

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 519 476**

51 Int. Cl.:

A61K 9/10

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.05.2009 E 09745312 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.07.2014 EP 2291175**

54 Título: **Composiciones administrables**

30 Prioridad:

16.05.2008 AU 2008902427
19.09.2008 AU 2008904892

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.11.2014

73 Titular/es:

THE UNIVERSITY OF SYDNEY (100.0%)
Sydney, NSW 2006, AU

72 Inventor/es:

HAWKETT, BRIAN STANLEY;
JAIN, NIRMESH;
PHAM, THI THUY BINH;
WANG, YANJUN y
WARR, GREGORY GOODMAN

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 519 476 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

Composiciones administrables

5 **Campo de la invención**

10 La presente invención se refiere a composiciones adecuadas para su administración a un sujeto, y en particular a una composición administrable que comprende material particulado disperso por todo un portador líquido. Las composiciones según la invención son particularmente adecuadas para su uso como composición administrable en tecnología de obtención de imágenes, y por tanto será conveniente describir la invención con un énfasis hacia esta aplicación. Sin embargo, debe entenderse que las composiciones pueden usarse en otras diversas aplicaciones médicas o de diagnóstico.

15 **Antecedentes de la invención**

20 Se han usado desde hace mucho tiempo composiciones que comprenden material particulado disperso por todo un portador líquido adecuadas para su administración a un sujeto (por ejemplo animal o ser humano) en el campo de la medicina. Por ejemplo, determinados agentes farmacéuticos pueden proporcionarse en forma de una composición administrable en la que el agente está disperso o suspendido por todo un portador líquido. Agentes de contraste para técnicas obtención de imágenes también se proporcionan normalmente en forma de una composición administrable en la que el agente está disperso o suspendido por todo un portador líquido.

25 En tales composiciones, generalmente es importante que la dispersión permanezca estable (es decir, que el material particulado permanezca disperso por todo el líquido portador) como mínimo hasta que vaya a administrarse la composición. Por ejemplo, una dispersión farmacéutica mal formulada podría permitir que el agente farmacéutico se deposite fuera del portador líquido como un sedimento, reduciendo de ese modo la concentración terapéutica del agente en la dispersión. Esto, por supuesto, podría dar como resultado una subdosificación o sobredosificación a un paciente, lo que puede comprometer gravemente el tratamiento del paciente.

30 La importancia del material particulado que permanece en un estado disperso podría extenderse también hasta después de que la composición se haya administrado a un sujeto. Por ejemplo, es particularmente importante que los agentes de contraste administrados por vía parenteral permanezcan en un estado disperso *in vivo*. En particular, la floculación del agente de contraste *in vivo* puede ser potencialmente mortal para el sujeto.

35 Se emplean comúnmente estabilizadores para ayudar a mantener el material particulado en un estado disperso. Los estabilizadores funcionan normalmente (a) interaccionando tanto con el material particulado como con el entorno líquido circundante (es decir, el portador líquido de la composición o el portador líquido *in vivo*), y (b) presentando fuerzas de repulsión electrostáticas y/o estéricas que ayudan a mantener material particulado en un estado disperso. Se conocen una variedad de tales estabilizadores de origen tanto natural como sintético.

40 Sin embargo, en determinadas circunstancias puede ser difícil mantener el material particulado en un estado disperso por todo un portador líquido. Por ejemplo, algunas veces es deseable o necesario preparar composiciones administrables que comprenden un portador líquido que tiene una fuerza iónica relativamente alta (por ejemplo una fuerza iónica comparable a la que hay *in vivo*: isotónica). En ese caso, algunos estabilizadores son simplemente ineficaces, o tienen un rendimiento escaso, en proporcionar una dispersión estable del material particulado por todo el portador líquido. Este problema también puede presentarse por sí mismo tras la administración de la composición. En particular, portadores líquidos presentados al material particulado *in vivo* pueden tener también una fuerza iónica relativamente alta.

50 Además, o por separado, del efecto que un entorno líquido dado puede tener sobre la capacidad de los estabilizadores para mantener el material particulado en un estado disperso, la concentración del material particulado en sí mismo en el entorno líquido también puede tener un impacto sobre su capacidad. En particular, los expertos en la técnica apreciarán que normalmente hay una situación de equilibrio entre la interacción de estabilizadores convencionales con el material particulado y el entorno líquido circundante. Por tanto, a medida que el volumen del entorno líquido circundante aumenta en relación con un material particulado estabilizado dado, el equilibrio puede desplazarse a favor de que el estabilizador pase más tiempo asociado con el entorno líquido, presentando de ese modo mayor oportunidad de que el material particulado flocule o simplemente salga de la dispersión. Aunque este equilibrio se revierte a medida que el volumen de líquido circundante se reduce en relación con un material particulado estabilizado dado (es decir, aumento de la concentración del material particulado en el líquido circundante), no obstante muchos estabilizadores no pueden mantener el material particulado en un estado disperso y fácilmente fluido a concentraciones por encima de un modesto 40% en peso.

65 Tales efectos de la concentración pueden aplicarse a la composición en sí misma antes de su administración y/o a la composición una vez que se ha administrado. Los expertos en la técnica apreciarán que el efecto de dilución de la administración de una composición a un sujeto puede ser particularmente problemático con respecto a mantener el material particulado en un estado estabilizado *in vivo* durante cualquier periodo de tiempo práctico.

Sigue existiendo por tanto una oportunidad para abordar o mejorar una o más desventajas o inconvenientes asociados con composiciones administrables existentes, o para al menos proporcionar una alternativa útil a composiciones administrables convencionales.

5

Sumario de la invención

Por tanto, la presente invención proporciona una composición adecuada para su administración a un sujeto, comprendiendo la composición material particulado farmacológicamente aceptable disperso por todo un portador líquido farmacológicamente aceptable, teniendo el material particulado una dimensión más grande que es inferior a 0,5 micrómetros y manteniéndose en el estado disperso mediante un estabilizador estérico, en la que el estabilizador estérico es un material polimérico que comprende un segmento polimérico de estabilización estérica y un segmento polimérico de anclaje, uno o ambos de los cuales se derivan de uno o más monómeros etilénicamente insaturados que se han polimerizado mediante una técnica de polimerización viva, en la que el segmento polimérico de estabilización estérica es diferente del segmento polimérico de anclaje, y en la que el segmento polimérico de anclaje tiene una afinidad hacia la superficie del material particulado y sujeta el estabilizador al material particulado.

10

15

Se ha encontrado ventajosamente que las composiciones según la invención presentan dispersiones particularmente estables de material particulado a concentraciones tanto altas como bajas por toda una serie diversa de portadores líquidos, incluyendo los que tienen una fuerza iónica alta. También pueden prepararse ventajosamente composiciones según la invención usando una variedad de materiales particulados que tienen una composición orgánica y/o inorgánica.

20

Tras su administración a un sujeto, las composiciones según la invención también pueden suministrar ventajosamente el material particulado al sujeto en una forma que también permite que el material particulado se mantenga en un estado disperso *in vivo*.

25

Por tanto, la presente invención permite que se disperse material particulado por todo un portador líquido *in vivo*, manteniéndose el material particulado en el estado disperso mediante un estabilizador estérico, en el que el estabilizador estérico es un material polimérico que comprende un segmento polimérico de estabilización estérica y un segmento polimérico de anclaje, uno o ambos de los cuales se derivan de uno o más monómeros etilénicamente insaturados que se han polimerizado mediante una técnica de polimerización viva, en el que el segmento polimérico de estabilización estérica es diferente del segmento polimérico de anclaje, y en el que el segmento polimérico de anclaje tiene una afinidad hacia la superficie del material particulado y sujeta el estabilizador al material particulado.

30

35

Sin querer limitarse a la teoría, se cree que el estabilizador estérico usado según la invención forma una asociación fuerte con el material particulado y proporciona una dispersión particularmente estable del material particulado por todo un portador líquido. Se cree que la asociación fuerte entre el material particulado y el estabilizador estérico es el resultado de la naturaleza polimérica del segmento de anclaje del estabilizador que proporciona múltiples sitios para interacciones de unión entre el segmento y el material particulado. Se cree que el segmento polimérico de estabilización estérica del estabilizador permite que el material particulado se mantenga en un estado disperso por toda una serie diversa de portadores líquidos proporcionando fuerzas de repulsión estéricas.

40

Sin querer limitarse a la teoría, también se cree que dotando al estabilizador estérico de segmentos poliméricos de anclaje y de estabilización estérica que son diferentes, cada segmento polimérico puede adaptarse ventajosamente para, en el caso del segmento de estabilización estérica, maximizar la estabilización estérica en un portador líquido dado, y, en el caso del segmento de anclaje, maximizar la sujeción del estabilizador estérico a un material particulado dado.

45

Al menos uno de los segmentos poliméricos de anclaje y estabilización estérica se derivan de uno o más monómeros etilénicamente insaturados que se han polimerizado mediante una técnica de polimerización viva. Se cree que el empleo de al menos un segmento de este tipo potencia las propiedades de estabilización del estabilizador estérico.

50

Las composiciones según la invención pueden aplicarse ventajosamente en una variedad de aplicaciones médicas, terapéuticas y de diagnóstico. Por ejemplo, cuando el material particulado es un agente farmacéuticamente activo (por ejemplo un fármaco), las composiciones pueden usarse para tratar una enfermedad o un estado en un sujeto. Cuando el material particulado es un agente de diagnóstico (por ejemplo un agente de contraste o isótopo radiactivo), las composiciones según la invención pueden usarse en aplicaciones de diagnóstico tales como obtención de imágenes de diagnóstico. Cuando el material particulado es un agente terapéutico (por ejemplo partículas magnéticas o isótopo radiactivo), las composiciones según la invención pueden usarse en aplicaciones terapéuticas tales como hipertermia o radioterapia.

60

Por tanto, la presente invención también proporciona una composición farmacéutica adecuada para su administración a un sujeto, comprendiendo la composición un agente farmacéutico en forma de material particulado disperso por todo un portador líquido farmacológicamente aceptable, teniendo el material particulado una dimensión

65

más grande que es inferior a 0,5 micrómetros y manteniéndose en el estado disperso mediante un estabilizador estérico, en la que el estabilizador estérico es un material polimérico que comprende un segmento polimérico de estabilización estérica y un segmento polimérico de anclaje, uno o ambos de los cuales se derivan de uno o más monómeros etilénicamente insaturados que se han polimerizado mediante una técnica de polimerización viva, en la que el segmento polimérico de estabilización estérica es diferente del segmento polimérico de anclaje, y en la que el segmento polimérico de anclaje tiene una afinidad hacia la superficie del material particulado y sujeta el estabilizador al material particulado.

La presente invención proporciona además una composición de diagnóstico adecuada para su administración a un sujeto, comprendiendo la composición un agente de diagnóstico en forma de material particulado disperso por todo un portador líquido farmacológicamente aceptable, teniendo el material particulado una dimensión más grande que es inferior a 0,5 micrómetros y manteniéndose en el estado disperso mediante un estabilizador estérico, en la que el estabilizador estérico es un material polimérico que comprende un segmento polimérico de estabilización estérica y un segmento polimérico de anclaje, uno o ambos de los cuales se derivan de uno o más monómeros etilénicamente insaturados que se han polimerizado mediante una técnica de polimerización viva, en la que el segmento polimérico de estabilización estérica es diferente del segmento polimérico de anclaje, y en la que el segmento polimérico de anclaje tiene una afinidad hacia la superficie del material particulado y sujeta el estabilizador al material particulado.

En una realización, las composiciones según la invención se usan para facilitar la obtención de una imagen de una región de interés de un sujeto.

Por tanto, la presente invención también proporciona un método de obtención de una imagen de diagnóstico de una región de interés de un sujeto, comprendiendo dicho método administrar al sujeto una composición según la invención, y usar una técnica de obtención de imágenes de diagnóstico para obtener la imagen de la región de interés, en el que el material particulado de la composición es un agente de diagnóstico. El material particulado está en particular en la forma de, o comprende, un agente de diagnóstico, tal como un agente de contraste o isótopo radiactivo.

Se espera que composiciones según la invención que comprenden agente de diagnóstico disperso sean particularmente útiles cuando se emplean en el campo de técnicas de ultrasonidos, rayos X, tomografía computerizada (CT), tomografía computerizada por emisión de fotones individuales (SPECT), tomografía por emisión de positrones (PET) y obtención de imágenes por resonancia magnética (MRI).

La invención también proporciona una composición según la invención para su uso en un método de diagnóstico que comprende obtener una imagen de diagnóstico de una región de interés de un sujeto.

Las aplicaciones médicas para las composiciones administrables de la invención no sólo pretenden abarcar tratamientos terapéuticos usando agentes farmacéuticos, sino también tratamientos terapéuticos usando materiales particulados magnéticos o radiactivos (por ejemplo para hipertermia o radioterapia).

Por tanto, la presente invención también proporciona una composición terapéutica adecuada para su administración a un sujeto, comprendiendo la composición un agente terapéutico en forma de material particulado disperso por todo un portador líquido farmacológicamente aceptable, teniendo el material particulado una dimensión más grande que es inferior a 0,5 micrómetros y manteniéndose en el estado disperso mediante un estabilizador estérico, en la que el estabilizador estérico es un material polimérico que comprende un segmento polimérico de estabilización estérica y un segmento polimérico de anclaje, uno o ambos de los cuales se derivan de uno o más monómeros etilénicamente insaturados que se han polimerizado mediante una técnica de polimerización viva, en la que el segmento polimérico de estabilización estérica es diferente del segmento polimérico de anclaje, y en la que el segmento polimérico de anclaje tiene una afinidad hacia la superficie del material particulado y sujeta el estabilizador al material particulado. Específicamente la presente invención proporciona:

- una composición según la invención para su uso en un método de realización de terapia de hipertermia en un sitio diana de interés en un sujeto, comprendiendo el método administrar dicha composición al sujeto y exponer al menos ese sitio diana a un campo magnético de frecuencia y fuerza clínicamente aceptables para promotor la terapia de hipertermia, en la que el material particulado de la composición es magnético; y

- una composición según la invención para su uso en un método de realización de radioterapia en un sitio diana de interés en un sujeto, comprendiendo el método administrar dicha composición al sujeto, en la que el material particulado de la composición comprende uno o más isótopos radiactivos.

A continuación en la descripción detallada de la invención aparecen aspectos adicionales de la invención.

Breve descripción de los dibujos

La invención también se describirá en el presente documento con referencia a los siguientes dibujos no limitativos en los que:

la figura 1 presenta una ilustración esquemática simplificada no a escala que muestra: las múltiples interacciones de unión entre el segmento polimérico de anclaje (B) y el material particulado (P), y el segmento de estabilización

5 la figura 2 presenta una ilustración esquemática simplificada no a escala que muestra: las múltiples interacciones de unión entre el segmento polimérico de anclaje (B) y el material particulado (P), y los segmentos de estabilización

10 Descripción detallada de la invención

Las composiciones según la invención son adecuadas para su administración a un sujeto. Mediante el término “sujeto” quiere decirse un sujeto o bien animal o bien humano. Por “animal” quiere decirse primates, animales de ganado (incluyendo vacas, caballos, ovejas, cerdos y cabras), animales de compañía (incluyendo perros, gatos,

15 conejos y cobayas) y animales salvajes en cautividad (incluyendo los que se encuentran comúnmente en un entorno de zoológico). También se contemplan animales de laboratorio tales como conejos, ratones, ratas, cobayas y hámsteres ya que pueden proporcionar un sistema de prueba conveniente. En algunas realizaciones, el sujeto es un sujeto humano.

20 Mediante que la composición es “adecuada” para su administración a un sujeto quiere decirse que la administración de la composición a un sujeto no dará como resultado una toxicidad inaceptable, incluyendo respuestas alérgicas y estados patológicos.

Mediante “administración” de la composición a un sujeto quiere decirse que la composición se presenta de manera que el material particulado puede transferirse al sujeto. No hay ninguna limitación particular en el modo de administración, pero ésta será generalmente por medio de los modos oral, parenteral (incluyendo subcutáneo, intradérmico, intramuscular, intravenoso, intratecal e intraespinal), por inhalación (incluyendo nebulización), tópico, rectal y vaginal.

25 Las composiciones según la invención comprenden material particulado farmacológicamente aceptable disperso por todo un portador líquido farmacológicamente aceptable. Por “farmacológicamente aceptable” quiere decirse que el material particulado, portador líquido u otro constituyente de la composición (por ejemplo el estabilizador estérico) es adecuado para su administración a un sujeto por sí mismo. En otras palabras, la administración del material particulado, portador líquido u otro constituyente de la composición a un sujeto no dará como resultado toxicidad inaceptable, incluyendo respuestas alérgicas y estados patológicos.

30 Únicamente como orientación, un experto en la técnica puede considerar como “farmacológicamente aceptable” una entidad aprobada por una agencia reguladora de un gobierno federal o estatal o indicada en la farmacopea estadounidense u otra farmacopea reconocida generalmente para su uso en animales, y más particularmente seres humanos.

Habiendo dicho esto, los expertos en la técnica apreciarán que la idoneidad de una composición para su administración a un sujeto y si un material particulado o portador líquido dado se consideraría o no farmacológicamente aceptable, dependerá en cierto grado del modo de administración seleccionado. Por tanto,

45 puede ser necesario considerar el modo de administración cuando se evalúa si una composición dada es adecuada para su administración a un sujeto o es farmacológicamente aceptable.

Por el material particulado que está “disperso por todo” un portador líquido quiere decirse que el material particulado se presenta como una fase dispersa por todo el portador líquido que por sí mismo, en relación con el material particulado, se presenta como una fase o un medio líquido continuo. En otras palabras, la composición podría describirse como que comprende una suspensión o dispersión del material particulado por todo el portador líquido.

50 Tal como se usa en el presente documento, se pretende que el término “líquido” en el contexto del portador líquido signifique un vehículo en el que el material particulado está disperso por todo el mismo y que está en un estado líquido al menos a la temperatura de uso previsto de las composiciones según la invención. Normalmente, se considerará que un portador líquido está en un estado “líquido” si, en ausencia de un estabilizador, el material particulado disperso por todo el portador puede flocular o depositarse fuera del portador para formar un sedimento. En otras palabras, si el material particulado puede moverse de manera relativamente libre en el vehículo, entonces se considera “líquido”.

60 El portador líquido usado en composiciones de la invención puede estar constituido por uno o más líquidos diferentes. Se describen portadores líquidos farmacológicamente aceptables adecuados en Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, (1990), e incluyen, pero no se limitan a, líquidos que pueden esterilizarse tales como agua y aceites, incluyendo los de origen de petróleo, animal, vegetal, mineral o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Otros portadores líquidos incluyen metilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, etanol, alcohol

isopropílico, alcohol bencílico. Preferiblemente se emplean agua o soluciones salinas solubles y disoluciones acuosas de dextrosa y de glicerol como portadores líquidos, particularmente para disoluciones inyectables.

5 Las composiciones de la invención pueden comprender uno o más aditivos farmacológicamente aceptables conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, el portador líquido puede comprender uno o más aditivos tales como agentes humectantes, agentes desespumantes, tensioactivos, tampones, electrolitos, conservantes, colorantes, aromatizantes y edulcorantes.

10 Cuando el material particulado es un agente farmacéutico, un aditivo incluido en la composición puede ser un adyuvante farmacéutico porque el aditivo puede mejorar la eficacia o potencia del agente.

15 La naturaleza particular del portador líquido y cualquier aditivo en el mismo (si está presente) dependerá en parte de la aplicación prevista de la composición. Los expertos en la técnica podrán seleccionar un portador líquido y aditivo (si está presente) adecuados para la aplicación prevista de la composición.

20 El material particulado descrito en el presente documento (como parte de la composición) puede administrarse en, según sea apropiado, una cantidad eficaz de tratamiento, inhibidora o de diagnóstico. Se pretende que una cantidad eficaz de tratamiento, inhibidora o de diagnóstico incluya una cantidad que, cuando se administra según el régimen de dosificación deseado, logra un efecto de diagnóstico o terapéutico deseado, incluyendo uno o más de: aliviar los síntomas de, prevenir o retrasar el comienzo de, inhibir o ralentizar la progresión de, diagnosticar, o detener o revertir totalmente el comienzo o la progresión de, un estado particular que está tratándose y/o evaluándose.

25 El médico encargado puede determinar cantidades de dosificación y regímenes de dosificación adecuados para lograr esto y pueden depender del estado particular que esté tratándose o diagnosticándose, la gravedad del estado así como la edad, la salud y el peso generales del sujeto.

30 La dosificación puede producirse a intervalos de minutos, horas, días, semanas, meses o años o de manera continua a lo largo de uno cualquiera de estos periodos. Dosificación adecuadas del material particulado en sí mismo pueden encontrarse en el intervalo de aproximadamente 0,1 ng por kg de peso corporal a 1 g por kg de peso corporal por dosificación. La dosificación puede estar en el intervalo de 1 µg a 1 g por kg de peso corporal por dosificación, tal como en el intervalo de 1 mg a 1 g por kg de peso corporal por dosificación. En una realización, la dosificación puede estar en el intervalo de 1 mg a 500 mg por kg de peso corporal por dosificación. En otra realización, la dosificación puede estar en el intervalo de 1 mg a 250 mg por kg de peso corporal por dosificación. Aún en otra realización, la dosificación puede estar en el intervalo de 1 mg a 100 mg por kg de peso corporal por dosificación, tal como hasta 50 mg por peso corporal por dosificación.

35 Las composiciones según la invención pueden administrarse en una única dosis o una serie de dosis.

40 Cuando las composiciones según la invención son adecuadas para administración parenteral, estarán generalmente en forma de una disolución para inyección estéril isotónica acuosa o no acuosa que puede contener uno o más de un antioxidante, tampón, bactericida o soluto que hace que la composición sea isotónica con la sangre del sujeto previsto. Tales composiciones pueden presentarse en recipientes sellados de dosis unitaria o de dosis múltiples, por ejemplo, ampollas y viales.

45 Tras su administración, las composiciones según la invención pueden diluirse *in vivo*. Por ejemplo, la dilución puede producirse cuando la composición se administra por vía oral o por vía parenteral. En ese caso, el portador líquido de la composición puede volverse tan diluido *in vivo* que el entorno líquido circundante por todo el que se dispersa el material particulado se vuelve más representativo de un líquido *in vivo* (es decir, un líquido/fluido biológico dentro del sujeto) que el portador líquido original. Por ejemplo, una vez administrado por vía oral, el material particulado de la composición puede describirse más acertadamente como que está disperso más por todo el fluido gástrico en vez del portador líquido original de la composición. Una vez administrado por vía parenteral, el material particulado de la composición puede describirse más acertadamente como que está disperso por toda la sangre en vez del portador líquido original de la composición. En estas circunstancias, será conveniente referirse al material particulado como que está disperso por todo un portador líquido *in vivo* (es decir un líquido/fluido biológico dentro del sujeto). Con la excepción de cualquier diferencia de composición entre un portador líquido de composiciones según la invención y un portador líquido *in vivo*, la material descrita en el presente documento que se refiere al portador líquido de la composición también se aplicará generalmente a un portador líquido *in vivo*.

60 Tal como se usa en el presente documento, se pretende que la expresión "material particulado" abarque cualquier material que tenga utilidad en aplicaciones médicas/de diagnóstico que pueda dispersarse por todo el portador líquido y que presente una superficie a la que pueda sujetarse el estabilizador. Siempre que pueda dispersarse por todo el portador líquido, el material particulado puede adoptar cualquier conformación. El tamaño de un material particulado dado estará dictado generalmente por la aplicación prevista de la composición.

65 Se ha encontrado que las composiciones según la invención son particularmente eficaces en la formación de una dispersión estable de partículas submicrométricas de menos de 0,5 micrómetros, por ejemplo menos de

ES 2 519 476 T3

0,25 micrómetros, menos de 0,1 micrómetros, menos de 0,01 micrómetros e incluso menos de 0,005 micrómetros. Por tanto, se pretende que el material particulado abarque material coloidal.

5 Al tener una capacidad para dispersarse por todo el portador líquido, se apreciará que el material particulado será suficientemente insoluble en el portador líquido como para permitir que la composición tenga una aplicación eficaz. Por tanto, el material particulado puede ser sustancialmente insoluble en el portador líquido antes de su administración, pero presentar al menos un grado de solubilidad tras su administración, por ejemplo un grado de solubilidad en un portador líquido *in vivo*. De este modo, puede liberarse un material particulado farmacéuticamente activo *in vivo* tras administrarse a un sujeto.

10 El material particulado puede estar en forma de partículas primarias, o en forma de una agregación de partículas primarias.

15 Para evitar cualquier duda, se pretende que la referencia en el presente documento al “tamaño” del material particulado indique un tamaño promedio de las partículas basado en la dimensión más grande de una partícula dada. El material particulado que tiene un tamaño de aproximadamente 1 micrómetro o más debe determinarse mediante microscopía óptica, mientras que el material particulado que tiene un tamaño de menos de aproximadamente 1 micrómetro debe determinarse mediante microscopía electrónica de transmisión (TEM).

20 Para evitar cualquier duda, cuando el material particulado está en forma de una agregación de partículas primarias, se pretende que la referencia al tamaño de tal material sea una referencia a la dimensión más grande del agregado, no de las partículas primarias que forman el agregado.

25 El material particulado tendrá normalmente al menos una superficie externa que es sólida a temperaturas experimentadas normalmente por la composición cuando se usa en su aplicación prevista. Teniendo en cuenta las temperaturas que pueden experimentar las composiciones durante su uso y almacenamiento antes de usarse en su aplicación prevista, al menos la superficie externa del material particulado estará generalmente en un estado sólido hasta al menos aproximadamente 40°C, de manera preferible aproximadamente 50°C. Por supuesto, el material particulado puede tener, y en algunas realizaciones tiene, una composición de estado sólido de este tipo por todas partes (es decir, es material particulado sólido).

35 Aparte de tener utilidad médica o de diagnóstico, no hay ninguna limitación particular en la composición del material particulado. El material particulado puede tener una composición orgánica o una composición inorgánica o una combinación de las mismas. El material particulado puede seleccionarse de, o comprender, un compuesto farmacéuticamente activo (por ejemplo un fármaco), un metal, una aleación de metal, una sal de metal, un complejo de metal, un óxido de metal, un isótopo radiactivo y/o combinaciones de los mismos.

40 Los materiales particulados adecuados pueden comprender oro, plata y sales, complejos u óxidos de los mismos, carbonato de calcio, sulfato de bario, óxido de hierro, óxido de cromo, óxido de cobalto, óxido de manganeso, oxihidróxido de hierro, oxihidróxido de cromo, oxihidróxido de cobalto, oxihidróxido de manganeso, dióxido de cromo, otros óxidos de metales de transición, isótopos radiactivos seleccionados de emisores de electrones Auger, emisores alfa y emisores beta, y combinaciones de los mismos.

45 Los ejemplos de emisores de electrones Auger incluyen ^{51}Cr , ^{67}Ga , ^{71}Ge , ^{75}Se , ^{77}Br , $^{80\text{m}}\text{Br}$, $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{103}Pd , $^{103\text{m}}\text{Rh}$, ^{111}In , $^{113\text{m}}\text{In}$, $^{115\text{m}}\text{In}$, $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{119}Sb , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}Cs , ^{161}Ho , ^{165}Er , $^{193\text{m}}\text{Pt}$, $^{195\text{m}}\text{Pt}$, ^{201}Tl y ^{203}Pb .

Los ejemplos de emisores alfa incluyen ^{211}At y ^{213}Bi .

50 Los ejemplos de emisores beta incluyen: emisores β de baja energía tales como ^{191}Os , ^{35}S , ^{33}P , ^{45}Ca , ^{199}Au , ^{169}Er , ^{67}Cu , ^{47}Sc , ^{177}Lu , ^{161}Tb y ^{105}Rh ; emisores β de energía media tales como ^{131}I , ^{153}Sm , ^{77}As , ^{143}Pr , ^{198}Au , ^{159}Gd , ^{109}Pd , ^{186}Re , ^{111}Ag y ^{149}Pm ; y emisores β de alta energía tales como ^{165}Dy , ^{89}Sr , ^{32}P , ^{166}Ho , ^{188}Re , $^{114\text{m}}\text{In}$, ^{142}Pr , ^{90}Y y ^{76}As .

55 Los ejemplos de isótopos radiactivos que pueden usarse en radioterapia incluyen ^{32}P , $^{153\text{m}}\text{S}$, ^{90}Y , ^{125}I , ^{192}Ir , ^{103}Pd , ^{111}In , ^{166}Ho y ^{213}Bi .

Los ejemplos de isótopos radiactivos que pueden usarse como agente de diagnóstico incluyen $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{67}Ga , ^{64}Cu , ^{89}Zr y ^{18}F .

60 Cuando va a usarse un isótopo radiactivo según la invención, el/los radionúclido(s) puede(n) usarse como material particulado en sí mismo(s) o puede(n) combinarse con uno o más de otros materiales particulados adecuados. En otras palabras, el material particulado puede comprender uno o más isótopos radiactivos. Por ejemplo, puede usarse ^{67}Ga en una forma en la que se combina con material particulado de óxido de hierro.

65 En algunas realizaciones de la invención, se prefiere que el material particulado sea magnético. Los expertos en la técnica apreciarán que la composición y/o el tamaño de las partículas pueden influir en sus propiedades magnéticas. El material particulado magnético presentará generalmente propiedades ferromagnéticas, ferrimagnéticas o

superparamagnéticas.

5 El tamaño específico del material particulado magnético usado estará dictado generalmente por la aplicación prevista de las composiciones. Para algunas aplicaciones, puede ser deseable que el material particulado magnético tenga un tamaño de menos de aproximadamente 100 nm, o menos de aproximadamente 50 nm.

10 No hay ninguna limitación particular en el tipo de material particulado magnético que puede usarse según la invención. Los ejemplos de materiales magnéticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, hierro, níquel, cromo, cobalto, óxidos de los mismos o mezclas de cualquiera de estos. Los materiales particulados magnéticos de óxido de hierro preferidos incluyen óxido de hierro γ (es decir $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$, también conocido as maghemita) y magnetita (Fe_3O_4).

15 En algunas aplicaciones, puede ser deseable usar material magnético que es superparamagnético (es decir, partículas nano-superparamagnéticas). Tal como se usa en el presente documento, se pretende que el término "superparamagnético" signifique partículas magnéticas que no tienen las siguientes propiedades; (i) coercividad, (ii) remanencia o (iii) un bucle de histéresis cuando la tasa de cambio de un campo magnético aplicado es casi estática.

20 El material magnético se selecciona preferiblemente de ferritas de fórmula general $\text{MO.Fe}_2\text{O}_3$ en la que M es un metal bivalente tal como Fe, Co, Ni, Mn, Be, Mg, Ca, Ba, Sr, Cu, Zn, Pt o mezclas de los mismos, u óxidos de tipo magnetoplumbita de fórmula general $\text{MO.6Fe}_2\text{O}_3$ en la que M es un ión bivalente grande, hierro, cobalto o níquel metálico. Adicionalmente, las partículas pueden ser Fe, Ni, Cr o Co puro u óxidos de estos. Alternativamente pueden ser mezclas de cualquiera de estos.

25 En una realización, el material particulado magnético es o comprende óxido de hierro tal como magnetita (Fe_3O_4) o maghemita ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) con un tamaño de partícula preferiblemente inferior a 50 nm, por ejemplo de entre 1 y 40 nm.

El material particulado usado según la invención puede prepararse convenientemente usando técnicas conocidas en la técnica.

30 Según la invención, el material particulado se mantiene en el estado disperso mediante un estabilizador estérico. Por "mantenerse" en este contexto quiere decirse que en ausencia del estabilizador estérico el material particulado floculará o se depositará de otra forma fuera del portador líquido como un sedimento. En otras palabras, el estabilizador estérico funciona conservando el material particulado en el estado disperso.

35 Como resultado de que el material particulado se mantiene en el estado disperso, se considera que una composición administrable según la invención proporciona una dispersión estable del material particulado por todo el portador líquido. En este contexto, se considera que una dispersión "estable" es una en la que el material particulado disperso no se agrega en un grado no deseado a lo largo de la vida útil de almacenamiento esperada de la composición. Únicamente como orientación, una dispersión estable puede considerarse como una en la que el material
40 particulado disperso no aumenta en tamaño a través de agregación en más de un 20%, preferiblemente un 10%, más preferiblemente un 5%, lo más preferiblemente un 1%, tal como se mide mediante dispersión de luz dinámica, a lo largo de aproximadamente 12 meses, o a largo de aproximadamente dos semanas cuando la dispersión se diluye en una disolución que tiene una fuerza iónica alta, por ejemplo una disolución de NaCl 0,15 M.

45 Según la invención, un estabilizador estérico funciona manteniendo el material particulado en el estado disperso. Por ser un estabilizador "estérico" quiere decirse que la estabilización del material particulado por todo el portador líquido se produce como resultado de fuerzas de repulsión estéricas. Habiendo dicho esto, el estabilizador estérico puede presentar fuerzas de repulsión electrostáticas que también ayudan en la estabilización del material particulado. Sin embargo, los expertos en la técnica apreciarán que tales fuerzas electrostáticas proporcionarán poca, si es que
50 alguna, función de estabilización en portadores líquidos que tienen una fuerza iónica relativamente alta. Por tanto, la función de estabilización estérica del estabilizador usado según la invención desempeña un papel importante en permitir que el material particulado se mantenga en un estado disperso por todo el portador líquido.

55 El estabilizador estérico usado según la invención tiene una composición polimérica. No hay ninguna limitación particular en el peso molecular del estabilizador estérico, y esta característica del estabilizador puede estar dictada en parte por el modo mediante el que las composiciones según la invención tienen que administrarse a un sujeto. El estabilizador estérico puede tener, por ejemplo, un peso molecular promedio en número de hasta aproximadamente 50.000.

60 En algunas realizaciones de la invención, puede ser preferible que el peso molecular promedio en número del estabilizador estérico sea inferior a aproximadamente 30.000, o inferior a aproximadamente 20.000, o inferior a aproximadamente 10.000 o incluso inferior a aproximadamente 5.000. El peso molecular promedio en número del estabilizador estérico también puede oscilar entre aproximadamente 1.000 y aproximadamente 3.000.

65 Se ha encontrado que estabilizadores estéricos usados según la invención que tienen un peso molecular promedio en número relativamente bajo (por ejemplo inferior a aproximadamente 5.000, preferiblemente en el intervalo de

desde aproximadamente 1.000 hasta aproximadamente 3.000) son eficaces en la estabilización de material particulado, particularmente material particulado submicrométrico (es decir, cuando la dimensión más grande del material particulado es inferior a 1 micrómetro).

5 Los valores de peso molecular definidos en el presente documento son los determinados usando cromatografía de permeación en gel (CPG).

10 Se ha encontrado que estabilizadores estéricos usados según la invención presentan propiedades de estabilización altamente eficaces porque la estabilización del material particulado puede lograrse a concentraciones tanto bajas como altas del material particulado en el portador líquido. También se ha encontrado que los estabilizadores dan lugar a dispersiones estables del material particulado por todos los portadores líquidos que tienen una fuerza iónica alta (tal como disolución de NaCl 0,15 M, e incluso de hasta una disolución saturada de NaCl a temperatura ambiente) y a lo largo de un intervalo de pH amplio.

15 Para determinadas aplicaciones de composiciones administrables según la invención (por ejemplo composiciones administradas por vía parenteral para obtención de imágenes), puede ser deseable que el material particulado administrado (por ejemplo un agente de contraste) tenga una corona de estabilización pequeña (es decir, el volumen ocupado alrededor del material particulado por el estabilizador). La capacidad de los estabilizadores estéricos usados según la invención para funcionar de manera eficaz y eficiente al mismo tiempo que tienen un peso
20 molecular promedio en número relativamente bajo, los hace particularmente adecuados para su uso en las aplicaciones que pueden beneficiarse de la presencia de una corona de estabilización pequeña.

25 Tras administrarse a un sujeto, los componentes de la composición según la invención tomada *in vivo* se metabolizarán y/o excretarán en última instancia por el sujeto. Con respecto al estabilizador estérico, la reducción de su peso molecular promedio en número también puede facilitar ventajosamente este proceso.

30 La cantidad de estabilizador estérico usada en relación con el material particulado variará dependiendo de la naturaleza del material particulado, particularmente su tamaño. Por ejemplo, 1 g de material particulado de 5 nm requerirá más estabilizador que 1 g de material particulado de 1 micrómetro debido a su área superficial aumentada. Los expertos en la técnica podrán determinar la cantidad requerida de estabilizador para un material particulado
35 dado.

Al menos uno de los segmentos poliméricos de anclaje y estabilización estérica que constituyen el estabilizador estérico se derivan de uno o más monómeros etilénicamente insaturados que se han polimerizado mediante una
40 técnica de polimerización viva. A continuación se comentan detalles adicionales referentes a técnicas de polimerización viva adecuadas. Cuando sólo uno de los segmentos se deriva de esta manera, el otro segmento puede derivarse mediante cualquier otra técnica de polimerización convencional conocida por los expertos en la técnica.

45 Por "segmento polimérico de estabilización estérica" quiere decirse un segmento o región del estabilizador estérico que es polimérico (es decir, formado por la polimerización de al menos un tipo de monómero) y que proporciona la función de estabilización estérica del estabilizador estérico. Por conveniencia, el segmento polimérico de estabilización estérica puede denominarse a continuación en el presente documento segmento polimérico "A".

50 Tal como se le aludió anteriormente, el segmento polimérico de estabilización estérica funciona estabilizando el material particulado por todo el portador líquido proporcionando fuerzas de repulsión estéricas.

Al ser polimérico, se apreciará que el segmento de estabilización estérica comprende residuos de monómero polimerizados. Por tanto, el segmento comprenderá residuos de monómero polimerizados que dan lugar a las
55 propiedades de estabilización estérica requeridas. Los residuos de monómero polimerizados que constituyen el segmento polimérico de estabilización estérica pueden ser iguales o diferentes.

El segmento polimérico de estabilización estérica puede estar sustituido con un resto (por ejemplo un sustituyente opcional tal como se define en el presente documento), o contener un residuo de monómero polimerizado, que da
60 lugar a propiedades de estabilización electrostática.

Con el fin de proporcionar el efecto de estabilización estérica deseado, el segmento polimérico de estabilización estérica será soluble al menos en el portador líquido de la composición. La determinación de la solubilidad de un
65 segmento polimérico de estabilización estérica dado en un portador líquido dado puede determinarse fácilmente preparando simplemente el segmento polimérico de manera aislada y realizando una prueba de solubilidad adecuada en el portador líquido elegido.

El estabilizador estérico en su totalidad puede ser o no soluble en el líquido portador dado, pero no obstante presentará un segmento polimérico de estabilización estérica que sí lo es.

Los expertos en la técnica tendrán conocimiento de los materiales poliméricos que pueden emplearse como

5 segmento polimérico de estabilización estérica, así como de los monómeros que pueden polimerizarse para formar tales polímeros. Por ejemplo, los materiales poliméricos adecuados incluyen, pero no se limitan a, poli(acrilamida, poli(óxido de etileno), poli(acrilato de hidroxietilo), poli-N-isopropilacrilamida, poli(metacrilato de dimetilaminoetilo), polivinilpirrolidona y copolímeros de los mismos. Por tanto, los monómeros adecuados que pueden usarse para formar el segmento polimérico de estabilización incluyen, pero no se limitan a, acrilamida, óxido de etileno, acrilato de hidroxietilo, N-isopropilacrilamida, metacrilato de dimetilaminoetilo, vinilpirrolidona y combinaciones de los mismos.

10 El segmento polimérico de estabilización estérica particular usado como parte del estabilizador estérico dependerá por supuesto de la naturaleza del portador líquido. Por ejemplo, si se usa un portador líquido acuoso, el segmento polimérico de estabilización estérica debe ser soluble en los medios acuosos. Los expertos en la técnica podrán seleccionar un segmento polimérico de estabilización estérica apropiado para el portador líquido elegido.

15 Al poder seleccionar un segmento polimérico de estabilización estérica específico independiente del segmento polimérico de anclaje, los estabilizadores estéricos usados según la invención pueden diseñarse a medida ventajosamente para adecuarse a un portador líquido particular y de ese modo maximizar las propiedades de estabilización estérica del estabilizador estérico.

20 Pude usarse una técnica de polimerización para preparar el segmento de estabilización estérica. Se ha encontrado que las técnicas de polimerización viva son particularmente útiles en la preparación del segmento polimérico de estabilización estérica. Los expertos en la técnica apreciarán que "polimerización viva" es una forma de polimerización por adición mediante la cual el crecimiento de la cadena se propaga esencialmente sin transferencia de cadenas y esencialmente sin terminación que da lugar a cadenas de polímero muertas. Por una "cadena de polímero muerta" quiere decirse una que no experimenta adición adicional de monómeros.

25 En una polimerización viva, normalmente todas las cadenas de polímero se inician al comienzo de la polimerización iniciándose cadenas nuevas mínimas en fases posteriores de la polimerización. Tras este proceso de iniciación, todas las cadenas de polímero crecen en efecto a la misma velocidad. Las características y propiedades de una polimerización viva incluyen generalmente (i) el peso molecular del polímero aumenta con la conversión, (ii) hay una distribución estrecha de las longitudes de cadena de polímero (es decir, tienen un peso molecular similar) y (iii) pueden añadirse monómeros adicionales a la cadena de polímero para crear estructuras de copolímero de bloque. Por tanto, la polimerización viva permite un excelente control sobre el peso molecular, arquitectura de cadenas de polímero y polidispersidad del polímero resultante que no pueden lograrse con métodos de polimerización no viva.

30 Pueden seleccionarse técnicas de polimerización viva adecuadas de polimerización iónica y polimerización por radicales controlada (CRP). Los ejemplos de CRP incluyen, pero no se limitan a, polimerización por iniferter, polimerización mediada por radicales libres estables (SFRP), polimerización por radicales de transferencia de átomos (ATRP) y polimerización por transferencia de cadenas por adición-fragmentación reversible (RAFT).

40 La polimerización iónica viva es una forma de polimerización por adición mediante la cual los portadores de cadenas cinéticos son iones o pares de iones. La polimerización avanza por medio de portadores de cadena cinéticos aniónicos o catiónicos. En otras palabras, la especie de propagación portará una carga o bien negativa o bien positiva, y como tal habrá también un contraión o contraanión asociado, respectivamente. Por ejemplo, en el caso de polimerización aniónica, la polimerización puede realizarse usando un resto representado como $I^{\ominus}M^{\ominus}$, en el que I representa un organo-anión (por ejemplo un anión alquilo opcionalmente sustituido) y M representa un contraanión asociado, o en el caso de polimerización catiónica viva, el resto puede representarse como $I^{\oplus}M^{\oplus}$, en el que I representa un organo-catión (por ejemplo un catión alquilo opcionalmente sustituido) y M representa un contraanión asociado. Los expertos en la técnica conocer bien restos adecuados para realizar polimerización viva aniónica y catiónica.

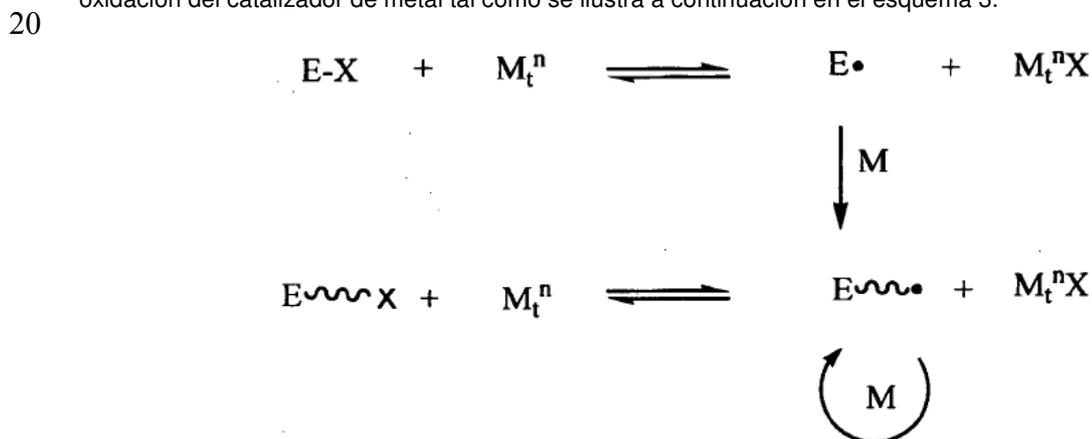
50 La técnica de polimerización viva puede ser una técnica de CRP.

55 La polimerización por iniferter es una forma bien conocida de CRP, y se entiende generalmente que avanza mediante un mecanismo ilustrado a continuación en el esquema 1.

5 Los ejemplos de restos de SFRP que pueden generar radicales fenoxilo incluyen los que comprenden un grupo fenoxilo sustituido en las posiciones 2 y 6 con grupos voluminosos tales como terc-alquilo (por ejemplo t-butilo), fenilo o dimetilbencilo, y opcionalmente sustituidos en la posición 4 con un grupo alquilo, alquinoxilo, arilo o ariloxilo o con un grupo que contiene heteroátomo (por ejemplo S, N u O) tal como un grupo dimetilamino o difenilamino. También se contemplan análogos de tiofenoxilo de tales restos que contienen fenoxilo.

10 Los restos de SFRP que pueden generar radicales nitroxilo incluyen los que comprenden el sustituyente R^1R^2N-O- , en el que R^1 y R^2 son grupos alquilo terciario, o en el que R^1 y R^2 junto con el átomo de N forman una estructura cíclica, preferiblemente que tiene una ramificación terciaria en las posiciones α con respecto al átomo de N. Los ejemplos de tales sustituyentes nitroxilo incluyen 2,2,5,5-tetraalquilpirrolidinóxilo, así como aquellos en los que el anillo de heterociclo de 5 miembros está condensado con un anillo alicíclico o aromático, sustituyentes iminoxilo y dialquilaminóxilo alifáticos impedidos. Un sustituyente nitroxilo común empleado en SFRP es 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidinilóxilo.

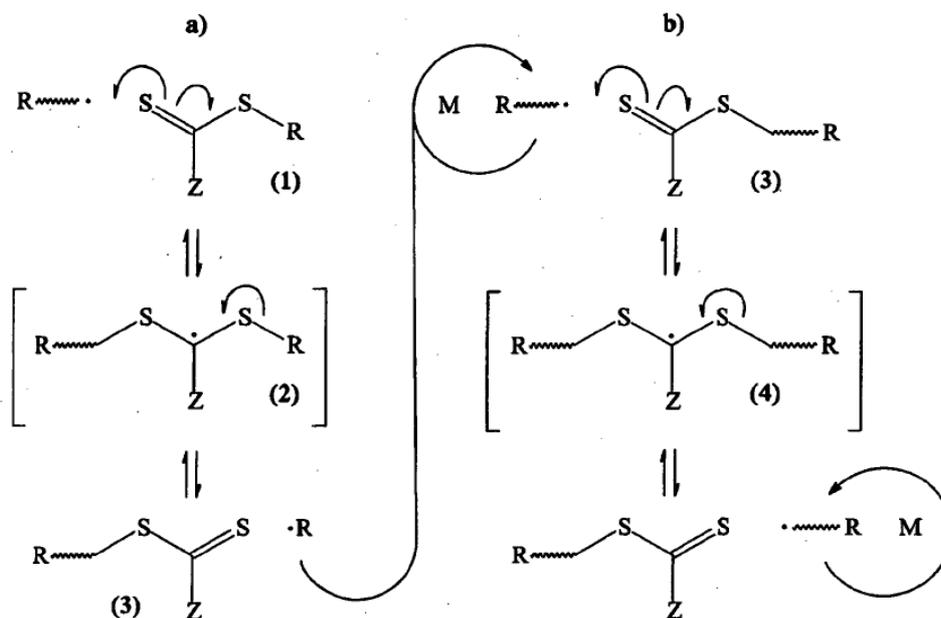
15 ATRP es una forma bien conocida de CRP, y emplea generalmente un catalizador de metal de transición para desactivar de manera reversible un radical en propagación mediante transferencia de un átomo o grupo transferible tal como un átomo de halógeno a la cadena de polímero en propagación, reduciendo de ese modo el estado de oxidación del catalizador de metal tal como se ilustra a continuación en el esquema 3.



Esquema 3: Mecanismo general de polimerización por radicales controlada con polimerización por radicales de transferencia de átomos

25 Con referencia al esquema 3, se transfiere un grupo o átomo transferible (X, por ejemplo haluro, hidroxilo, alcoxilo C_1-C_6 , ciano, cianato, tiocianato o azido) desde el compuesto orgánico (E) (por ejemplo alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, alquilarilo opcionalmente sustituido o la cadena de polímero) hasta un catalizador de metal de transición (M_t , por ejemplo cobre, hierro, oro, plata, mercurio, paladio, platino, cobalto, manganeso, rutenio, molibdeno, niobio o zinc) que tiene un número de oxidación (n), tras lo cual se forma una especie radicalaria que inicia polimerización con monómero (M). Como parte de este proceso, el complejo de metal se oxida ($M_t^{n+1}X$). Entonces se establece una secuencia de reacción similar entre la cadena de polímero en propagación y las cadenas de polímero con los extremos reactivos ocupados con X durmientes.

35 La polimerización por RAFT se conoce bien en la técnica y se cree que funciona a través del mecanismo explicado resumidamente a continuación en el esquema 4.



Esquema 4: Mecanismo general de polimerización por radicales controlada con polimerización por transferencia de cadena por adición-fragmentación reversible

5

Con referencia al esquema 4, se cree que la polimerización por RAFT avanza a través de una secuencia de reacción inicial (a) que implica la reacción de un resto de RAFT (1) con un radical de propagación. La especie radicalaria intermedia lábil (2) que se forma se fragmenta para formar una especie de polímero durmiente desactivado temporalmente (3) junto con un radical (R) derivado del resto de RAFT. Este radical puede promover entonces la polimerización del monómero (M), reiniciando de ese modo la polimerización. La cadena de polímero en propagación puede reaccionar entonces con la especie de polímero durmiente (3) para promover la secuencia de reacción (b) que es similar a la secuencia de reacción (a). Por tanto, se forma un radical intermedio lábil (4) y posteriormente se fragmenta para formar de nuevo una especie de polímero durmiente junto con un radical que puede producir un crecimiento adicional de la cadena.

10

15

Los restos de RAFT comprenden generalmente un grupo tiocarbonilto (que es un resto divalente representado por: -C(S)S-) e incluyen xantatos, ditióeseres, ditiocarbonatos, ditiocarbamatos y tritiocarbonatos.

20

El segmento polimérico de estabilización estérica puede formarse mediante la polimerización de un tipo de monómero o una combinación de dos o más monómeros diferentes. Por consiguiente, el segmento polimérico de estabilización estérica puede ser un segmento homopolimérico o un segmento copolimérico.

25

Dado que el segmento polimérico de estabilización forma sólo parte del estabilizador estérico, en vez de definir el segmento polimérico de estabilización estérica en cuanto a su peso molecular promedio en número, puede ser útil en su lugar hacer referencia al número de unidades monoméricas polimerizadas que forman colectivamente el segmento. Por tanto, aunque no hay ninguna limitación particular en el número de tales unidades que forman colectivamente el segmento polimérico de estabilización estérica, en algunas realizaciones de la invención puede ser deseable que el estabilizador estérico tenga un peso molecular promedio en número relativamente bajo. En ese caso, es preferible que el segmento polimérico de estabilización estérica tenga menos de aproximadamente 50, más preferiblemente menos de aproximadamente 40, lo más preferiblemente desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 30 unidades de residuo de monómero polimerizado que constituyen el segmento global.

30

35

Por un "segmento polimérico de anclaje" quiere decirse un segmento o región del estabilizador estérico que es polimérico y que tiene una afinidad hacia la superficie del material particulado y funciona para sujetar el estabilizador estérico al material particulado. Por conveniencia, el segmento polimérico de anclaje puede denominarse a continuación en el presente documento segmento polimérico "B".

40

Al ser polimérico, se apreciará que el segmento de anclaje comprende residuos de monómero polimerizados. En particular, el segmento comprenderá residuos de monómero polimerizados que dan lugar a la afinidad de unión requerida hacia el material particulado. Los residuos de monómero polimerizados que constituyen el segmento polimérico de anclaje pueden ser iguales o diferentes.

Se cree que la capacidad del segmento de anclaje para presentar múltiples sitios para interacciones de unión con el material particulado al menos en parte da lugar a las propiedades de estabilización excelentes proporcionadas por el estabilizador estérico.

5 Generalmente, el segmento de anclaje tendrá al menos dos residuos de monómero polimerizados que proporciona cada uno un sitio para la unión con el material particulado, preferiblemente al menos tres, más preferiblemente al menos cinco, todavía más preferiblemente al menos siete, lo más preferiblemente al menos diez de tales residuos de monómero polimerizados. No se requiere necesariamente que todos los residuos de monómero polimerizados que constituyen el segmento de anclaje den lugar a una interacción de unión con el material particulado, pero se
10 prefiere generalmente que la mayoría, si no todos, de los residuos de monómero polimerizados que constituyen el segmento de anclaje den lugar a una interacción de unión con el material particulado.

Puede describirse por tanto el segmento de anclaje como que tiene múltiples sitios que sujetan colectivamente el estabilizador al material particulado.
15

El segmento polimérico de anclaje también puede sustituirse con un resto (por ejemplo un sustituyente opcional tal como se define en el presente documento) que puede dar lugar o no a una interacción de unión con el material particulado.

20 Con el fin de proporcionar el efecto de anclaje deseado, el segmento polimérico de anclaje tendrá una afinidad de unión hacia el material particulado. El modo específico mediante el cual los segmentos de anclaje se unen al material particulado no es particularmente importante, por ejemplo puede ser por medio de fuerzas electrostáticas, enlaces de hidrógeno, carga iónica, fuerzas de Van der Waals o cualquier combinación de los mismos. Una ventaja particular proporcionada por el segmento polimérico de anclaje es que puede proporcionar múltiples sitios para
25 interacciones de unión con el material particulado. Por tanto, incluso cuando un sitio de unión dado sólo proporciona una interacción relativamente débil con el material particulado, la presencia de múltiples de tales sitios dentro del segmento permite que como un todo se una de manera segura con el material particulado.

El segmento polimérico de anclaje específico requerido estará dictado generalmente por la naturaleza del material
30 particulado al que se une. Cuando se describe la interacción del segmento polimérico de anclaje con el material particulado, puede ser conveniente referirse al carácter hidrófilo e hidrófobo del segmento y el material particulado. Por tanto, en general, se producirán interacciones de unión adecuadas cuando el segmento y el material particulado tienen un carácter hidrófilo o hidrófobo similar. Por ejemplo, cuando el material particulado tiene una superficie relativamente hidrófila (por ejemplo su superficie puede humedecerse con una disolución acuosa), entonces debe
35 lograrse una buena unión usando un segmento polimérico de anclaje que tiene carácter hidrófilo (por ejemplo en su forma aislada el segmento será soluble en un medio acuoso). Puede realizarse un ejemplo de este tipo en el que el material particulado es de un tipo que puede formar una carga sobre su superficie. En ese caso, puede ser deseable que el segmento comprenda residuos polimerizados de monómeros que también pueden formar una carga (por ejemplo residuos de un monómero ionizable) para promover la unión iónica entre el segmento y el material
40 particulado. La promoción de la formación de tales especies cargadas puede facilitarse ajustando el pH del portador líquido el que residen el estabilizador y el material particulado.

Mediante el término "monómero ionizable" quiere decirse que el monómero comprende un grupo funcional que puede ionizarse en disolución para formar un grupo catiónico o aniónico. Tales grupos funcionales generalmente
45 podrán ionizarse en condiciones ácidas o básicas a través de pérdida o aceptación de un protón. Generalmente, los grupos funcionales son grupos ácidos o grupos básicos (es decir, grupos que pueden donar o aceptar un átomo de H, respectivamente). Por ejemplo, un grupo funcional ácido carboxílico puede formar un anión carboxilato en condiciones básicas, y un grupo funcional amina puede formar un catión de amonio cuaternario en condiciones ácidas. Los grupos funcionales también pueden ionizarse a través de un proceso de intercambio iónico.

Los ejemplos de monómeros ionizables adecuados que tienen grupos ácidos incluyen, pero no se limitan a, ácido metacrílico, ácido acrílico, ácido itacónico, ácidos p-estirenocarboxílicos, ácidos p-estirenosulfónicos, ácido
50 vinilsulfónico, ácido vinilfosfónico, fosfato de monoacriloxietilo, fosfato de 2-(metacriloiloxi)etilo, ácido etacrílico, ácido alfa-cloroacrílico, ácido crotónico, ácido fumárico, ácido citracónico, ácido mesacónico y ácido maleico. Los ejemplos de monómeros ionizables adecuados que tienen grupos básicos incluyen, pero no se limitan a, acrilatos y metacrilatos de 2-(dimetilamino)etilo y propilo, y los correspondientes acrilatos y metacrilatos de 3-(dietilamino)etilo y propilo.
55

Los expertos en la técnica podrán seleccionar un segmento polimérico de anclaje apropiado para unirse con la superficie de un material particulado dado.
60

Al poder seleccionar un segmento polimérico de anclaje específico independiente del segmento polimérico de estabilización estérica, los estabilizadores estéricos usados según la invención pueden diseñarse a medida ventajosamente para adecuarse a un material particulado particular y de ese modo maximizar las propiedades de anclaje del estabilizador estérico. Por ejemplo, puede ser deseable que el segmento polimérico de anclaje comprenda grupos funcionales ácido carboxílico, fosfinato, fosfonato y/o fosfato. Cuando el material particulado al
65

que se une el segmento de anclaje comprende hierro (por ejemplo material particulado de óxido de hierro magnético), puede ser deseable que el segmento comprenda grupos funcionales fosfinato, fosfonato y/o fosfato. Tales segmentos se formarán generalmente usando monómeros que comprenden los grupos funcionales de fósforo.

5 Los expertos en la técnica apreciarán la variedad de materiales poliméricos que puede emplearse como segmento polimérico de anclaje, en cuanto a los monómeros que pueden polimerizarse para formar tales polímeros. Por ejemplo, los materiales poliméricos adecuados incluyen, pero no se limitan a, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), poliestireno, poli(ácido itacónico), poli(ácidos p-estirenocarboxílicos), poli(ácidos p-estirenosulfónicos), poli(ácido vinilsulfónico), poli(ácido vinilfosfónico), poli(fosfato de monoacriloxietilo), poli(fosfato de 2-(metilacrililoxi)etilo), poli(ácido etacrílico), poli(ácido alfa-cloroacrílico), poli(ácido crotónico), poli(ácido fumárico), poli(ácido citracónico), poli(ácido mesacónico), poli(ácido maleico), poli(acrilatos y metacrilatos de 2-(dimetilamino)etilo y propilo), los correspondientes poli(acrilatos y metacrilatos de 3-(dietilamino)etilo y propilo), polímeros de acrilato y metacrilato hidrófobos, poli(metacrilato de dimetilaminoetilo), y copolímeros de los mismos. Por tanto, los monómeros adecuados que pueden usarse para formar el segmento polimérico de anclaje incluyen, pero no se limitan a, ácido acrílico, ácido metacrílico, ácido itacónico, ácidos p-estirenocarboxílicos, ácidos p-estirenosulfónicos, ácido vinilsulfónico, ácido vinilfosfónico, fosfato de monoacriloxietilo, fosfato de 2-(metilacrililoxi)etilo, ácido etacrílico, ácido alfa-cloroacrílico, ácido crotónico, ácido fumárico, ácido citracónico, ácido mesacónico, ácido maleico, acrilatos y metacrilatos de 2-(dimetilamino)etilo y propilo, los correspondientes acrilatos y metacrilatos de 3-(dietilamino)etilo y propilo, estireno, monómeros de acrilato y metacrilato hidrófobos, metacrilato de dimetilaminoetilo, y combinaciones de los mismos.

Se ha encontrado que técnicas de polimerización viva tales como las descritas en el presente documento son particularmente útiles en la preparación del segmento polimérico de anclaje. Al menos uno de los segmentos poliméricos de anclaje y estabilización estérica se derivan de uno o más monómeros etilénicamente insaturados que se han polimerizado mediante una técnica de polimerización viva. Cuando sólo uno de los segmentos se deriva de esta manera, será preferiblemente el segmento de anclaje.

El segmento polimérico de anclaje puede formarse mediante la polimerización de un tipo de monómero o una combinación de dos o más monómeros. Por consiguiente, el segmento polimérico de anclaje puede ser un segmento homopolimérico o un segmento copolimérico.

Dado que el segmento polimérico de anclaje forma sólo parte del estabilizador estérico, en vez de definir el segmento polimérico de anclaje en cuanto a su peso molecular promedio en número, puede ser útil en su lugar hacer referencia al número de unidades monoméricas polimerizadas que forman colectivamente el segmento. Por tanto, aunque no hay ninguna limitación particular en el número de tales unidades que forman colectivamente el segmento polimérico de anclaje, en algunas realizaciones de la invención puede ser deseable que el estabilizador estérico tenga un peso molecular promedio en número relativamente bajo. En ese caso, es preferible que el segmento polimérico de anclaje tenga menos de aproximadamente 50, más preferiblemente menos de aproximadamente 40, todavía más preferiblemente menos de aproximadamente 30, incluso más preferiblemente desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 25, lo más preferiblemente desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 15 unidades de residuos de monómero polimerizadas que constituyen el segmento global.

Cuando se selecciona el segmento polimérico de anclaje y estabilización estérica, o los monómeros que pueden usarse para prepararlos, puede ser deseable considerar las propiedades de los segmentos poliméricos respectivos en el contexto de la aplicación prevista de la composición. Por ejemplo, uno o ambos segmentos poliméricos pueden seleccionarse de manera que sean biodegradables y/o biocompatibles.

Siempre que el estabilizador funcione tal como se describe en el presente documento, no hay ninguna limitación particular sobre cómo deben disponerse espacialmente el segmento polimérico de estabilización y el segmento polimérico de anclaje.

El segmento polimérico de estabilización estérica y el segmento polimérico de anclaje pueden acoplarse entre sí mediante cualquier medio adecuado para formar el estabilizador estérico usado según la invención. Por ejemplo, el estabilizador estérico puede describirse como, o que comprende, la estructura A-C-B, en la que A representa el segmento polimérico de estabilización estérica, B representa el segmento polimérico de anclaje y C representa un resto de acoplamiento. Alternativamente, el segmento polimérico de estabilización estérica y el segmento polimérico de anclaje pueden acoplarse directamente entre sí por medio de un enlace covalente y por tanto el estabilizador puede describirse sencillamente como, o que comprende, un copolímero de bloque A-B. En ese caso, A representa el segmento polimérico de estabilización estérica y B representa el segmento polimérico de anclaje.

Se apreciará a partir de la descripción anterior que cada uno de A y B puede ser independientemente un homopolímero o un copolímero (por ejemplo al azar, de bloque, cónico, etc.). El estabilizador puede comprender más de un segmento polimérico de estabilización estérica (A) y más de un segmento polimérico de anclaje (B). Por ejemplo, el estabilizador puede describirse como o que comprende un copolímero de bloque A-B-A. En ese caso, cada A representa el segmento polimérico de estabilización estérica, que puede ser igual o diferente, y B representa el segmento polimérico de anclaje. El estabilizador también puede describirse como, o que comprende, un

copolímero de bloque B-A-B, en el que cada B representa el segmento polimérico de anclaje, que puede ser igual o diferente, y A representa el segmento polimérico de estabilización estérica que tiene una longitud de cadena suficiente de manera que forma un “bucle” que se extiende hacia el portador líquido y realiza su papel de estabilización.

5 El estabilizador también puede tener estructuras más complejas tales como estructuras de polímero en estrella y en peine. En ese caso, el segmento polimérico de anclaje B podría representar la estructura principal del polímero principal de tales estructuras, uniéndose a la misma múltiples segmentos poliméricos de estabilización estérica A.

10 La interacción de un estabilizador estérico usado según la invención (en forma de una estructura de copolímero de bloque A-B) con material particulado en el portador líquido puede ilustrarse en el esquema simplificado no a escala mostrado en la figura 1.

15 Con referencia a la figura 1, el estabilizador estérico representado por un copolímero de bloque A-B presenta una afinidad hacia la superficie del material particulado (P) a través del segmento polimérico de anclaje (B). Por tanto, el segmento polimérico de anclaje (B) sujeta el estabilizador estérico al material particulado. El segmento polimérico de anclaje (B) proporciona múltiples sitios para interacciones de unión entre el segmento y el material particulado. El segmento polimérico de estabilización estérica (A), que es diferente del segmento (B), es soluble en el portador líquido y funciona manteniendo el material particulado disperso por todo el portador líquido. Se apreciará que en la práctica la superficie del material particulado tendrá muchos estabilizadores estéricos sujetos a la misma, y que estos se han omitido de la ilustración en la figura 1 por claridad.

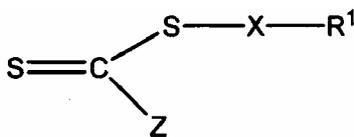
25 En la figura 2 se muestra una ilustración similar a la de la figura 1, en la que el estabilizador estérico usado según la invención está en forma de un copolímero de bloque A-B-A.

30 Al menos uno de los segmentos poliméricos de anclaje y estabilización estérica se derivan de uno o más monómeros etilénicamente insaturados que se han polimerizado mediante una técnica de polimerización viva tal como polimerización iónica, polimerización por iniferter, SFRP, ATRP y polimerización por RAFT. De estas técnicas de polimerización viva, se prefiere la polimerización por RAFT.

35 Tal como se comentó anteriormente, la polimerización por RAFT es una técnica de polimerización por radicales bien conocida que permite que se preparen polímeros que tienen una arquitectura molecular bien definida y una baja polidispersidad. La polimerización por RAFT se realiza usando un agente o resto de RAFT, y polímeros formados bajo el control del agente de RAFT (es decir, polimerizados por medio de un mecanismo de RAFT para formar un polímero) pueden denominarse convenientemente “polímero de RAFT” o “polímero derivado de RAFT”.

En una realización de la invención, el estabilizador estérico es un polímero derivado de RAFT.

40 Los expertos en la técnica apreciarán que se representa comúnmente que agentes de RAFT tienen la estructura general Z-C(S)-S-R, y que tras la formación un polímero derivado de RAFT comprenderá el residuo de reacción del agente de RAFT. Por tanto, un estabilizador estérico usado según la invención puede tener una estructura representada por la fórmula general (I):



(I)

45 en la que X representa, solo o conjuntamente con R¹ o Z, la estructura polimérica del estabilizador estérico (por ejemplo que tiene una estructura de copolímero de bloque AB o A-B-A, etc., tal como se describió anteriormente en el presente documento), R¹ y Z son grupos derivados del agente de RAFT usados en la preparación del estabilizador estérico y se seleccionan independientemente de manera que pueden funcionar como agente de RAFT en la polimerización de los monómeros que dan lugar a X.

50 Cuando R¹ o Z funciona como parte del estabilizador estérico, funcionará generalmente como segmento polimérico de estabilización estérica, en cuyo caso X representará el segmento polimérico de anclaje. En una realización de este tipo, R¹ o Z presentarán propiedades de estabilización estérica tal como se describe en el presente documento, y X será un segmento polimérico de anclaje tal como se describe en el presente documento que se ha formado mediante polimerización por RAFT.

Con el fin de funcionar como agente de RAFT en la polimerización del uno o más monómeros etilénicamente insaturados, los expertos en la técnica apreciarán que R¹ será normalmente un grupo orgánico que funciona como

grupo saliente de radical libre en las condiciones de polimerización empleadas y sin embargo, como grupo saliente de radical libre, conserva la capacidad para reiniciar la polimerización. De manera similar, los expertos en la técnica apreciarán que Z será normalmente un grupo orgánico que funciona para dar una reactividad adecuadamente alta del resto C=S en el agente de RAFT hacia la adición de radicales libres sin ralentizar la velocidad de fragmentación del radical de aducto de RAFT hasta el grado de que la polimerización se retrase excesivamente.

Los ejemplos de grupos R¹ adecuados incluyen alquilo, alquilarilo, alcoxiarilo, alcoxiheteroarilo y una cadena de polímero, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidrófilos.

Los ejemplos más específicos de grupos R¹ adecuados pueden incluir alquilo C₁-C₆, alcoxiarilo o heteroarilo C₁-C₆, y una cadena de polímero seleccionada de polímeros de poli(óxido de alquileno) tales como polietilenglicol o polipropilenglicol solubles en agua, y derivados con los extremos reactivos ocupados con alquilo de los mismos, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidrófilos seleccionados de -CO₂H, -CO₂RN, -SO₃H, -OSO₃H, -SORN, -SO₂RN, -OP(OH)₂, -P(OH)₂, -PO(OH)₂, -OH, -ORN, -(OCH₂-CHR)_w-OH, -CONH₂, CONHR', CONR'R'', -NR'R''', -N⁺R'R''R''', en los que R se selecciona de alquilo C₁-C₆, w es de 1 a 10, R', R'' y R''' se seleccionan independientemente de alquilo y arilo que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes hidrófilos seleccionados de -CO₂H, -SO₃H, -OSO₃H, -OH, -(COCH₂CHR)_w-OH, -CONH₂, -SOR y SO₂R, y sales de los mismos, R y w son tal como se definieron anteriormente. Los grupos R¹ preferidos incluyen, pero no se limitan a, -CH(CH₃)CO₂H, -CH(CO₂H)CH₂CO₂H, -C(CH₃)₂CO₂H, -CH(CH₃)CO₂(CH₂CH₂O)_nH y -CH(CH₃)CO₂(CH₂CH₂O)_nCH₃, en los que n oscila entre aproximadamente 5 y aproximadamente 50, o entre aproximadamente 10 y aproximadamente 25.

Pueden seleccionarse grupos Z adecuados de alcoxilo opcionalmente sustituido, ariloxilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, alquiltio opcionalmente sustituido, arilalquiltio opcionalmente sustituido, dialcoxi o diariloxifosfinilo [-P(=O)OR₂], dialquil o diarilfosfinilo [-P(=O)RO₂], acilamino opcionalmente sustituido, acilimino opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, R¹-(X)-S- y una cadena de polímero, por ejemplo una seleccionada de polímeros de poli(óxido de alquileno) tales como polietilenglicol o polipropilenglicol solubles en agua, y derivados con los extremos reactivos ocupados con alquilo de los mismos, en los que R¹ y X son tal como se definieron anteriormente y R² se selecciona de alquilo C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₁₈ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido y alcarilo opcionalmente sustituido. Los grupos Z preferidos incluyen, pero no se limitan a, -CH₂(C₆H₅), alquilo C₁-C₂₀,



en el que e es de 2 a 4, y -SR³, en el que R³ se selecciona de alquilo C₁ a C₂₀.

Los sustituyentes opcionales preferidos para grupos R² y Z incluyen epoxilo, hidroxilo, alcoxilo, acilo, aciloxilo, carboxilo (y sales), ácido sulfónico (y sales), alcoxi o ariloxicarbonilo, isocianato, ciano, sililo, halo y dialquilamino.

En la selección de los grupos tanto R¹ como Z de la fórmula (I), también se prefieren todas las combinaciones de grupos R¹ y Z preferidos.

Cuando el grupo hidrófilo es -N⁺R'R''R''' habrá un contraanión asociado.

R¹ también puede ser un grupo orgánico opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidrófobos. En ese caso, Z es preferiblemente un grupo orgánico opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidrófilos.

Tal como se usa en el presente documento, los términos "arilo" y "heteroarilo" se refieren a cualquier sustituyente que incluye o consiste en uno o más anillos aromáticos o heteroaromáticos respectivamente, y que se une por medio de un átomo de anillo. Los anillos pueden ser sistemas de anillos mono o policíclicos, aunque se prefieren anillos de 5 ó 6 miembros mono o bicíclicos. Los ejemplos de anillos adecuados incluyen, pero no se limitan a, benceno, bifenilo, terfenilo, cuaterfenilo, naftaleno, tetrahidronaftaleno, 1-bencilnaftaleno, antraceno, dihidroantraceno, benzantraceno, dibenzantraceno, fenantraceno, perileno, piridina, 4-fenilpiridina, 3-fenilpiridina, tiofeno, benzotiofeno, naftotiofeno, tiantreno, furano, benzofurano, pireno, isobenzofurano, cromoeno, xanteno, fenoxatina, pirrol, imidazol, pirazol, pirazina, pirimidina, piridazina, indol, indolizina, isoindol, purina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, quinoxalina, quinazolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, fenazina, isotiazol, isooxazol, fenoxazina y similares, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

En esta memoria descriptiva "opcionalmente sustituido" significa que un grupo puede estar sustituido adicionalmente o no con uno o más grupos seleccionados de, pero sin limitarse a, alquilo, alqueno, alquino, arilo, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, haloarilo, hidroxilo, alcoxilo, alquenoalquilo, ariloxilo, benciloxilo, haloalcoxilo, haloalquenoalquilo, acetileno, carboximidilo, haloariloxilo, isociano, ciano, formilo, carboxilo, nitro, nitroalquilo,

nitroalqueno, nitroalquino, nitroarilo, alquilamino, dialquilamino, alquenalamino, alquinilamino, arilamino, diarilamino, bencilamino, imino, alquilimina, alquenalimina, alquinilimina, arilimina, bencilimina, dibencilamino, acilo, alquenalacilo, alquinilacilo, arilacilo, acilamino, diacilamino, aciloxilo, alquilsulfoniloxilo, arilsulfoniloxilo, heterocíclico, heterocíclico, heterocíclico, haloheterocíclico, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, carboalcoxilo, alquiltio, benciltio, aciltio, sulfonamido, sulfanilo, sulfo y grupos que contienen fósforo tales como fosfato, fosfito y fosfato, alcoxisililo, sililo, alquilsililo, alquilalcoxisililo, fenoxisililo, alquifenoxisililo, alcoxifenoxisililo, arilfenoxisililo, alofanilo, guanidino, hidantoílo, ureido y ureileno.

A menos que se mencione otra cosa, los términos “halógeno” y “halo” usados en el presente documento se refieren a I, Br, Cl y F.

En esta memoria descriptiva el término “alquilo”, usado o bien solo o bien en palabras compuestas tales como “alquenalquilo”, “alquiltio”, “alquilamino” y “dialquilamino” indica alquilo cíclico, ramificado o de cadena lineal, preferiblemente cicloalquilo o alquilo C₁₋₂₀. Los ejemplos de alquilo ramificado y de cadena lineal incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, amilo, isoamilo, sec-amilo, 1,2-dimetilpropilo, 1,1-dimetil-propilo, hexilo, 4-metilpentilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1,1,2-trimetilpropilo, heptilo, 5-metoxihexilo, 1-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 3,3-dimetilpentilo, 4,4-dimetilpentilo, 1,2-dimetilpentilo, 1,3-dimetilpentilo, 1,4-dimetilpentilo, 1,2,3-trimetilbutilo, 1,1,2-trimetilbutilo, 1,1,3-trimetilbutilo, octilo, 6-metilheptilo, 1-metilheptilo, 1,1,3,3-tetrametilbutilo, nonilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-metil-octilo, 1-, 2-, 3-, 4- o 5-etilheptilo, 1-, 2- o 3-propilhexilo, decilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- y 8-metilnonilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5- o 6-etiloctilo, 1-, 2-, 3- o 4-propilheptilo, undecilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- o 9-metildecilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-etilnonilo, 1-, 2-, 3-, 4- o 5-propiloctilo, 1-, 2- o 3-butilheptilo, 1-pentilhexilo, dodecilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-metilundecilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-etildecilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5- o 6-propilnonilo, 1-, 2-, 3- o 4-butiloctilo, 1-2-pentilheptilo y similares. Los ejemplos de alquilo cíclico incluyen grupos alquilo mono- o policíclicos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo y similares.

Tal como se usa en el presente documento, el término “sal” indica una especie en forma ionizada, e incluye tanto sales de adición de ácido como de adición de base. En el contexto de formar un polímero de RAFT, sales adecuadas son las que no interfieren con la química de RAFT.

Tal como se usa en el presente documento, el término “contraión” indica una especie que puede proporcionar una carga negativa para equilibrar la carga del catión correspondiente. Los ejemplos de contraiones incluyen Cl⁻, I⁻, Br⁻, F⁻, NO₃⁻, CN⁻ y PO₃⁻.

Tal como se usa en el presente documento, el término “alcoxilo” indica alcoxilo ramificado o de cadena lineal, preferiblemente alcoxilo C₁₋₂₀. Los ejemplos de alcoxilo incluyen metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo y los diferentes isómeros de butoxilo.

Tal como se usa en el presente documento, el término “alqueno” indica grupos formados a partir de alquenos cíclicos, ramificados o de cadena lineal que incluyen grupos alquilo o cicloalquilo etilénicamente mono-, di- o poli-insaturados tal como se definieron previamente, preferiblemente alqueno C₂₋₂₀. Los ejemplos de alqueno incluyen vinilo, alilo, 1-metilvinilo, buteno, iso-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-pentenilo, ciclohexenilo, 1-metil-ciclohexenilo, 1-hexenilo, 3-hexenilo, ciclohexenilo, 1-heptenilo, 3-heptenilo, 1-octenilo, ciclooctenilo, 1-nonenilo, 2-nonenilo, 3-nonenilo, 1-decenilo, 3-decenilo, 1,3-butadienilo, 1,4-pentadienilo, 1,3-ciclopentadienilo, 1,3-hexadienilo, 1,4-hexadienilo, 1,3-ciclohexadienilo, 1,4-ciclohexadienilo, 1,3-cicloheptadienilo, 1,3,5-cicloheptatrienilo y 1,3,5,7-ciclooctatetraenilo.

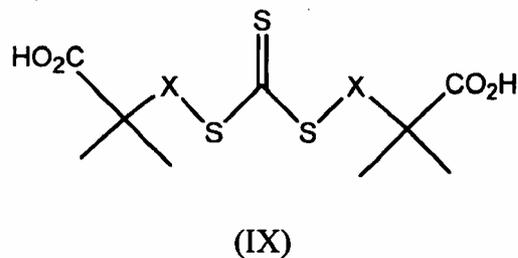
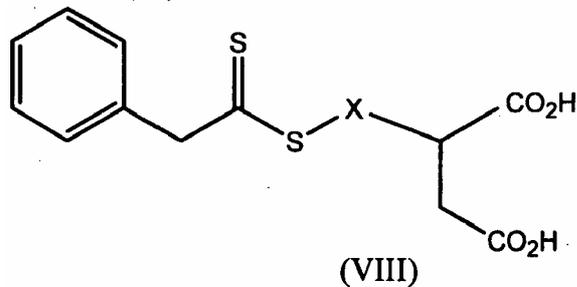
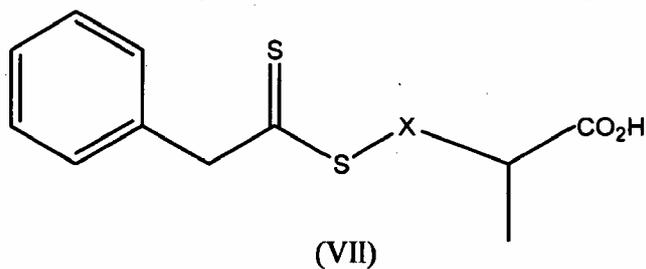
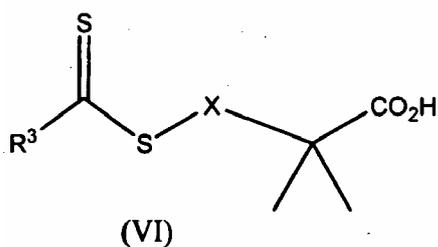
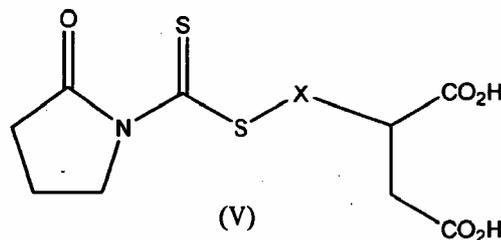
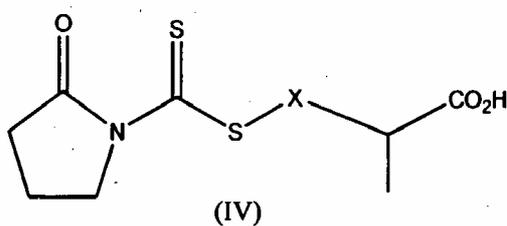
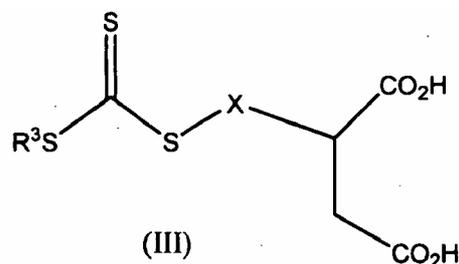
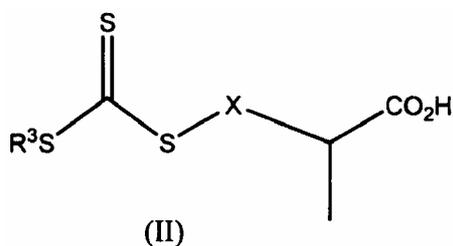
Tal como se usa en el presente documento, el término “alquino” indica grupos formados a partir de alquino cíclico, ramificado o de cadena lineal que incluye las estructuralmente similares a los grupos alquilo y cicloalquilo tal como se definieron anteriormente, preferiblemente alquino C₂₋₂₀. Los ejemplos de alquino incluyen etinilo, 2-propinilo y 2- o 3-butinilo.

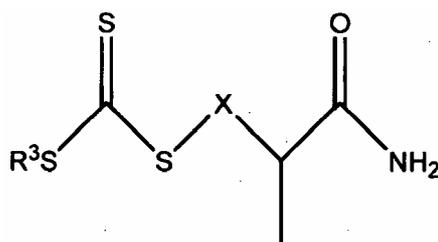
Tal como se usa en el presente documento, el término “acilo” o bien solo o bien en palabras compuestas tales como “aciloxilo”, “aciltio”, “acilamino” o “diacilamino” indica carbamoílo, grupo acilo alifático y grupo acilo que contienen un anillo aromático, que se denomina acilo aromático o un anillo heterocíclico que se denomina acilo heterocíclico, preferiblemente acilo C₁₋₂₀. Los ejemplos de acilo incluyen carbamoílo; alcanoílo ramificado o de cadena lineal tal como formilo, acetilo, propanoílo, butanoílo, 2-metilpropanoílo, pentanoílo, 2,2-dimetilpropanoílo, hexanoílo, heptanoílo, octanoílo, nonanoílo, decanoílo, undecanoílo, dodecanoílo, tridecanoílo, tetradecanoílo, pentadecanoílo, hexadecanoílo, heptadecanoílo, octadecanoílo, nonadecanoílo e icosanoílo; alcoxycarbonilo tal como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, t-butoxycarbonilo, t-pentiloxycarbonilo y heptiloxycarbonilo; cicloalquilcarbonilo tal como ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo y ciclohexilcarbonilo; alquilsulfonilo tal como metilsulfonilo y etilsulfonilo; alcoxisulfonilo tal como metoxisulfonilo y etoxisulfonilo; aroílo tal como benzoílo, toluoílo y naftoílo; aralcanoílo tal como fenilalcanoílo (por ejemplo fenilacetilo, fenilpropanoílo, fenilbutanoílo, fenilisobutililo, fenilpentanoílo y fenilhexanoílo) y naftilalcanoílo (por ejemplo naftilacetilo, naftilpropanoílo y naftilbutanoílo); aralquenoílo tal como fenilalquenoílo (por ejemplo fenilpropenoílo, fenilbutenoílo, fenilmetacrililo, fenilpentenoílo y

5 fenilhexenoílo) y naftilalquenoílo (por ejemplo naftilpropenoílo, naftilbutenoílo y naftilpentenoílo); aralcoxicarbonilo tal como fenilalcoxicarbonilo (por ejemplo bencilcoxicarbonilo); ariloxicarbonilo tal como fenoxicarbonilo y nanaftiloxicarbonilo; ariloxialcanoílo tal como fenoxiacetilo y fenoxipropionilo; arilcarbamoílo tal como fenilcarbamoílo; ariltiocarbamoílo tal como feniltiocarbamoílo; arilglioxiloílo tal como fenilglioxiloílo y naftilglioxiloílo; arilsulfonilo tal como fenilsulfonilo y naftilsulfonilo; carbonilo heterocíclico; alcanóilo heterocíclico tal como tienilacetilo, tienilpropanoílo, tienilbutanoílo, tienilpentanoílo, tienilhexanoílo, tiazolilacetilo, tiadiazolilacetilo y tetrazolilacetilo; alquenoílo heterocíclico tal como propenoílo heterocíclico, butenoílo heterocíclico, pentenoílo heterocíclico y hexenoílo heterocíclico; y glioxiloílo heterocíclico tal como tiazolilglioxiloílo y tienilglioxiloílo.

10 Tal como se usa en el presente documento, los términos "heterocíclico", "heterociclilo" y "heterociclo" usados por sí mismos o como parte de un término tal como "alquenoílo heterocíclico", "heterocicloxilo" o "haloheterociclilo" se refieren a anillos o sistemas de anillos aromáticos, pseudoaromáticos y no aromáticos que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de N, S y O y que pueden estar opcionalmente sustituidos. Preferiblemente los anillos o sistemas de anillos tienen de 3 a 20 átomos de carbono. Los anillos o sistemas de anillos pueden seleccionarse de los descritos anteriormente en relación con la definición de "heteroarilo".

15 Los estabilizadores estéricos preferidos de fórmula (I) incluyen, pero no se limitan a, las siguientes fórmulas generales (II) a (X):





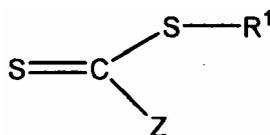
(X)

5 estructuras (II) a (IX) en las que uno o ambos grupos $-\text{CO}_2\text{H}$ en cada estructura se reemplazan por $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$ o $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{CH}_3$, estructuras (II), (III), (VI) y (X) en las que R^3 se reemplaza por $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$ o $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{CH}_3$, estructuras (VII) y (VIII) en las que PhCH_2- se reemplaza por $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$ o $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{CH}_3$, y estructuras (IV) y (V) en las que el heterociclo de nitrógeno de 5 miembros se reemplaza por $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$ o $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{CH}_3$, en los que n oscila entre aproximadamente 5 y aproximadamente 50, o entre aproximadamente 10 y aproximadamente 25, en las que R^3 y X son tal como se definieron anteriormente.

10 Cuando los restos $\text{Z}-\text{C}(\text{S})-\text{S}-$ y R^1- de general fórmula (I) no son particularmente importantes con respecto a dotar al estabilizador estérico usado según la invención de sus propiedades ventajosas, uno o ambos de estos restos (o parte de los mismos) pueden eliminarse o modificarse usando técnicas conocidas en la técnica. Hay numerosas técnicas conocidas para eliminar o modificar el resto $\text{Z}-\text{C}(\text{S})-\text{S}-$ o parte del mismo de polímeros derivados de RAFT (por ejemplo la eliminación de los grupos que contienen azufre). Por ejemplo, puede hacerse reaccionar el polímero derivado de RAFT con peróxido de benzoilo.

20 La preparación de un estabilizador estérico mediante polimerización por RAFT puede implicar polimerizar bajo el control de un agente de RAFT (i) uno o más tipos de monómero etilénicamente insaturado para proporcionar al menos un segmento polimérico de estabilización estérica (A) y (ii) uno o más tipos de monómeros diferentes para proporcionar al menos un segmento polimérico de anclaje (B) (es decir, en el que A y B forman colectivamente X en la estructura (I)). Alternativamente, un estabilizador estérico preparado mediante polimerización por RAFT puede implicar polimerizar bajo el control de un agente de RAFT (i) uno o más tipos de monómero etilénicamente insaturado para proporcionar al menos un segmento polimérico de estabilización estérica (A) o (ii) uno o más tipos de monómeros diferentes para proporcionar al menos un segmento polimérico de anclaje (B) (es decir, en el que sólo uno de A y B forman X en la estructura (I) y R^1 en efecto representa el otro). Pueden usarse convenientemente técnicas, condiciones y reactivos conocidos por los expertos en la técnica de polimerización por RAFT para preparar tales precursores de estabilizadores.

30 Los agentes de RAFT adecuados para preparar el estabilizador estérico incluyen, pero no se limitan a, los de fórmula general (IA):

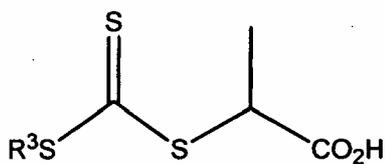


(IA)

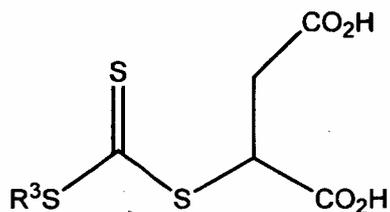
35 en la que R^1 y Z son tal como se definieron anteriormente.

En la selección de grupos tanto R^1 como Z para agentes de RAFT de fórmula (IA), también se prefieren los agentes que resultan de la combinación de grupos R^1 y Z preferidos.

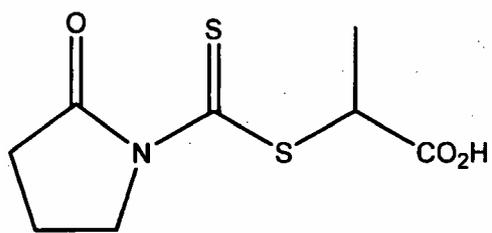
40 Los agentes de RAFT preferidos para preparar los estabilizadores estéricos incluyen, pero no se limitan a, los representados por las siguientes fórmulas generales (XI) a (IXX):



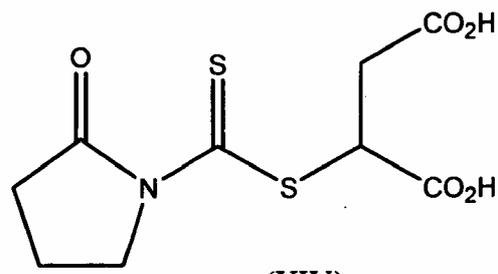
(XI)



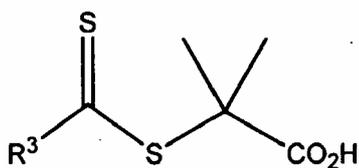
(XII)



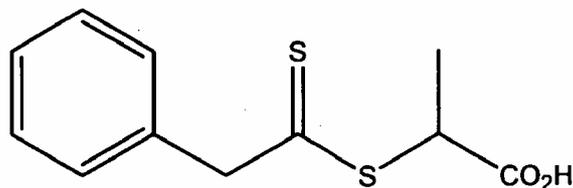
(XIII)



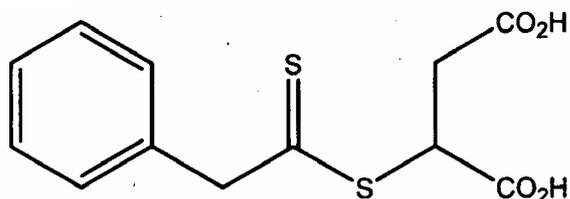
(XIV)



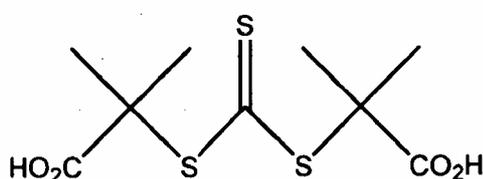
(XV)



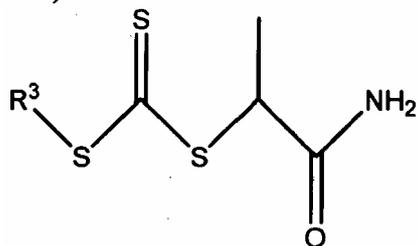
(XVI)



(XVII)



(XVIII)



(IX)

5

10

15

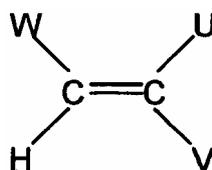
estructuras (XI) a (XVIII) en las que uno o ambos grupos $-\text{CO}_2\text{H}$ en cada estructura se reemplazan por $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$ o $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{CH}_3$, estructuras (XI), (XII), (XV) y (IXX) en las que R^3 se reemplaza por $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$ o $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{CH}_3$, estructuras (XVI) y (XVII) en las que PhCH_2- se reemplaza por $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$ o $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{CH}_3$, y estructuras (XIII) y (XIV) en las que el heterociclo de nitrógeno de 5 miembros se reemplaza por $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$ o $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{CH}_3$, en los que n oscila entre aproximadamente 5 y aproximadamente 50, o entre aproximadamente 10 y aproximadamente 25, en las que R^3 y X son tal como se definieron anteriormente.

Cuando se prepara una estructura de copolímero de bloque del estabilizador estérico mediante cualquier técnica de polimerización, incluyendo polimerización por RAFT, los expertos en la técnica también apreciarán que cada segmento puede formarse secuencialmente mediante la polimerización de monómeros apropiados.

Alternativamente, puede emplearse un polímero preformado como uno de los segmentos y puede injertarse el otro segmento en el mismo mediante la polimerización de monómeros apropiados.

5 Con respecto a la discusión anterior referente a los atributos requeridos de monómeros que pueden usarse para preparar la matriz polimérica de las perlas y los segmentos poliméricos de anclaje y estabilización estérica, monómeros adecuados que pueden usarse en general son los que pueden polimerizarse mediante un proceso de radicales libres. Los monómeros adecuados también deben poder polimerizarse con otros monómeros. Los factores que determinan la capacidad de copolimerización de diversos monómeros están bien documentados en la técnica. Por ejemplo, véase: Greenlee, R.Z., en *Polymer Handbook* 3ª edición (Brandup, J., and Immergut, E.H. Eds) Wiley: Nueva York, 1989 p. II/53.

Tales monómeros, incluyendo los mencionados anteriormente, pueden seleccionarse de aquellos con la fórmula general (XX):



(XX)

15 en la que U y W se seleccionan independientemente del grupo que consiste en $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}^1$, $-\text{COR}^1$, $-\text{CSR}^1$, $-\text{CSOR}^1$, $-\text{COSR}^1$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHR}^1$, $-\text{CONR}^1_2$, hidrógeno, halógeno y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido, o U y W forman juntos un anillo de lactona, anhídrido o imida que puede estar a su vez opcionalmente sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}^1$, $-\text{COR}^1$, $-\text{CSR}^1$, $-\text{CSOR}^1$, $-\text{COSR}^1$, $-\text{CN}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHR}^1$, $-\text{CONR}^1_2$, $-\text{OR}^1$, $-\text{SR}^1$, $-\text{O}_2\text{CR}^1$, $-\text{SCOR}^1$ y $-\text{OCSR}^1$; y

20 V se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, R^2 , $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{RO}_2$, $-\text{COR}^2$, $-\text{CSR}^2$, $-\text{CSOR}^2$, $-\text{COSR}^2$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHR}^2$, $-\text{CONR}^2_2$, $-\text{OR}^2$, $-\text{SR}^2$, $-\text{O}_2\text{CR}^2$, $-\text{SCOR}^2$ y $-\text{OCSR}^2$;

25 en los que R^2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ opcionalmente sustituido, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_{18}$ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, alcarilo opcionalmente sustituido, alquilheteroarilo opcionalmente sustituido y cadenas de polímero en los que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilenóxido (epoxi), hidroxilo, alcóxido, acilo, acilóxido, formilo, alquilcarbonilo, carboxilo, ácido sulfónico, grupos que contienen fósforo tales como fosfonato, fosfito y fosfato, alcoxi- o ariloxycarbonilo, isocianato, ciano, sililo, halo, amino, incluyendo sales y derivados de los mismos. Las cadenas de polímero preferidas incluyen, pero no se limitan a, poli(óxido de alquilenilo), poli(éter de arileno) y poli(éter de alquilenilo).

30 Algunos ejemplos de monómeros de fórmula general (XX) incluyen, pero no se limitan a, anhídrido maleico, N-alquilmaleimida, N-arilmaleimida, fumarato de dialquilo y monómeros ciclopimerizables, ésteres de acrilato y metacrilato, ácido acrílico y metacrílico, estireno, acrilamida, metacrilamida y metacrilonitrilo, mezclas de estos monómeros, y mezclas de estos monómeros con otros monómeros.

35 Los ejemplos adicionales de monómeros de fórmula general (XX) incluyen los siguientes:

40 metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, metacrilato de propilo (todos los isómeros), metacrilato de butilo (todos los isómeros), metacrilato de 2-etilhexilo, metacrilato de isobornilo, ácido metacrílico, metacrilato de bencilo, metacrilato de fenilo, metacrilonitrilo, alfa-metilestireno, acrilato de metilo, acrilato de etilo, acrilato de propilo (todos los isómeros), acrilato de butilo (todos los isómeros), acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de isobornilo, ácido acrílico, acrilato de bencilo, acrilato de fenilo, acrilonitrilo, estireno, metacrilatos, acrilatos y estirenos funcionales seleccionados de metacrilato de glicidilo, metacrilato de 2-hidroxiethyl, metacrilato de hidroxipropilo (todos los isómeros), metacrilato de hidroxibutilo (todos los isómeros), metacrilato de N,N-dimetilaminoethyl, metacrilato de N,N-dietilaminoethyl, metacrilato de trietilenglicol, anhídrido itacónico, ácido itacónico, acrilato de glicidilo, acrilato de 2-hidroxiethyl, acrilato de hidroxipropilo (todos los isómeros), acrilato de hidroxibutilo (todos los isómeros), acrilato de N,N-dimetilaminoethyl, acrilato de N,N-dietilaminoethyl, acrilato de trietilenglicol, metacrilamida, N-metilacrilamida, N,N-dimetilacrilamida, N-terc-butylmetacrilamida, N-n-butylmetacrilamida, N-metilolmetacrilamida, N-etilolmetacrilamida, N-terc-butylacrilamida, N-n-butylacrilamida, N-metilolacrilamida, N-etilolacrilamida, ácido vinilbenzoico (todos los isómeros), dietilaminoestireno (todos los isómeros), ácido alfa-metilvinilbenzoico (todos los isómeros), dietilamino-alfa-metilestireno (todos los isómeros), ácido p-vinilbencenosulfónico, sal de sodio de ácido p-vinilbencenosulfónico, metacrilato de trimetoxisililpropilo, metacrilato de trietoxisililpropilo, metacrilato de tributoxisililpropilo, metacrilato de dimetoximetilsililpropilo, metacrilato de dietoximetilsililpropilo, metacrilato de dibutoximetilsililpropilo, metacrilato de diisopropoximetilsililpropilo, metacrilato de dimetoxisililpropilo, metacrilato de dietoxisililpropilo, metacrilato de

dibutoxisililpropilo, metacrilato de diisopropoxisililpropilo, acrilato de trimetoxisililpropilo, acrilato de trietoxisililpropilo, acrilato de tributoxisililpropilo, acrilato de dimetoximetilsililpropilo, acrilato de dietoximetilsililpropilo, acrilato de dibutoximetilsililpropilo, acrilato de diisopropoximetilsililpropilo, acrilato de dimetoxisililpropilo, acrilato de dietoxisililpropilo, acrilato de dibutoxisililpropilo, acrilato de diisopropoxisililpropilo, acetato de vinilo, butirato de vinilo, benzoato de vinilo, cloruro de vinilo, fluoruro de vinilo, bromuro de vinilo, ácido vinilfosfónico, fosfato de monoacriloxietilo, fosfato de 2-(metacrililoilo)etilo, anhídrido maleico, N-fenilmaleimida, N-butilmaleimida, N-vinilpirrolidona, N-vinilcarbazol, butadieno, etileno y cloropreno. Esta lista no es exhaustiva.

Cuando se selecciona un segmento polimérico de anclaje para que tenga una afinidad de unión por un material particulado dado, puede ser conveniente considerar el carácter hidrófilo/hidrófobo del material particulado y el segmento de anclaje.

Los expertos en la técnica apreciarán que el tipo de monómeros polimerizados para formar el segmento polimérico de estabilización estérica y el segmento polimérico de anclaje determinarán en gran medida el carácter hidrófilo/hidrófobo del segmento. Los ejemplos de monómeros etilénicamente insaturados que puede considerar un experto en la técnica para dar lugar al carácter hidrófilo del segmento incluyen, pero no se limitan a, ácido acrílico, ácido metacrílico, ácido vinilfosfónico, fosfato de monoacriloxietilo, fosfato de 2-(metacrililoilo)etilo, metacrilato de hidroxietilo, metacrilato de hidroxipropilo, acrilamida y metacrilamida, acrilato de hidroxietilo, N-metilacrilamida, metacrilato de dimetilaminoetilo o vinilpirrolidona. Los ejemplos de monómeros etilénicamente insaturados que puede considerar un experto en la técnica para dar lugar al carácter hidrófobo del segmento incluyen, pero no se limitan a, acetato de vinilo, metacrilato de metilo, acrilato de metilo, estireno; alfa-metilestireno, acrilato de butilo, metacrilato de butilo, metacrilato de amilo, metacrilato de hexilo, metacrilato de laurilo, metacrilato de estearilo, metacrilato de etilhexilo, metacrilato de crotilo, metacrilato de cinamilo, metacrilato de oleilo, metacrilato de ricinoleilo, butirato de vinilo, terc-butirato de vinilo, estearato de vinilo o laurato de vinilo.

Cuando se prepara el estabilizador estérico mediante la polimerización por radicales libres de monómeros etilénicamente insaturados, la polimerización puede requerir iniciación a partir de una fuente de radicales libres. La fuente de radicales de iniciación puede proporcionarse mediante cualquier método adecuado de generación de radicales libres, tal como la escisión homolítica inducida térmicamente de compuesto(s) adecuado(s) (iniciadores térmicos tales como peróxidos, peroxiésteres o compuestos azo), la generación espontánea a partir de monómeros (por ejemplo estireno), sistemas de iniciación redox, sistemas de iniciación fotoquímicos o radiación de alta energía tal como haz de electrones, radicación X o gamma. El sistema de iniciación se elige de maneja que en las condiciones de reacción no hay ninguna interacción adversa sustancial entre el iniciador o los radicales de iniciación y otros reactivos presentes.

Los iniciadores térmicos se eligen para que tengan una semivida apropiada a la temperatura de polimerización. Estos iniciadores pueden incluir uno o más de los siguientes compuestos:

2,2'-azobis(isobutironitrilo), 2,2'-azobis(2-cianobutano), 2,2'-azobis(isobutirato) de dimetilo, 4,4'-azobis(ácido 4-cianoaléxico), 1,1'-azobis(ciclohexanocarbonitrilo), 2-(t-butilazo)-2-cianopropano, 2,2'-azobis{2-metil-N-[1,1-bis(hidroximetil)-2-hidroxietil]propionamida}, 2,2'-azobis[2-metil-N-(2-hidroxietil)propionamida], diclorhidrato de 2,2'-azobis(N,N'-dimetilenisobutiramidina), diclorhidrato de 2,2'-azobis(2-amidinopropano), 2,2'-azobis(N,N'-dimetilenisobutiramidina), 2,2'-azobis{2-metil-N-[1,1-bis(hidroximetil)-2-hidroxietil]propionamida}, 2,2'-azobis{2-metil-N-[1,1-bis(hidroximetil)-2-etil]propionamida}, 2,2'-azobis[2-metil-N-(2-hidroxietil)propionamida], 2,2'-azobis(isobutiramida) dihidratada, 2,2'-azobis(2,2,4-trimetilpentano), 2,2'-azobis(2-metilpropano), peroxiacetato de t-butilo, peroxibenzoato de t-butilo, peroxineodecanoato de t-butilo, isobutirato de t-butilperoxilo, peroxipivalato de t-amilo, peroxipivalato de t-butilo, peroxidicarbonato de diisopropilo, peroxidicarbonato de dicitlohexilo, peróxido de dicumilo, peróxido de dibenzoilo, peróxido de dilauroilo, peroxidisulfato de potasio, peroxidisulfato de amonio, hiponitrito de di-t-butilo, hiponitrito de dicumilo. Esta lista no es exhaustiva.

Los sistemas de iniciador fotoquímico se eligen para que tengan el requisito de solubilidad en el medio de reacción y tengan un rendimiento cuántico apropiado para la producción de radicales en las condiciones de la polimerización. Los ejemplos incluyen derivados de benzoína, benzofenona, óxidos de acilfosfina y sistemas foto-redox.

Los sistemas de iniciador redox se eligen para que tengan el requisito de solubilidad en el medio de reacción y tengan una tasa apropiada de producción de radicales en las condiciones de la polimerización; estos sistemas de iniciación pueden incluir, pero no se limitan a, combinaciones de los siguientes oxidantes y reductores:

oxidantes: potasio, peroxidisulfato, peróxido de hidrógeno, hidroperóxido de t-butilo. Reductores: hierro (II), titanio (III), tiosulfato de potasio, bisulfato de potasio.

Otros sistemas de iniciación adecuados se describen en textos recientes. Véase, por ejemplo, Moad y Solomon "the Chemistry of Free Radical Polymerisation", Pergamon, Londres, 1995, págs. 53-95.

Los iniciadores adecuados que tienen una solubilidad apreciable en un medio de reacción hidrófilo tal como agua incluyen, pero no se limitan a, 4,4'-azobis(ácido cianoaléxico), 2,2'-azobis{2-metil-N-[1,1-bis(hidroximetil)-2-

hidroxietil]propionamida}, 2,2'-azobis[2-metil-N-(2-hidroxietil)propionamida], 2,2'-azobis(N,N'-dimetilenisobutiramidina), diclorhidrato de 2,2'-azobis(N,N'-dimetilenisobutiramidina), diclorhidrato de 2,2'-azobis(2-amidinopropano), 2,2'-azobis{2-metil-N-[1,1-bis(hidroximetil)-2-etil]propionamida}, 2,2'-azobis[2-metil-N-(2-hidroxietil)propionamida], 2,2'-azobis(isobutiramida) dihidratada, y derivados de los mismos.

Los iniciadores adecuados que tienen una solubilidad apreciable en un medio de reacción hidrófobo pueden variar dependiendo de la polaridad del medio de reacción, pero normalmente incluirán iniciadores solubles en aceite tales como compuestos azo ejemplificados por el material bien conocido 2,2'-azobisisobutironitrilo. Otros iniciadores fácilmente disponibles son peróxidos de acilo tales como peróxido de acetilo y benzoílo así como peróxidos de alquilo tales como peróxidos de cumilo y t-butilo. También pueden usarse hidroperóxidos tales como hidroperóxidos de t-butilo y cumilo.

Pueden usarse composiciones según la invención para facilitar la obtención de una imagen de una región de interés de un sujeto.

Por "región de interés" quiere decirse todo el sujeto o una zona o parte particular del sujeto. Para fines de obtención de imágenes, una región de interés de un sujeto será generalmente una región interna del sujeto.

Una imagen de una región de interés de un sujeto se obtendrá generalmente usando una técnica de obtención de imágenes de diagnóstico. Por "obtención de imágenes de diagnóstico" quiere decirse una técnica de obtención de imágenes que puede usarse para identificar o determinar la presencia de una enfermedad u otro estado en un sujeto. Las técnicas de obtención de imágenes de diagnóstico adecuadas incluyen, pero no se limitan a, técnicas de ultrasonidos, rayos X, tomografía computerizada (CT), tomografía computerizada por emisión de fotones individuales (SPECT), tomografía por emisión de positrones (PET) y obtención de imágenes por resonancia magnética (MRI).

Cuando se usan en la obtención de imágenes de diagnóstico, las composiciones según la invención comprenderán normalmente como material particulado un agente de diagnóstico. Por "agente de diagnóstico" quiere decirse cualquier agente que puede usarse en relación con la obtención de una imagen de diagnóstico de una región seleccionada de un sujeto para el fin de determinar la presencia o de otra forma de una enfermedad u otro estado en un sujeto. Los agentes de diagnóstico adecuados incluyen, pero no se limitan a, agentes de contraste e isótopos radiactivos.

Las composiciones según la invención que comprenden como material particulado un agente de diagnóstico pueden denominarse convenientemente "composición de diagnóstico".

Una composición de diagnóstico preferida según la invención comprende un agente de contraste o isótopo radiactivo en forma, o como parte, del material particulado. Los agentes de contraste preferidos incluyen, pero no se limitan a, óxidos de metal, más preferiblemente óxidos de metal paramagnético o superparamagnético. En una realización particularmente preferida, el óxido de metal es óxido de hierro. Los ejemplos de isótopos radiactivos que pueden usarse como, o como parte de, un agente de diagnóstico incluyen ^{99m}Tc , ^{67}Ga , ^{64}Cu , ^{89}Zr y ^{18}F .

En composiciones de diagnóstico según la invención que comprenden un agente de contraste de óxido de metal como, o como parte de, el material particulado, el portador líquido es preferiblemente un portador líquido acuoso, el segmento polimérico de estabilización estérica del estabilizador estérico comprende preferiblemente un segmento polimérico seleccionado de poli(acrilamida), poli(óxido de etileno), poli(acrilato de hidroxietilo), poli-N-isopropilacrilamida, poli(metacrilato de dimetilaminoetilo), polivinilpirrolidona y copolímeros de los mismos, y el segmento polimérico de anclaje del estabilizador estérico comprende preferiblemente un segmento polimérico seleccionado de poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), poli(metacrilato de dimetilaminoetilo) y copolímeros de los mismos.

Tras su administración a un sujeto, se espera que las composiciones de diagnóstico según la invención que comprenden un agente de contraste o isótopo radiactivo como, o como parte de, el material particulado den lugar a una semivida sistémica prolongada del agente de contraste. En particular, se cree que el material particulado se mantendrá en un estado disperso por todo el portador líquido *in vivo* mediante el estabilizador estérico y será menos propenso a la dilución perjudicial y efectos del entorno líquido tal como se describió anteriormente en el presente documento.

En una realización adicional, se proporciona el uso de una composición según la invención en la preparación de una formulación para obtener una imagen de diagnóstico, en el que el material particulado de la composición es un agente de diagnóstico.

Cuando el material particulado usado en composiciones de la invención es magnético, las composiciones pueden usarse ventajosamente en tratamientos terapéuticos tales como terapia de hipertermia. Se ha propuesto la terapia de hipertermia como tratamiento de tejido enfermo. Hay evidencias que sugieren que la hipertermia es eficaz en el tratamiento de enfermedades, incluyendo crecimientos cancerosos. Se cree que el beneficio terapéutico de la terapia de hipertermia está mediado a través de dos mecanismos principales. En primer lugar, la terapia de

hipertermia tiene un efecto tumoricida directo sobre el tejido elevando las temperaturas hasta más de aproximadamente 41 ó 42°C dando como resultado daño irreversible a células cancerosas. En segundo lugar, se sabe que la hipertermia sensibiliza células cancerosas frente a los efectos de la radioterapia y frente a determinados fármacos quimioterápicos.

5 En contraposición a la radioterapia o quimioterapia, la terapia de hipertermia no es propensa a efectos de toxicidad acumulativos.

10 No obstante, cuando el material particulado es o comprende un isótopo radiactivo, las composiciones según la invención pueden usarse para terapia por radiación (también denominada en el presente documento radioterapia).

15 En el caso de hipertermia o radioterapia, las composiciones se administran generalmente de un modo tal como para provocar que el material particulado se concentre en un sitio diana. Por ejemplo, la composición puede administrarse por vía intratumoral, peritumoral o inyección intravascular, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intratecal o aplicaciones superficiales. Para terapia de hipertermia, las composiciones se administran preferiblemente a través del suministro de sangre venosa o arterial.

20 Las composiciones según la invención pueden usarse para proporcionar hipertermia o radioterapia en un sitio diana de interés en un sujeto.

Tal como se usa en el presente documento, se pretende que un "sitio diana de interés en un sujeto" signifique una región del sujeto que se considera que justifica hipertermia o radioterapia. El sitio diana será generalmente tejido enfermo, tal como tejido canceroso.

25 Con el fin de promover la terapia de hipertermia, al menos el sitio diana se expone a un campo magnético de frecuencia y fuerza clínicamente aceptables que provoca que las partículas magnéticas irradien calor en el sitio diana. Por un campo magnético de una "frecuencia y fuerza clínicamente aceptables" quiere decirse un campo magnético que no dará como resultado una respuesta fisiológica inaceptable o no deseada en el sujeto que está tratándose, ya sea a partir del campo magnético en sí mismo o su efecto sobre las partículas magnéticas para irradiar calor.

Generalmente, el campo magnético empleado será un campo magnético alterno o de CA.

35 En una realización adicional, se proporciona el uso de una composición según la invención en la preparación de una formulación para realizar terapia de hipertermia, en el que el material particulado de la composición es magnético.

En una realización adicional, se proporciona el uso de una composición según la invención en la preparación de una formulación para realizar radioterapia, en el que el material particulado de la composición comprende uno o más isótopos radiactivos.

40 Para facilitar o potenciar aplicaciones terapéuticas o de diagnóstico de composiciones según la invención, el material particulado también puede tener unidos en su superficie, y/o el estabilizador estérico puede comprender como sustituyente, uno o más ligandos para dirigir el suministro del material particulado dentro de un sujeto. Por un "ligando" en este contexto quiere decirse una molécula que se une a, o interacciona con, una molécula o célula diana del sujeto. Por ejemplo, el ligando puede ser una molécula pequeña, hormona, factor de crecimiento, esteroide, proteína, anticuerpo, fragmento de anticuerpo, péptido o polipéptido, o mimético de los mismos. Por tanto, el ligando puede ser una molécula que puede unirse a un receptor expresado sobre la superficie de una célula diana o, a la inversa, a una molécula expresada sobre la superficie de una célula diana. La composición química específica del ligando se seleccionará principalmente basándose en el estado o estado patológico que va a diagnosticarse o tratarse.

55 Las dianas a las que puede seleccionarse que se una el ligando incluyen una amplia variedad de moléculas incluyendo por ejemplo moléculas de señalización celular, anticuerpos y fragmentos de anticuerpo, proteínas y receptores de superficie celular.

60 Dotando al material particulado y/o el estabilizador estérico de uno o más ligandos para dirigir el suministro del material particulado, se ha mostrado que el material particulado tal como partículas magnéticas no sólo puede seleccionar como diana células sino que también puede experimentar endocitosis por las células. Los expertos en la técnica apreciarán que pueden usarse partículas magnéticas que han experimentado endocitosis en tratamientos hipertérmicos eficaces y eficientes.

Las composiciones según la invención que comprenden tales ligandos pueden ser particularmente útiles en aplicaciones de diagnóstico o terapéuticas.

65 Ahora se describirá la invención con referencia a los siguientes ejemplos que ilustran algunas realizaciones preferidas de la invención. Sin embargo, debe entenderse que la particularidad de la siguiente descripción no

sustituye a la generalidad de la descripción anterior de la invención.

Ejemplos

- 5 Ejemplo 1: Estabilización estérica de nanopartículas de óxido de hierro en dispersión acuosa usando el macro-agente de RAFT poli(ácido acrílico)₁₀-bloque-poli(acrilamida)₂₀.

Parte (a): Preparación de ferrofluido acuoso diluido estable en medio ácido.

- 10 Se produjeron nanopartículas de magnetita siguiendo el método de Massart (Preparation of aqueous magnetic liquids in alkaline and acidic media. IEEE Transactions on Magnetism, 1981. MAG-17(2): págs. 1247-1248). En una reacción típica, se mezclaron 80 ml de FeCl₃·6H₂O 1 M en HCl 2 M y 40 ml de FeCl₂·4H₂O 1 M en HCl 2 M en un vaso de precipitados de 2 litros y se diluyó la mezcla hasta 1,2 litros con agua MQ. Entonces se añadieron rápidamente 250 ml de NH₄OH (al 28% (p/p)) al vaso de precipitados y se agitó vigorosamente la mezcla durante 30 minutos. Tras añadir NH₄OH, el color de la mezcla cambió inmediatamente de naranja a negro sugiriendo la formación de magnetita. Entonces se oxidó la magnetita en medio ácido para dar maghemita calentando a 90°C con nitrato de hierro durante aproximadamente una hora. El color de la suspensión cambió de negro a marrón rojizo. Entonces se decantaron magnéticamente partículas de maghemita, se lavaron con acetona y finalmente se peptizaron en agua produciendo una dispersión estable (al 5% en peso). El pH de la dispersión era de aproximadamente 1,5 - 2.

Parte (b): Preparación de un macro-agente de RAFT de poli(ácido acrílico)₁₀-bloque-poli(acrilamida)₂₀ usando ácido 2-[[butilsulfanil]carbonotioil]-sulfanil}propanoico.

- 25 Se preparó una disolución de ácido 2-[[butilsulfanil]carbonotioil]-sulfanil}propanoico (0,75 g, 3,1 mmol), 4,4'-azobis(ácido 4-cianoaléxico) (0,05 g, 0,17 mmol), acrilamida (4,48 g, 63 mmol) en dioxano (18 g) y agua (9 g) en un matraz de fondo redondo de 100 ml. Se agitó esto magnéticamente y se burbujeó con nitrógeno durante 15 minutos. Entonces se calentó el matraz a 80°C durante 2 h. Al final de este periodo, se añadieron al matraz ácido acrílico (2,27 g, 31 mmol) y 4,4'-azobis(ácido 4-cianoaléxico) (0,05 g, 0,17 mmol). Se desoxigenó la mezcla y se continuó calentando a 80°C durante 3 horas adicionales. La disolución de copolímero tenía un 21,8% de sólidos. Entonces se diluyó con agua MQ hasta el 0,7% en peso y se ajustó el pH de la disolución de copolímero diluida a 5 usando NaOH 0,1 M.

- 35 Parte (c): Preparación de nanopartículas de óxido de hierro estabilizadas estéricamente a partir del ferrofluido acuoso de la parte (a) y el macro-agente de RAFT de la parte (b).

- Se diluyó la dispersión de nanopartículas preparada en la parte (a) (40 g) hasta 200 g con agua MQ para producir una dispersión al 1% en peso de las nanopartículas. Entonces se elevó el pH de esta dispersión de nanopartículas hasta 5 usando hidróxido de sodio 0,1 M. Entonces se añadió la disolución de macro-copolímero de RAFT de la parte (b) del ejemplo 1 (100 g). Se agitó vigorosamente la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente. Entonces se dializó la dispersión de nanopartículas para eliminar sales, disolventes residuales, productos secundarios de reacción de bajo peso molecular no deseados y polímero no unido. Se eliminaron partículas más grandes en la dispersión mediante ultracentrifugación. Entonces se destiló la dispersión de nanopartículas purificadas para aumentar la carga de sólidos en la dispersión de ferrofluido acuoso hasta aproximadamente el 70% en peso. Se encontró que el ferrofluido acuoso resultante era estable en una disolución de nitrato de amonio al 60%.

Ejemplo 2: Estabilización estérica de nanopartículas de óxido de hierro en dispersión acuosa usando macro-agente de RAFT de poli(ácido acrílico)₁₀-bloque-poli(NIPAM)₂₀.

- 50 Parte (a): Preparación de un macro-agente de RAFT de poli(ácido acrílico)₁₀-bloque-poli(NIPAM)₂₀ usando ácido 2-[[butilsulfanil]carbonotioil]-sulfanil}propanoico.

- Se preparó una disolución de ácido 2-[[butilsulfanil]carbonotioil]-sulfanil}propanoico (0,55 g, 2,3 mmol), 4,4'-azobis(ácido 4-cianoaléxico) (0,03 g, 0,11 mmol), n-isopropilacrilamida (5,27 g, 46 mmol) en dioxano (15 g) y agua (7,5 g) en un matraz de fondo redondo de 100 ml. Se agitó esto magnéticamente y se burbujeó con nitrógeno durante 15 minutos. Entonces se calentó el matraz a 80°C durante 2 h. Al final de este periodo, se añadieron al matraz ácido acrílico (1,67 g, 23 mmol) y 4,4'-azobis(ácido 4-cianoaléxico) (0,03 g, 0,11 mmol). Se desoxigenó la mezcla y se continuó calentando a 80°C durante 3 horas adicionales. La disolución de copolímero tenía un 32% de sólidos. Entonces se diluyó con agua MQ hasta el 0,52% en peso. Se ajustó el pH de la disolución de copolímero diluida a 5 usando NaOH 0,1 M.

Parte (b): Preparación de nanopartículas de óxido de hierro estabilizadas estéricamente a partir del ferrofluido acuoso de la parte (a) del ejemplo 1 y el macro-agente de RAFT de la parte (a) del ejemplo 2.

- 65 Se diluyó la dispersión de nanopartículas preparada en la parte (a) del ejemplo 1 (40 g) hasta 200 g con agua MQ para producir una dispersión al 1% en peso de las nanopartículas y se ajustó el pH a 5 usando disolución de

hidróxido de sodio 0,1 M. Entonces se añadió la disolución de macro-copolímero de RAFT de la parte (a) (100 g). Se agitó vigorosamente la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente. A este pH el copolímero está parcialmente neutralizado mientras que las nanopartículas están suficientemente por encima de su punto de carga cero como para ser también estables. Entonces se dializó la dispersión de nanopartículas para eliminar sales, disolventes residuales, productos secundarios de reacción de bajo peso molecular no deseados y polímero no unido. Se eliminaron partículas más grandes en la dispersión mediante ultracentrifugación. Entonces se destiló la dispersión de nanopartículas purificadas para aumentar la carga de sólidos en la dispersión de ferrofluido acuoso hasta aproximadamente el 70% en peso. Se encontró que el ferrofluido acuoso resultante era estable en disolución de cloruro de sodio 1 M.

Ejemplo 3: Estabilización estérica de nanopartículas de óxido de hierro en dispersión acuosa usando un macro-agente de RAFT de poli(ácido acrílico)₁₀-bloque-poli(óxido de etileno)₁₇.

Parte (a): Esterificación de monometil éter de poli(etilenglicol) con ácido 2-[[[butilsulfanil]carbonotioil]sulfanil]propanoico

Se calentó metoxi-PEG (Mn ~798) y se agitó para licuarlo y homogeneizarlo, y entonces se pesaron 19,95 g (25,0 mmol) en un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml, y entonces se dejó que se solidificara. Se añadieron al matraz ácido 2-[[[butilsulfanil]carbonotioil]sulfanil]propanoico (6,96 g, 29,3 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (360 mg, 2,9 mmol), se introdujo una barra de agitación magnética, y se purgó el matraz con nitrógeno. Se añadió diclorometano seco (75 ml) y se agitó la mezcla hasta que todos los sólidos se habían disueltos. Entonces se enfrió el matraz en un baño de hielo y entonces se añadió gota a gota una disolución de N,N'-dodiclohexilcarbodiimida (6,03 g, 29,3 mmol) en diclorometano seco (25 ml) a lo largo de 1 h. Se agitó la reacción en el baño de hielo durante 10 min adicionales, luego a temperatura ambiente durante 24 h. Se diluyó la suspensión espesa amarilla resultante con hexano-éter 1:1 (100 ml) y se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado. Se lavó el residuo del filtro con pequeñas porciones adicionales de hexano-éter 1:1 hasta que era blanco, y se evaporaron los filtrados combinados para dar un aceite naranja apagado turbio y arenoso. Se disolvió el producto bruto en diclorometano (75 ml) y se agitó con ácido oxálico sólido (4 g) durante 1 h, entonces se diluyó con hexano (70 ml) y se dejó que se sedimentara, produciendo un precipitado blanco floculento. Se filtró la mezcla y se evaporó, y se disolvió el aceite bruto en hexano-diclorometano 2:1 (150 ml) y se hizo pasar a través de un tapón de alúmina (40 g). Se continuó la elución con hexano-diclorometano 2:1 adicional hasta que el eluato era incoloro. Se secaron los eluatos combinados con sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron para dar un aceite naranja pálido transparente, 24,69 g, 97%.

Parte (b): Preparación de un macro-agente de RAFT de poli(ácido acrílico)₁₀-bloque-poli(óxido de etileno)₁₇ usando el agente de RAFT a base de poli(óxido de etileno) preparado en la parte (a) del ejemplo 3.

Se preparó una disolución de macro-agente de RAFT de la parte (a) del ejemplo 3 (2,0 g, 1,9 mmol), ácido acrílico (1,41 g, 19 mmol), 4,4'-azobis(ácido 4-cianoaléico) (0,03 g, 0,11 mmol) en dioxano (7,5 g) y agua (3,75 g) en un matraz de fondo redondo de 100 ml. Se agitó esto magnéticamente y se burbujeó con nitrógeno durante 15 minutos. Entonces se calentó el matraz a 80°C durante 2 h. La disolución de copolímero resultante tenía un 23,7% de sólidos. Entonces se diluyó la disolución hasta el 0,29% en peso con agua MQ. Se ajustó el pH de la disolución de copolímero diluida a 5 con NaOH 0,1 M.

Parte (c): Preparación de nanopartículas de óxido de hierro estabilizadas estéricamente a partir del ferrofluido acuoso de la parte (a) del ejemplo 1 y el macro-agente de RAFT de la parte (b) del ejemplo 3.

Se diluyó la dispersión de nanopartículas preparada en la parte (a) del ejemplo 1 (al 5% en peso, 40 g) hasta 200 g con agua MQ para producir una dispersión al 1% en peso de las nanopartículas y se ajustó el pH a 5 usando disolución de hidróxido de sodio 0,1 M. Entonces se añadió disolución de macro-copolímero de RAFT de la parte (b) del ejemplo 3 (al 0,29% en peso, 100 g). Se agitó vigorosamente la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente. A este pH el copolímero está parcialmente neutralizado mientras que las nanopartículas están suficientemente por encima de su punto de carga cero como para ser también estables. Entonces se dializó la dispersión resultante para eliminar sales, disolventes residuales, productos secundarios de reacción de bajo peso molecular no deseados y polímero no unido. Se eliminaron partículas más grandes en la dispersión mediante ultracentrifugación. Entonces se destiló la dispersión de nanopartículas purificadas para aumentar la carga de sólidos en la dispersión de ferrofluido acuoso hasta aproximadamente el 70% en peso. Se encontró que el ferrofluido acuoso resultante era estable en disolución de cloruro de sodio 1 M.

Ejemplo 4: Estabilización estérica de nanopartículas de óxido de hierro en dispersión acuosa usando macro-agente de RAFT de poli(fosfato de monoacriloxietilo)₁₀-bloque-poli(óxido de etileno)₁₇ y basándose en el agente de RAFT de poli(óxido de etileno) preparado en la parte (a) del ejemplo 3.

Parte (a): Preparación de un macro-agente de RAFT de poli(fosfato de monoacriloxietilo)₁₀-bloque-poli(óxido de etileno)₁₇ usando el agente de RAFT a base de poli(óxido de etileno) preparado en la parte (a) del ejemplo 3.

Se preparó una disolución de macro-agente de RAFT (1,0 g, 0,9 mmol) de la parte(a) del ejemplo 3, fosfato de monoacriloxietilo (1,92 g, 9,8 mmol), 4,4'-azobis(ácido 4-cianoaléxico) (0,018 g, 0,06 mmol) en dioxano (15 g) y agua (7,5 g) en un matraz de fondo redondo de 100 ml. Se agitó esto magnéticamente y se burbujeó con nitrógeno durante 15 minutos. Entonces se calentó el matraz a 80°C durante 2 h. La disolución de copolímero tenía un 11,5% de sólidos. Entonces se diluyó con agua MQ hasta el 1,2% en peso. Se ajustó el pH de la disolución de copolímero diluida a 5 con NaOH 0,1 M.

Parte (b): Preparación de nanopartículas de óxido de hierro estabilizadas estéricamente a partir del ferrofluido acuoso de la parte (a) del ejemplo 1 y el macro-agente de RAFT de la parte (a) del ejemplo 4.

Se diluyeron 40 g de la dispersión de nanopartículas (al 5% en peso) preparada en la parte (a) del ejemplo 1 con agua MQ hasta 200 g para producir una dispersión al 1% en peso de las nanopartículas. Entonces se elevó el pH de esta dispersión de nanopartículas preparada hasta 5. Entonces se añadieron 100 g de disolución al 1,2% en peso del macro-copolímero de RAFT, también a pH 5, de la parte (a) del ejemplo 4 a una dispersión al 1% en peso de óxido de hierro mantenida al mismo pH. Se agitó vigorosamente la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente. A este pH, el copolímero está parcialmente neutralizado mientras que las nanopartículas están suficientemente por encima de su punto de carga cero como para ser también estables. Se adsorbieron químicamente iones fosfato del bloque de poli(fosfato de monoacriloxietilo) del copolímero sobre la superficie de las partículas produciendo una dispersión estabilizada estéricamente estable de nanopartículas en agua. Entonces se dializó la dispersión para eliminar sales, disolventes residuales, productos secundarios de reacción de bajo peso molecular no deseados y polímero no unido. Se eliminaron partículas más grandes en la dispersión mediante ultracentrifugación. Entonces se destiló la dispersión de nanopartículas purificadas para aumentar la carga de sólidos en la dispersión de ferrofluido acuoso hasta aproximadamente el 70% en peso. Se encontró que el ferrofluido acuoso resultante era estable en solución salina tamponada con fosfato (PBS).

Ejemplo 5: Direccionamiento nanopartículas de óxido de hierro de la parte © del ejemplo 1 a células de cáncer de ovario *in vitro*

Parte (a): Preparación de éster de folato-N-hidroxisuccinimida

A DMSO anhidro (20 ml) se le añadieron trietilamina (0,5 ml) y folato (1 gramo) en orden. Una vez que se obtuvo una disolución transparente, se realizaron en orden adiciones adicionales de N-hidroxisuccinimida (NHS, 0,52 g) y 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC, 0,70 g). Se agitó la disolución resultante en la oscuridad a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el producto secundario precipitado, diciclohexilurea, mediante centrifugación y filtración del sobrenadante. Se almacenó la disolución a 4°C.

Parte (b): Modificación de estabilizadores para partículas de óxido de hierro de la parte (c) del ejemplo 1

En nanopartículas recubiertas preparadas a partir de la parte (c) del ejemplo 1 (7,8 g), se añadieron NHS (14,4 mg) y luego 1-etil-3-(3-dimetilamino-propil)carbodiimida (EDAC, 20 mg), se mezclaron con agitación y se dejaron reaccionar durante 2 horas a temperatura ambiente. Entonces se añadió una disolución de diamina (90 mg de 2,2'-(etilendioxo)bis(etilamina) en 1 ml de agua) a la mezcla de reacción y se dejó reaccionar durante 3,5 horas adicionales. Entonces se dializó la disolución frente a agua en exceso con numerosos cambios, para eliminar EDAC libre y los subproductos de reacción.

Parte (c): Conjugación de isotiocianato de fluoresceína (FITC) con nanopartículas de óxido de hierro de la parte (b) del ejemplo 5

Se ajustaron las nanopartículas magnéticas de la parte (b) del ejemplo 5 (3,3 ml) a pH 8,0 usando disolución de hidróxido de sodio. Entonces se añadieron 0,044 ml de disolución de FITC (7,3 mg/ml de agua). Se mezcló la muestra rápidamente sin agitación magnética, y se incubó en la oscuridad durante la noche. Se dializó el producto frente a agua Milli Q hasta que ya no podía detectarse FITC no unido libre.

Parte (d): Conjugación de isotiocianato de fluoresceína (FITC) y éster de folato de la parte (a) con nanopartículas de óxido de hierro de la parte (b) del ejemplo 5

Se ajustaron las partículas de la parte (b) del ejemplo 5 (3,3 ml) a pH 8,0 usando disolución de hidróxido de sodio. Entonces se añadieron 0,044 ml de disolución de FITC (7,3 mg/ml de agua) y disolución de éster de folato de la parte (a) (86 mg). Se mezcló la muestra rápidamente sin agitación magnética, y se incubó en la oscuridad durante la noche. Se dializó el producto frente a agua Milli Q hasta que ya no podía detectarse FITC no unido libre.

Parte (e): Direccionamiento de nanopartículas de óxido de hierro de la parte (c) y (d) a células de cáncer de ovario humanas A2780 *in vitro*

Se mantuvieron células A2780 como monocapas en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM), complementado con suero de ternero fetal al 5%, glutamina 2 mM y penicilina/estreptomicina 100 µg/ml, en un

incubador a 37°C humidificado con un 5% de CO₂.

5 Se sembraron las células sobre portaobjetos de vidrio de 22 mm en frascos de 6 pocillos a una densidad de ~2x10⁵ células por pocillo. Tras 24 horas, se lavaron las monocapas tres veces con solución salina tamponada con fosfato (PBS, pH 7,4), luego se cultivaron en medio RPMI libre de folato (Invitrogen) complementado con suero de ternero fetal al 5%, glutamina 2 mM y penicilina/estreptomycin 100 µg/ml. Tras 18-24 horas adicionales, se lavaron las células con el PBS tres veces, entonces se incubaron con 1 ml de disolución de las nanopartículas en disolución de RPMI libre de fosfato (1 ml de las nanopartículas de la parte (c) o (d) en 2,5 ml de disolución de RPMI) en un incubador a 37°C humidificado con un 5% de CO₂ durante 2 horas. Entonces se lavaron las células 3 veces con PBS, y se fijaron usando una disolución recién preparada de paraformaldehído al 4% en PBS durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se tiñeron las células usando disolución Sytoblue en PBS (concentración a ~100 nM).

15 Se estudiaron las células fijadas usando una microscopia confocal. Se observó que eran visibles cantidades sustanciales de fluorescencia verde dentro de células tratadas con nanopartículas conjugadas con FITC+folato de la parte (d), y casi nada en células tratadas con nanopartículas conjugadas con FITC de la parte (c). Esto mostró que las nanopartículas con folato como agente de direccionamiento experimentaron endocitosis por las células de cáncer de ovario A2780.

20 Ejemplo 6: Inyección intravenosa y biodistribución de nanopartículas magnéticas en un conejo de Nueva Zelanda blanco mediante obtención de imágenes por radio

Parte (a): Preparación de ferrofluido acuoso diluido que contiene Ga⁶⁷ radiactivo en la red cristalina de óxido de hierro estable en medio ácido

25 Se produjeron nanopartículas de magnetita siguiendo el método de Massart (Preparation of aqueous magnetic liquids in alkaline and acidic media. IEEE Transactions on Magnetics, 1981. MAG-17(2): págs. 1247-1248). En una reacción típica, se mezclaron 4 ml de FeCl₃.6H₂O 0,1 M en HCl 2 M, 2 ml de FeCl₂.4H₂O 0,1 M en HCl 2 M y 200 Mbq de Ga⁶⁷ radiactivo en un vial de centelleo de 40 ml y se diluyó la mezcla hasta 12 ml con agua Mili-Q. Entonces se añadieron rápidamente 11 ml de NH₄OH (al 28% (p/p)) al vaso de precipitados y se agitó vigorosamente la mezcla en el mezclador de vórtex durante 30 minutos. Tras añadir NH₄OH, el color de la mezcla cambió inmediatamente de naranja a negro sugiriendo la formación de magnetita. Entonces se oxidó la magnetita en medio ácido para dar maghemita calentando a 90°C con nitrato de hierro durante aproximadamente una hora. El color de la suspensión cambió desde negro hasta marrón rojizo. Entonces se decantaron magnéticamente las partículas de maghemita, se lavaron con acetona y finalmente se peptizaron en agua produciendo una dispersión estable (al 0,5% en peso). El pH de la dispersión era de aproximadamente 1,5 - 2.

Parte (b): Preparación de nanopartículas de óxido de hierro estabilizadas estéricamente a partir del ferrofluido acuoso de la parte (a) del ejemplo 6 y el macro-agente de RAFT de la parte (a) del ejemplo 4.

40 Se diluyeron 10 g de la dispersión de nanopartículas (al 0,5% en peso) preparada en la parte (a) del ejemplo 6 con agua Mili-Q hasta 20 g para producir una dispersión al 0,25% en peso de las nanopartículas. Entonces se elevó el pH de esta dispersión de nanopartículas preparada hasta 5. Entonces se añadieron 4,5 g de una disolución al 1,2% en peso del macro-copolímero de RAFT, también a pH 5, de la parte (a) del ejemplo 4 a una dispersión al 0,5% en peso de óxido de hierro mantenida al mismo pH. Se agitó vigorosamente la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente. A este pH el copolímero estaba parcialmente neutralizado mientras que las nanopartículas estaban suficientemente por encima de su punto de carga cero como para ser también estables. Se adsorbieron químicamente iones fosfato del bloque de poli(fosfato de monoacriloxietilo) del copolímero sobre la superficie de las partículas produciendo una dispersión estabilizada estéricamente estable de nanopartículas en agua. Entonces se dializó la dispersión para eliminar sales, disolventes residuales, productos secundarios de reacción de bajo peso molecular no deseados y polímero no unido. Se eliminaron partículas más grandes en la dispersión mediante ultracentrifugación. Entonces se destiló la dispersión de nanopartículas purificadas para aumentar la carga de sólidos en la dispersión de ferrofluido acuoso hasta aproximadamente el 0,5% en peso. Se encontró que el ferrofluido acuoso resultante era estable en solución salina tamponada con fosfato (PBS).

55 Parte (c): Biodistribución de nanopartículas magnéticas en el conejo

60 Se inyectaron las nanopartículas magnéticas de la parte (b) del ejemplo 6 (3 ml) con la radioactividad de 1,5 milicurios en la vena de la oreja de un conejo blanco de Nueva Zelanda de 3,9 kg. Se filtró la dispersión de nanopartículas a través del filtro de 220 nm antes de la inyección. Se monitorizó la distribución de las nanopartículas en diferentes partes del cuerpo con la cámara clínica γ. Se obtuvieron imágenes satisfactoriamente de diversas partes del cuerpo tales como hígado, bazo, médula ósea y también partes pequeñas de los pulmones y el cráneo. Las nanopartículas circularon durante aproximadamente 45 minutos en el cuerpo antes de que se captasen por partes del sistema reticuloendotelial. No se detectó toxicidad al reanudar el conejo sus actividades normales al final del experimento.

65 Ejemplo 7: Estudios de toxicidad de dispersiones de nanopartículas de óxido de hierro estabilizadas estéricamente

en ratas.

Se usaron las nanopartículas magnéticas de la parte (b) del ejemplo 4 en una prueba de toxicidad a la tasa de dosis de obtención de imágenes prevista y cinco veces la tasa de dosis de obtención de imágenes prevista, tal como se describe a continuación:

Se investigó la toxicidad aguda de un agente de obtención de imágenes de nanopartículas magnéticas en ratas Sprague-Dawley adultas jóvenes. Se les administró a grupos de tres ratas macho y tres hembra una única dosis de o bien control de vehículo de solución salina estéril al 0,9% o bien el artículo de prueba de nanopartículas magnéticas a una dosis de 2,5 ó 12,5 mg/kg. Se diseñaron estos niveles de dosis como una dosis baja equivalente a la tasa de dosis prevista para estudios de obtención de imágenes y una dosis alta correspondiente a aproximadamente cinco veces la dosis clínica prevista. Se administraron las dosis mediante inyección intravenosa en bolo en la vena de la cola lateral a una tasa de dosis de 5 ml/kg. Se monitorizaron las ratas para detectar signos clínicos de toxicidad durante las cuatro horas inmediatamente tras la administración de la dosis y diariamente después de eso durante un periodo de observación de siete días. También se realizaron mediciones del peso corporal antes de la dosificación y diariamente a lo largo de todo el periodo de observación. En el día de estudio ocho se pesaron las ratas antes de sacrificarlas mediante asfixia con dióxido de carbono. Entonces se realizó una necropsia macroscópica que incluyó la medición de los pesos de órganos críticos.

El tratamiento con artículo de prueba no estaba asociado con signos clínicos de toxicidad. Los hallazgos fortuitos de toxicidad no relacionada con el tratamiento con artículo de prueba incluían piloerección leve en todos los grupos en el día de estudio 1 tras la dosificación. El tratamiento con artículo de prueba tampoco estaba asociado con ningún efecto sobre el peso corporal. No hubo cambios ni hallazgos de patología macroscópica en los pesos de órganos asociados con el tratamiento con artículo de prueba.

El tratamiento con una inyección intravenosa en bolo única de agente de obtención de imágenes de nanopartículas magnéticas a 2,5 y 12,5 mg/kg se toleraba bien en ratas Sprague Dawley macho y hembra adultas a lo largo de un periodo de observación de siete días.

Ejemplo 8: Estabilización estérica de sulfato de bario en dispersión acuosa usando macro-agente de RAFT de poli(ácido acrílico)₇-co-poli(sulfonato de estireno)₃-bloque-poli(acrilamida)₂₀.

Parte (a): Preparación de un macro-agente de RAFT de poli(ácido acrílico)₇-co-poli(sulfonato de estireno)₃-bloque-poli(acrilamida)₂₀ usando ácido 2-[[butilsulfanil]carbonotioil]-sulfanil]propanoico.

Se preparó una disolución de ácido 2-[[butilsulfanil]carbonotioil]-sulfanil]propanoico (0,65 g, 2,7 mmol), 4,4'-azobis(ácido 4-cianoaléico) (0,08 g, 0,3 mmol), acrilamida (3,87 g, 54,3 mmol) en dioxano (15 g) y agua (15 g) en un matraz de fondo redondo de 100 ml. Se agitó esto magnéticamente y se burbujeó con nitrógeno durante 15 minutos. Entonces se calentó el matraz a 80°C durante 2 h. Al final de este periodo, se añadieron al matraz ácido acrílico (1,68 g, 23,3 mmol), ácido 4-estirenosulfónico (1,37 g, 6,6 mmol) y 4,4'-azobis(ácido 4-cianoaléico) (0,05 g, 0,17 mmol). Se desoxigenó la mezcla y se continuó calentando a 80°C durante 3 horas adicionales. La disolución de copolímero tenía un 31% de sólidos. Entonces se diluyó con agua MQ hasta el 0,4% en peso y se ajustó el pH de la disolución de copolímero diluida a 2,2 usando HCl 0,1 M.

Parte (b): Preparación de sulfato de bario estabilizado estéricamente usando el macro-agente de RAFT de la parte (a) del ejemplo 8.

Se tomaron 10 gramos de dispersión de sulfato de bario en agua (al 1% en peso) en un matraz de fondo redondo de 100 ml. Se ajustó el pH de la dispersión a 2,2 usando HCl 0,1 M. Entonces se añadió la disolución de macro-copolímero de RAFT de la parte (a) del ejemplo 8 (10 g). Se agitó vigorosamente la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente. Entonces se dializó la dispersión de nanopartículas para eliminar sales, disolventes residuales, productos secundarios de reacción de bajo peso molecular no deseados y polímero no unido. La dispersión así formada era estable a un pH de 2,2.

A lo largo de toda esta memoria descriptiva y las siguientes reivindicaciones, a menos que el contexto requiera otra cosa, se entenderá que la palabra “comprender”, y variaciones tales como “comprende” y “que comprende”, implican la inclusión de un número entero o etapa mencionado o grupo de número enteros o etapas pero no la exclusión de cualquier otro número entero o etapa o grupo de número enteros o etapas.

La referencia en esta memoria descriptiva a cualquier publicación anterior (o información derivada de la misma), o a cualquier materia que se conozca, no es, y no debe interpretarse como, un reconocimiento o una admisión o cualquier forma de sugerencia de que esa publicación anterior (o información derivada de la misma) o materia conocida forma parte del conocimiento general común en el campo de aplicación al que se refiere esta memoria descriptiva.

REIVINDICACIONES

1. Composición adecuada para su administración a un sujeto, comprendiendo la composición material particulado farmacológicamente aceptable disperso por todo un portador líquido farmacológicamente aceptable, teniendo el material particulado una dimensión más grande que es inferior a 0,5 micrómetros y manteniéndose en el estado disperso mediante un estabilizador estérico, en la que el estabilizador estérico es un material polimérico que comprende un segmento polimérico de estabilización estérica y un segmento polimérico de anclaje, uno o ambos de los cuales se derivan de uno o más monómeros etilénicamente insaturados que se han polimerizado mediante una técnica de polimerización viva, en la que el segmento polimérico de estabilización estérica es diferente del segmento polimérico de anclaje, y en la que el segmento polimérico de anclaje tiene una afinidad hacia la superficie del material particulado y sujeta el estabilizador al material particulado.
2. Composición según la reivindicación 1, en la que el estabilizador estérico es un copolímero de bloque que tiene un peso molecular promedio en número de menos de aproximadamente 30.000, tal como un peso molecular promedio en número que oscila entre aproximadamente 1.000 y aproximadamente 3.000.
3. Composición según la reivindicación 1 ó 2, en la que:
 - (A) la técnica de polimerización viva se selecciona de polimerización iónica y polimerización por radicales controlada (CRP); y/o
 - (B) el segmento polimérico de anclaje se deriva de uno o más monómeros etilénicamente insaturados que se han polimerizado mediante polimerización por transferencia de cadena por adición-fragmentación reversible (RAFT); y/o
 - (C) el segmento polimérico de estabilización estérica comprende poli(acrilamida), poli(óxido de etileno), poli(acrilato de hidroxietilo), poli-N-isopropilacrilamida, poli(metacrilato de dimetilaminoetilo), polivinilpirrolidona o un copolímero de los mismos.
4. Composición según la reivindicación 1, en la que el segmento polimérico de estabilización estérica no tiene más de aproximadamente 50 unidades de monómero polimerizadas que forman colectivamente el segmento.
5. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el segmento polimérico de anclaje comprende un residuo polimerizado de uno o más monómeros ionizables.
6. Composición según la reivindicación 5, en la que los monómeros ionizables se seleccionan de ácido metacrílico, ácido acrílico, ácido itacónico, ácidos p-estirenocarboxílicos, ácidos p-estirenosulfónicos, ácido vinilsulfónico, ácido vinilfosfónico, fosfato de monoacriloxietilo, fosfato de 2-(metacrililoiloxi)etilo, ácido etacrílico, ácido alfa-cloroacrílico, ácido crotónico, ácido fumárico, ácido citracónico, ácido mesacónico, ácido maleico, acrilatos y metacrilatos de 2-(dimetilamino)etilo y propilo, y acrilatos y metacrilatos de 3-(dietilamino)etilo y propilo.
7. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el segmento polimérico de anclaje comprende poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), poliestireno, poli(ácido itacónico), poli(ácidos p-estirenocarboxílicos), poli(ácidos p-estirenosulfónicos), poli(ácido vinilsulfónico), poli(ácido vinilfosfónico), poli(fosfato de monoacriloxietilo), poli(fosfato de 2-(metilacrililoiloxi)etilo), poli(ácido etacrílico), poli(ácido alfa-cloroacrílico), poli(ácido crotónico), poli(ácido fumárico), poli(ácido citracónico), poli(ácido mesacónico), poli(ácido maleico), poli(acrilatos y metacrilatos de 2-(dimetilamino)etilo y propilo), poli(acrilatos y metacrilatos de 3-(dietilamino)etilo y propilo), poli(metacrilato de dimetilaminoetilo), o un copolímero de los mismos.
8. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que:
 - (A) el segmento polimérico de anclaje no tiene más de aproximadamente 50 unidades de monómero polimerizadas que forman colectivamente el segmento; y/o
 - (B) el segmento polimérico de anclaje comprende al menos 5 residuos de monómero polimerizados que proporcionan cada uno un sitio que funciona para sujetar el estabilizador al material particulado.
9. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que:
 - (A) el material particulado comprende un compuesto farmacéuticamente activo, un metal, una aleación de metal, una sal de metal, un complejo de metal, un óxido de metal, un isótopo radiactivo o combinaciones de los mismos; o

- 5 (B) el material particulado comprende oro, plata o una sal, un complejo o un óxido de los mismos, carbonato de calcio, sulfato de bario, óxido de hierro, óxido de cromo, óxido de cobalto, óxido de manganeso, oxihidróxido de hierro, oxihidróxido de cromo, oxihidróxido de cobalto, oxihidróxido de manganeso, dióxido de cromo, uno o más isótopos radiactivos seleccionados de un emisor de electrones Auger, un emisor alfa y un emisor beta, o combinaciones de los mismos.
- 10 10. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que el material particulado es material particulado magnético, tal como material particulado magnético que comprende magnetita (Fe_3O_4), maghemita ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) o una combinación de las mismas.
- 15 11. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que:
- (A) el portador líquido comprende agua, aceite de petróleo, aceite animal, aceite vegetal, aceite mineral, metilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol bencílico o combinaciones de los mismos; y/o
- 20 (B) el material particulado y/o el estabilizador estérico comprenden uno o más ligandos que pueden unirse con una célula o molécula diana del sujeto; y/o
- (C) el material particulado comprende un isótopo radiactivo.
- 25 12. Método de obtención de una imagen de diagnóstico de una región de interés de un sujeto, comprendiendo el método administrar una composición según la reivindicación 1 al sujeto y usar una técnica de obtención de imágenes de diagnóstico para obtener la imagen de dicha región de interés, en el que el material particulado de la composición es un agente de diagnóstico.
- 30 13. Composición según la reivindicación 1 para su uso en un método de realización de terapia de hipertermia en un sitio diana de interés en un sujeto, comprendiendo el método administrar dicha composición al sujeto y exponer al menos ese sitio diana a un campo magnético de frecuencia y fuerza clínicamente aceptables para promover la terapia de hipertermia, en la que el material particulado de la composición es magnético.
- 35 14. Composición según la reivindicación 1 para su uso en un método de realización de radioterapia en un sitio diana de interés en un sujeto, comprendiendo el método administrar dicha composición al sujeto, en la que el material particulado de la composición comprende uno o más isótopos radiactivos.
15. Composición según la reivindicación 1 para su uso en un método de diagnóstico que comprende obtener una imagen de diagnóstico de una región de interés de un sujeto.

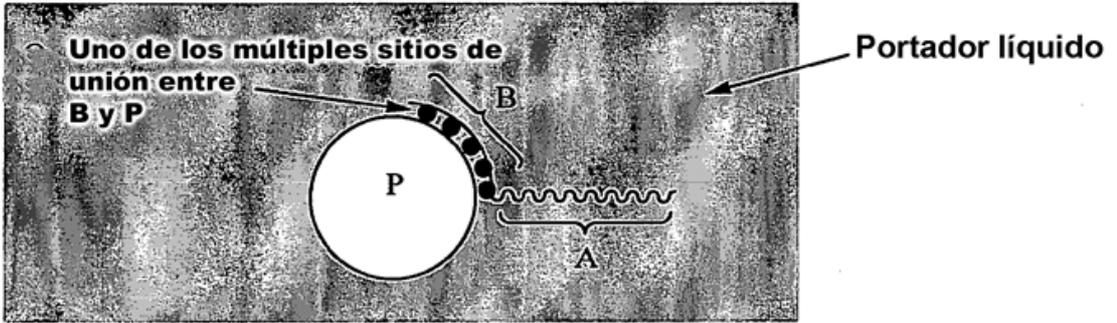


Figura 1

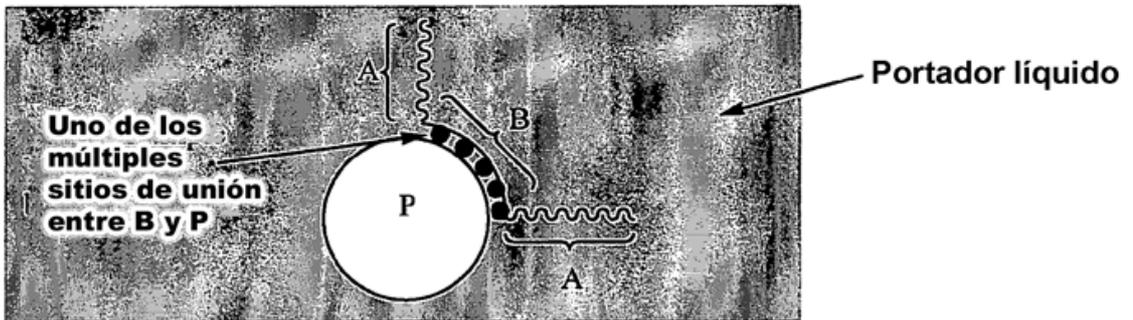


Figura 2