 5 | 2.13 | 71 | 1 | 24 | .5 | .5 | 1 | 2 |
| 6 | 2.26 | 80 | 2 | 12 | | 4 | | 2 |
| 7 | 2.23 | 79 | 2 | 13 | | 4 | | 2 |
| 8 | 2.24 | 77 | 2 | 15 | | 3 | 1 | 2 |
| 9 | 2.24 | 64 | 5 | 22 | | 7 | | 2 |
| 10 | 2.16 | 64 | 5 | 26 | 1 | 2 | | 2 |
| 11 | 2.23 | 79 | 2 | 13 | | 4 | | 2 |

En cada caso, la formulación es porcentaje en peso de óxido.

Una composición de vidrio de baja densidad particularmente preferida es una composición que contiene 72% de SiO₂, 25% de B₂O₃, 1% de Al₂O₃, 0.5% de Li₂O, 0.5% de Na₂O y 1% de K₂O, que tiene una densidad verdadera de 2.13 g/cm³.

El óxido de itrio es una cerámica densa (5.0 g/cm^3), sin embargo el óxido de itrio se puede incorporar con éxito en la composición del vidrio en pequeñas cantidades, ya sea en la matriz del vidrio o como un recubrimiento superficial, manteniendo la densidad del material particulado menor de 2.5 g/cm^3 .

5 El radionúclido que se incorpora en el material particulado de conformidad con la presente invención es preferentemente itrio-90.

10 Si el material particulado contiene otras sustancias radiactivas que no son necesarias para la radioterapia del tejido blanco, entonces se pueden producir efectos indeseables y nocivos debidos a la radiación. Por lo tanto, es preferible tener el material particulado de una composición tal que contenga un solo radionúclido deseado. En una modalidad de tratamiento, se emite preferentemente radiación beta de alta energía pero poca penetración que confinará los efectos de la radiación a las inmediaciones. Para este fin, el itrio-90 es un radionúclido preferido. El itrio-90 tiene un período de semidesintegración de 64 horas y emite radiación β . Sin embargo, otros radionúclidos también se pueden usar en lugar del itrio-90 de los cuales los isótopos de holmio, samario, yodo, iridio, fósforo y renio son algunos ejemplos.

15 En algunas situaciones, puede ser deseable incorporar un segundo radionúclido, por ejemplo uno que tenga una emisión gamma específica para que la emisión gamma se pueda utilizar para dosimetría o imagenología utilizando una cámara gamma. Dicha emisión gamma será además de la emisión del radionúclido terapéutico principal en el material particulado de esta invención.

20 Preferentemente, el material particulado de esta invención está en forma de microesferas de vidrio de baja densidad. El radionúclido (o el precursor del radionúclido como el itrio-89) se puede incorporar en el vidrio de baja densidad mezclando óxido de itrio en polvo con la materia prima en polvo del vidrio y fundiendo todos los componentes juntos para formar un material compuesto líquido que se enfría para formar un sólido. El material compuesto sólido se muele después del tamaño deseado y la frita se calienta convenientemente para dar forma esferoidal a las partículas. Después las partículas se clasifican por tamaño para recoger las microesferas que tienen el rango de tamaño deseado. Limitando la cantidad de óxido de itrio u otros radionúclidos que se agregan a la materia prima, la densidad final de la microesfera se puede limitar a menos de 2.5, 2.4, 2.3 o 2.2.

25 Según se usa en este documento, las referencias a los radionúclidos que se incorporan establemente a las microesferas de vidrio se deben entender como referencias a la incorporación del radionúclido de modo que no lixivie, ni se fragmente de las microesferas en condiciones fisiológicas, tales como en el paciente o en el almacenamiento.

30 Cuando se incorpora un precursor de un radionúclido como itrio-89 en vidrio de baja densidad, entonces éste se torna radiactivo por irradiación de neutrones u otra técnica.

35 Puesto que el radionúclido se incorpora establemente en las microesferas, la presente invención proporciona microesferas con mejores características derivadas del hecho de que se pueden formular para que sean de un tamaño, forma y densidad que tenga mejores características de distribución cuando se administran en la irrigación arterial de órganos blanco a ser tratados. Preferentemente, las microesferas se formulan en forma sustancialmente esférica y tienen un diámetro preferido en el rango de 15 a 100 micrómetros, preferentemente de 20 a 50 micrómetros y más preferentemente de 30 a 35 micrómetros. El tamaño de las microesferas debería ser lo más uniforme posible para lograr los mejores resultados en el uso posterior. Las microesferas también se formulan para que tengan un peso específico menor de 2.5 g/cm^3 con el fin de que colaboren a la distribución uniforme de las microesferas en el órgano blanco, particularmente en el hígado.

40 En toda esta memoria, a menos que el contexto requiera algo diferente, la palabra "contienen", o sus variaciones como "contiene" o "que contiene(n)", se entenderá que implican la inclusión de un número entero o paso, o grupo de números enteros o pasos indicados, pero no la exclusión de ningún otro número entero o paso ni grupo de números enteros o pasos.

45 Otras características de la presente invención se describen más plenamente en los ejemplos siguientes. Se debe entender, sin embargo, que esta descripción detallada se incluye únicamente a los efectos de ejemplificar la presente invención y no se debe entender en modo alguno como una restricción en la amplia descripción de la invención según se expuso antes.

50 **Ejemplos**

Ejemplo 1

Los óxidos componentes de alta pureza se agrupan de conformidad con la siguiente composición del vidrio indicada

5 en porcentajes en peso: 72% de SiO₂, 25% de B₂O₃, 1% de Al₂O₃, 0.5% de Li₂O, 0.5% de Na₂O, 1% de K₂O, una composición de vidrio que tiene un peso específico de 2.13. A esto se agrega la cantidad necesaria de óxido de itrio u otros radionúclidos requeridos y la mezcla de óxidos originales se funde en un crisol exento de contaminación, se homogeneiza y luego se apaga en agua desmineralizada para producir la frita. Después la frita se muele y se tamiza para producir una fracción con un rango de tamaño de 20 a 50 micrómetros. A esta frita tamizada se la moldea a la llama en forma de esferas pasando el polvo desde una tolva de alimentación por un soplete. El producto resultante se tamiza para separar la fracción con el rango de tamaño de 30 a 35 micrómetros.

10 Ejemplo 2

10 La técnica de terapia de radiación interna selectiva (TRIS) se describió previamente. Se trata de una laparotomía para exponer la circulación arterial hepática o la inserción de un catéter en la arteria hepática a través de la arteria femoral, braquial u otra arteria adecuada. A esto le puede seguir la infusión de angiotensina-2 en la arteria hepática para redirigir la sangre arterial para que irrigue el componente tumoral metastásico del hígado y lejos del parénquima normal. A esto le sigue la embolización de las microesferas recubiertas de itrio-90 (producidas según el ejemplo 1) en la circulación arterial para que se alojen en la microcirculación del tumor. Se hacen inyecciones repetidas de microesferas hasta que se alcanza el nivel deseado de radiación en el parénquima hepático normal. Por ejemplo, se puede administrar una cantidad de actividad de itrio-90 que resulte en una dosis de radiación inferida al hígado normal de aproximadamente 80 Gy. Debido a que la radiación de TRIS se administra como una serie de fuentes puntuales discretas, la dosis de 80 Gy es una dosis promedio donde muchas células del parénquima hepático normal reciben mucho menos que esa dosis.

20 La medición de la respuesta tumoral por parámetros objetivos, como la reducción en el volumen tumoral y estimaciones seriadas de los niveles de antígeno carcinoembrionario (CEA) sérico, es un índice aceptable de la capacidad del tratamiento para alterar el comportamiento biológico del tumor.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un material particulado que consiste en un vidrio de baja densidad resistente a la radiación y uno o dos radionúclidos incorporados en el vidrio de baja densidad, donde el material particulado tiene una densidad menor de 2.5 g/cm^3 , el vidrio consiste en al menos 60% en peso de SiO_2 y al menos 10% en peso de B_2O_3 , y donde el radionúclido se elige del grupo que consiste en un isótopo de holmio, samario, yodo, iridio, fósforo, renio e itrio.
- 10 2. El material particulado de acuerdo con la reivindicación 1, donde la densidad del material particulado es menor de 2.4 g/cm^3 , preferentemente menor de 2.3 g/cm^3 y más preferentemente menor de 2.2 g/cm^3 .
- 15 3. El material particulado de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde el porcentaje en peso de $[\text{SiO}_2 + \text{B}_2\text{O}_3]$ en el vidrio es de al menos 80%, más preferentemente de al menos 85% y muy preferentemente de al menos 90%.
- 20 4. El material particulado de acuerdo con la reivindicación 1, 2, o 3, donde la composición del vidrio es 72% de SiO_2 , 25% de B_2O_3 , 1% de Al_2O_3 , 0.5% de Li_2O , 0.5% de Na_2O y 1% de K_2O .
- 25 5. El material particulado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que es una microesfera que tiene un diámetro en el rango de 5 a 200 micrómetros.
- 30 6. El material particulado de acuerdo con la reivindicación 5, en el cual el diámetro está en el rango de 15 a 100 micrómetros, preferentemente de 20 a 50 micrómetros y más preferentemente de 30 a 35 micrómetros.
- 35 7. El material particulado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual el radionúclido es itrio-90.
- 40 8. Un proceso para la producción de un material particulado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende fundir juntos un vidrio de baja densidad resistente a la radiación y un radionúclido o un precursor de un radionúclido, y solidificar el producto de la fusión para producir un material particulado y después, si fuera necesario, activar el precursor para formar el radionúclido.
9. El material particulado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para usar en la radioterapia de un paciente.
10. El uso del material particulado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en la fabricación de un medicamento destinado a la radioterapia de un paciente.
11. El material particulado de acuerdo con la reivindicación 9 o el uso de acuerdo con la reivindicación 10, donde la radioterapia consiste en el tratamiento de cáncer de hígado primario o secundario.