

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 553 130**

51 Int. Cl.:

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 31/337 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.03.2005 E 05714849 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.11.2015 EP 1797874**

54 Título: **Émbolo vascular de microesferas de alginato de sodio-paclitaxel y su preparación**

30 Prioridad:

16.09.2004 CN 200410074464

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

04.12.2015

73 Titular/es:

**BEIJING HONGYIYAO SCIENCE & TECHNOLOGY
DEVELOPMENT CO. LTD. (100.0%)
ROOM 211, BUILDING B, YOUYAN MANSION 2
XINJIEKOUWAI, XICHENG DISTRICT
BEIJING 100088, CN**

72 Inventor/es:

**LI, XINJIAN y
HONG, HONG**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 553 130 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

Émbolo vascular de microesferas de alginato de sodio-paclitaxel y su preparación

5 **Campo de la invención**

La presente invención se relaciona con un tipo de émbolo vascular de microesferas de alginato de sodio que contiene paclitaxel y con su preparación.

10 **Antecedentes de la invención**

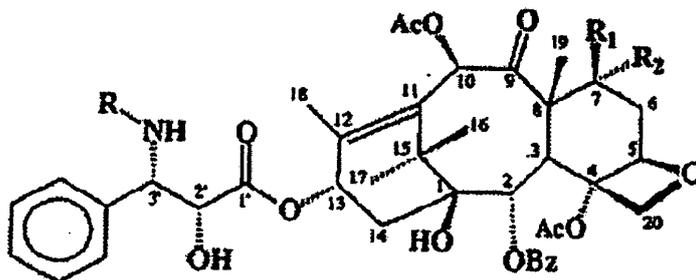
Según los datos del Registro Mundial del Cáncer, la incidencia más alta de cáncer de ovarios se produce en las mujeres chilenas, siendo de 21/100.000, mientras que la más baja se produce en Japón, siendo de 3,1/10.000. Es obvio el gran perjuicio que provoca en las mujeres. En China, el cáncer de ovarios es también una enfermedad común en ginecología, representando los tumores malignos aproximadamente un 10%. Además, un 70% de las pacientes con cáncer de ovarios son diagnosticadas en su fase tardía. La mortalidad ocupa el primer lugar en los tumores malignos de los genitales femeninos, con un índice de supervivencia a 5 años del 30%-40%, lo que produce un gran perjuicio para la salud y la vida de las mujeres. Desafortunadamente, la incidencia muestra una tendencia a aumentar anualmente y ha aumentado tres veces en los últimos 40 años. El estudio muestra que el índice de curación por medio de paclitaxel puede alcanzar el 30%-60%. ¡No sorprende que haya provocado tanta atención en muchos países e investigadores!. El informe de investigación de expertos y la aplicación clínica sugieren que el paclitaxel muestra un mejor efecto terapéutico sobre el cáncer ovárico, uterino y mamario, y que también tiene un efecto terapéutico obvio sobre el cáncer de páncreas, el carcinoma de colon, el carcinoma de próstata, el carcinoma renal metastático, el carcinoma de retina, el melanoma, el tumor de cabeza y cuello, etc.

Se ha obtenido una eficacia obvia con la emboloterapia con microesferas en el tratamiento del carcinoma hepático, del carcinoma renal, del carcinoma prostático, del carcinoma de vejiga, del carcinoma del colon sigmoide, del cáncer del cuello uterino, del cáncer de ovarios, etc. en países extranjeros. Es beneficioso utilizar la emboloterapia con microesferas medicinales de tumores en diferentes fases. La emboloterapia pre- y posoperatoria de tumores resecables que pueden ser extirpados no sólo puede reducir la hemorragia perioperatoria, sino que también puede prevenir la metástasis y la extensión posoperatorias. La emboloterapia de tumores no resecables, por una parte, puede reducir los efectos colaterales de la quimioterapia general y aumentar la eficacia terapéutica local; por otra parte, puede bloquear los vasos tumorales e inhibir el crecimiento tumoral. A veces, se puede recuperar la posibilidad de escisión del tumor.

El tratamiento del tumor depende de un mayor desarrollo de fármacos antitumorales. Los estudios sobre fármacos antitumorales están prosperando. Desde que se extrajo y purificó el paclitaxel (Taxol) a partir de la corteza o de las hojas del tejo común hace aproximadamente 30 años, los investigadores nacionales y extranjeros han realizado más estudios sobre el mecanismo anticanceroso, el rango de tratamiento del cáncer, la dosificación y medicación del Taxol, cómo utilizarlo en combinación con otros fármacos, etc. Debido a su excelente actividad anticancerosa y a su peculiar mecanismo anticanceroso, se reconoce al paclitaxel como "una estrella" en fármacos anticancerosos.

Ya en 1856, Lucas H. extrajo polvo como una composición alcalina, es decir, taxina, de las hojas del *Taxus baccata* europeo. Pero no se produjo ningún gran progreso en los 100 años siguientes. En 1958, expertos en las áreas de histoquímica, ecosistemas, farmacología y clínica del National Cancer Institute (NCI) de los EE.UU. rastrearon la actividad anticancerosa de 35.000 tipos de extractos de plantas. En 1964, los químicos Wall y Wani aislaron con éxito paclitaxel de la corteza de *Taxus baccata*. Demostraron después que este extracto muestra una gran actividad sobre células tumorales de ratones cultivadas *in vitro* en un experimento de citotoxicidad. Wani descubrió la fórmula química del paclitaxol, $C_{47}H_{51}O_{14}N$. El peso molecular del paclitaxel natural es de 853,92, su solubilidad en agua es menor de 0,004 $\mu\text{g/ml}$, el índice de unión a plasma y proteínas es del 89-98% y la semivida media en el cuerpo humano es de 5,3 h a 17,4 h. El paclitaxel puede también ser sintetizado; la fórmula molecular, el peso molecular y el índice de unión a plasma y proteínas, así como la semivida de la forma sintética son $C_{43}H_{53}O_{14}N$, 807,9, 93-94% y 11,1 h, respectivamente.

55 La estructura molecular del paclitaxel es la siguiente:



Aunque el paclitaxel muestra una gran actividad sobre tumores, no se pueden realizar experimentos clínicos con el mismo debido a su fuente limitada, y su preparación está dificultada por su insolubilidad en agua. La Prof. Susan B. Horwitz y sus colegas del Einstein Medical College de los EE.UU. descubrieron un mecanismo anticanceroso peculiar del paclitaxel en 1979. Se realizó un estudio clínico con paclitaxel y éste entró en fase I de 1983 a 1987, en fase II de 1987 a 1990 y en fase III en 1990. El 9 de diciembre de 1992, la FDA de los EE.UU. estableció formalmente el paclitaxel como nuevo fármaco anticanceroso para el cáncer de ovarios en fase tardía con la denominación comercial de Paclitaxol. Está comercializado en más de 40 países en Europa, América, Sudáfrica, etc. El Drug Research Institute de la Chinese Academy of Medical Sciences y la Haikou Pharmaceutic Factory han obtenido un nuevo certificado de fármaco.

El paclitaxel tiene un mecanismo peculiar, puede promover la polimerización de los microtúbulos e inhibir su despolimerización, inhibir la mitosis, bloquear la proliferación celular en la fase G₂/M y además inducir la apoptosis celular, y es un fármaco citotóxico de alto rendimiento. Estudios recientes muestran que el paclitaxel también actúa sobre la invasión y la metástasis. Por lo tanto, se trata de un nuevo tipo de fármaco anticanceroso con grandes expectativas. Sin embargo, su escasa solubilidad en agua, la resistencia al fármaco, etc. limitan la amplia aplicación del mismo. El mecanismo de resistencia al fármaco incluye principalmente □ concentración intracelular del fármaco ligeramente inferior debido a una ingesta reducida o a una mayor descarga de fármacos citotóxicos; □ sobreexpresión de P-89 inducido por el gen de resistencia a múltiples fármacos (MDR), proteína relacionada con el gen MDR (MRP), proteína relacionada con la resistencia pulmonar (LRP); □ aumento obvio en la expresión de la enzima relacionada con el metabolismo del glutatión en cepas resistentes al fármaco.

El paclitaxel puede hacer que la microtubulina y el dímero de microtubulina que constituye la microtubulina pierdan el equilibrio dinámico, inducir y promover la polimerización de la microtubulina y el ensamblaje de la microtubulina y evitar la despolimerización, para evitar de este modo el crecimiento de las células cancerosas. La parte de unión del paclitaxel es diferente de la del ATP, la catarantina y la colchicina. El paclitaxel se une a 31 aminoácidos en el extremo N-terminal de la subunidad de la proteína β-microtubular en el microtúbulo en lugar del dímero de microtubulina. Al contactar con las células, el paclitaxel puede inducir fasciculación microtubular y hacer que el eje mitótico forme grandes cantidades de cuerpos astrales, y lo primero es un índice clínico de utilidad para la letalidad del fármaco. *In vitro*, puede inhibir la división y proliferación celular para detener en la profase de la mitosis (fase G₂) y el período mitótico (fase M) más sensible a la radiactividad por inducción celular y aumentar la citotoxicidad por irradiación iónica hasta la muerte, para desempeñar de este modo un papel anticanceroso.

Desde 1984, el Drug Research Institute de la Chinese Academy of Medical Sciences, etc. han investigado y realizado estudios químicos sobre *Taxus mairei* en China y han encontrado ricos recursos de *Taxus baccata* en Sichuan, Yunnan, Noreste de China, etc., a partir de los cuales se extrajo paclitaxel. Se han completado estudios químicos y farmacológicos preclínicos. Se trataron 121 casos de pacientes con cáncer en fase media y tardía con paclitaxel según el plan de estudios de fase clínica coestablecido en 10 unidades del grupo corporativo. El paclitaxel era generalmente aceptado en el campo de la medicina y en otros sectores asociados debido a su peculiar mecanismo anticanceroso. Pero su insolubilidad en agua y sus efectos colaterales en la aplicación clínica conllevan una cierta dificultad para su aplicación. En los últimos años, se han llevado a cabo estudios y exploraciones sobre la forma de dosificación medicinal del paclitaxel, para descubrir un avance en la resolución de las dificultades antes mencionadas.

Dado que el propio paclitaxel apenas puede disolverse en agua, la mayoría de las preparaciones clínicas de paclitaxel son preparaciones oleosas hechas de solvente orgánico y aceite. Estos soportes medicinales pueden provocar algunas reacciones adversas, por lo que se debe observar con precaución el proceso de medicación. En los últimos años, se le han unido algunos soportes macromoleculares hidrosolubles para disolverlo en agua. Este estudio abre una nueva vía para resolver la solubilidad en agua del paclitaxel. En general, se envuelve en cuerpos lipídicos, ciclodextrina o poliglicol y se prepara en emulsión, polvo inyectable, etc.

Actualmente, no existen precedentes nacionales o extranjeros para utilizar el alginato de sodio como soporte de fármaco para envolver el paclitaxel y aplicarlo en pacientes con tumores mediante emboloterapia vascular.

Resumen de la invención

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un tipo de émbolo vascular de microesferas de alginato de sodio seguro, no tóxico, no teratogénico, no genotóxico y no carcinogénico que contiene paclitaxel.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar la preparación del émbolo vascular de microesferas de alginato de sodio que contiene paclitaxel mencionado anteriormente.

Se consiguen los objetivos de la presente invención mediante el siguiente protocolo técnico.

Un tipo de émbolo vascular de microesferas de alginato de sodio que contiene paclitaxel, que está compuesto por alginato de sodio como soporte del fármaco y paclitaxel, el cual está encapsulado por dicho alginato de sodio.

La razón de pesos de dicho alginato de sodio y dicho paclitaxel varía de 1:1 a 90:1.

Dicho émbolo vascular de microesferas de alginato de sodio que contiene paclitaxel puede ser de partículas de microgel o microesferas en una solución curante de cationes metálicos divalentes.

Dicho émbolo vascular de microesferas de alginato de sodio que contiene paclitaxel puede ser también un gránulo pulverulento.

El diámetro de dichas partículas de microgel o microesferas en la solución curante varía de 200 a 550 μm o de 400 a 750 μm o de 600 a 950 μm .

El diámetro de dicho gránulo pulverulento varía de 100 a 350 μm o de 200 a 550 μm o de 400 a 750 μm .

La preparación del émbolo vascular de microesferas de alginato de sodio que contiene paclitaxel consiste en las etapas siguientes:

(1) Se prepara una solución de paclitaxel disolviendo una cierta cantidad de paclitaxel con un solvente orgánico.

(2) Se prepara una solución de alginato de sodio disolviendo una cierta cantidad de alginato de sodio.

(3) Se prepara una solución curante disolviendo cloruro de calcio o cloruro de bario a una concentración del 1-10%.

(4) Se mezcla la solución de paclitaxel con la solución de alginato de sodio y se añade luego la mezcla gota a gota a la solución catiónica de metales bivalentes en un dispositivo de gotitas electrostáticas de alto voltaje para formar microesferas o partículas de microgel de alginato de sodio que contienen paclitaxel.

El dispositivo de gotitas electrostáticas de alto voltaje consiste en un dispositivo electrostático; dicho dispositivo electrostático tiene electrodos positivo y negativo. El electrodo positivo se conecta a una aguja de un dispositivo de microjeringa y el electrodo negativo se conecta a un alambre de acero inoxidable que emerge en la solución curante catiónica de metales bivalentes. Se deja caer la solución de la mezcla de paclitaxel y alginato de sodio que se encuentra en el dispositivo de microjeringa en la solución curante de cationes bivalentes para formar microesferas.

El émbolo vascular de microesferas de alginato de sodio obtenido que contiene paclitaxel es la microesfera que se encuentra en la solución curante, que se denomina microesfera húmeda, cuyo diámetro puede variar entre 200-50 μm , 400-750 μm o 600-50 μm .

Se decanta el émbolo vascular de microesferas de alginato de sodio obtenido que contiene paclitaxel y se ponen luego las partículas de microgel inferiores en el horno y se mantienen en condiciones de sellado. Los gránulos pulverulentos obtenidos se denominan microesferas secas, cuyos diámetros pueden variar entre 100-350 μm o 200-550 μm o 400-750 μm .

Adoptando radioterapia intervencionista o ultrasonidos intervencionistas, se inserta el conducto en la arteria que alimenta el órgano diana para realizar una arteriografía. Se determina el diámetro seleccionado de la microesfera del émbolo según la impresión de la arteriografía. Se abre asépticamente la botella y se la deja hasta que las microesferas se sedimentan en el fondo de la botella. Se elimina la solución curante mediante jeringa y se añade luego igual cantidad de solución salina normal para lavar las microesferas tres veces, o se elimina la solución curante mediante jeringa, se añade luego igual cantidad de solución salina normal y se vierte la solución salina normal y las microesferas en un recipiente aséptico. Se enjuagan las microesferas utilizando 50-60 ml de solución salina normal una vez y se desecha la solución de enjuagado, y se añade después una cantidad apropiada de medio de contraste diluido para mezclar uniformemente (dejando que las microesferas floten completamente en el medio de contraste) y se infunde lentamente o lentamente en múltiples veces dependiendo de las condiciones concretas mediante un conducto bajo fluoroscopia (prohibido sobredosificar la embolia) hasta que la velocidad de flujo del medio de contraste se reduce de un modo obvio, es decir, que la embolia ha finalizado. Se realiza de nuevo una arteriografía para juzgar el efecto de la embolia.

Si el émbolo vascular de microesferas de alginato de sodio que contiene paclitaxel es un gránulo pulverulento, entonces se disuelven las microesferas secas que se encuentran en el recipiente sellado en solución salina normal para que se hinchen (microesferas húmedas), se añade luego una cantidad apropiada de medio de contraste diluido para mezclar uniformemente (dejando que las microesferas floten totalmente en el medio de contraste) y se infunde después la mezcla lentamente o lentamente en múltiples veces en el vaso de la porción afectada para realizar una embolia ultrasselectiva mediante un conducto bajo el monitor del equipo de documentación de imagen (está absolutamente prohibida la sobreembolia) hasta que se produce una reducción obvia de la velocidad de flujo del medio de contraste, es decir, hasta que finaliza la embolia. Se realiza de nuevo una arteriografía para juzgar el efecto de la embolia.

Lo siguiente da una mayor ilustración de la presente invención en realizaciones, pero no implica ninguna limitación de su rango de protección.

Descripción detallada de la invención**Ejemplo 1:**

5 Preparación de émbolo vascular de microesferas de alginato de sodio que contiene paclitaxel

1. Preparación antes de la envuelta

10 Tratamiento del utensilio de vidrio:
Se seca el utensilio de vidrio limpio y se mantiene después en un horno a 300°C durante 3 horas (se mantiene la fuente de calor hasta que las bacterias mueren).

15 Preparación de la solución de paclitaxel:
Se pesan 1,5 kg de paclitaxel comercial y se ponen en el utensilio de vidrio mencionado anteriormente y se añade propilenglicol gota a gota hasta que el paclitaxel se disuelve por completo para preparar una solución de paclitaxel de 10 mol/l.

20 Preparación de la solución de alginato de sodio:
Se pesan 2,0 kg de alginato de sodio comercial y se ponen en el utensilio de vidrio y se añade solución salina normal con agitación hasta que el alginato de sodio se disuelve por completo.

Preparación de la solución de CaCl₂ al 1%:

25 Se mezcla la solución de paclitaxel con la solución de alginato de sodio.

Se extrae la solución mixta mediante jeringa aséptica y se añade a la solución de cloruro de calcio en el dispositivo de gotitas electrostáticas de alto voltaje. Las microesferas de alginato de sodio que contienen paclitaxel se sedimentan en el fondo del utensilio de vidrio con un diámetro de 200~550 μm.

30 Se decanta la solución que queda en la parte superior y se ponen las partículas de microgel que quedan en la parte inferior en el horno y se mantienen en condiciones de sellado. Los diámetros de las microesferas secas son de 100~350 μm. Antes de su uso, las microesferas secas deben ser rehidratadas con solución salina normal durante un par de minutos.

35 De manera alternativa, se pueden usar directamente las microesferas húmedas después de decantar la solución de la parte superior y de lavarlas dos veces.

40 En cuanto a pacientes con glándulas miométricas, adoptando radioterapia intervencionista o ultrasonidos intervencionistas, se inserta el conducto en la arteria de alimentación del órgano diana para llevar a cabo una arteriografía. Se seleccionan las microesferas de alginato de sodio que contienen paclitaxel con un diámetro de 200-550 μm según la impresión de la arteriografía. Se debe intentar usar un microconducto para llevar a cabo una embolia ultraselectiva con una operación aséptica. Se extrae la solución de CaCl₂ de la botella usando un inyector y se añade igual volumen de solución salina normal para enjuagar las microesferas de alginato de sodio que contienen paclitaxel (bolas húmedas) 3 veces, o se extrae la solución de CaCl₂ descrita de la botella y se añade igual volumen de solución salina normal y se vierten la solución salina normal y las microesferas en un recipiente aséptico. Se enjuagan las microesferas usando 50-60 ml de solución salina normal una vez y se desecha la solución de enjuagado, y se añade luego una cantidad apropiada de medio de contraste diluido para mezclar uniformemente (dejando las microesferas flotando por completo en el medio de contraste) y se infunde en los focos lentamente o lentamente en múltiples veces dependiendo de las condiciones concretas mediante un conducto bajo fluoroscopia (prohibido sobredosificar la embolia) hasta que se produce una reducción obvia de la velocidad de flujo del medio de contraste, es decir, hasta que finaliza la embolia. Se realiza de nuevo una arteriografía para juzgar el efecto de la embolia.

Ejemplo 2:

55 Preparación de émbolo vascular de microesferas de alginato de sodio que contiene paclitaxel

1. Preparación antes de la envuelta

60 Tratamiento del utensilio de vidrio:
Se seca el utensilio de vidrio limpio y se mantiene luego en un horno a 300°C durante 3 horas (se mantiene la fuente de calor hasta que mueren las bacterias).

65 Preparación de la solución de paclitaxel:
Se pesan 2 kg de paclitaxel comercial y se ponen en el utensilio de vidrio mencionado anteriormente y se añaden solución salina normal y etanol gota a gota hasta que el paclitaxel se disuelve por

completo.

Preparación de la solución de alginato de sodio:

Se pesan 20 kg de alginato de sodio comercial y se ponen en el utensilio de vidrio y se añade solución salina normal con agitación hasta que el alginato de sodio se disuelve por completo.

Preparación de la solución de CaCl₂ al 10%.

Se mezcla la solución de paclitaxel con la solución de alginato de sodio.

Se extrae la solución mixta con jeringa aséptica y se añade a la solución de cloruro de calcio en el dispositivo de gotitas electrostáticas de alto voltaje. Las microesferas de alginato de sodio que contienen paclitaxel se sedimentan en el fondo del utensilio de vidrio con diámetros de 400~750 µm.

De manera alternativa, se pueden usar directamente las microesferas húmedas después de decantar la solución de la parte superior y de lavarlas dos veces.

En cuanto a pacientes con histeromioma, adoptando radioterapia intervencionista o ultrasonidos intervencionistas, se inserta el conducto en la arteria de alimentación del órgano diana para llevar a cabo una arteriografía. Se seleccionan las microesferas de alginato de sodio que contienen paclitaxel con un diámetro de 400-750 µm según la impresión de la arteriografía. Se debe intentar usar un microconducto para llevar a cabo una embolia ultraselectiva con una operación aséptica. Se extrae la solución de CaCl₂ de la botella usando un inyector y se añade igual volumen de solución salina normal para enjuagar las microesferas de alginato de sodio que contienen paclitaxel (bolas húmedas) 3 veces, o se extrae la solución de CaCl₂ descrita de la botella y se añade igual volumen de solución salina normal y se vierten la solución salina normal y las microesferas en un recipiente aséptico. Se enjuagan las microesferas usando 50-60 ml de solución salina normal una vez y se desecha la solución de enjuagado, y se añade luego una cantidad apropiada de medio de contraste diluido para mezclar uniformemente (dejando las microesferas flotando por completo en el medio de contraste) y se infunde en los focos lentamente o lentamente en múltiples veces dependiendo de las condiciones concretas mediante un conducto bajo fluoroscopia (prohibido sobredosificar la embolia) hasta que se produce una reducción obvia de la velocidad de flujo del medio de contraste, es decir, hasta que finaliza la embolia. Se realiza de nuevo una arteriografía para juzgar el efecto de la embolia.

Ejemplo 3:

Preparación de émbolo vascular de microesferas de alginato de sodio que contiene paclitaxel

1. Preparación antes de la envuelta

Tratamiento del utensilio de vidrio:

Se seca el utensilio de vidrio limpio y se mantiene luego en un horno a 300°C durante 3 horas (se mantiene la fuente de calor hasta que mueren las bacterias).

Preparación de la solución de paclitaxel:

Se pesan 2 kg de paclitaxel comercial y se ponen en el utensilio de vidrio mencionado anteriormente y se añade acetona gota a gota hasta que el paclitaxel se disuelve por completo.

Preparación de la solución de alginato de sodio:

Se pesan 150 kg de alginato de sodio comercial y se ponen en el utensilio de vidrio y se añade solución salina normal con agitación hasta que el alginato de sodio se disuelve por completo.

Preparación de la solución de CaCl₂ al 6%.

Se mezcla la solución de paclitaxel con la solución de alginato de sodio.

Se extrae la solución mixta con jeringa aséptica y se añade a la solución de cloruro de calcio en el dispositivo de gotitas electrostáticas de alto voltaje. Las microesferas de alginato de sodio que contienen paclitaxel se sedimentan en el fondo del utensilio de vidrio con diámetros de 600~950 µm.

Se decanta la solución que queda en la parte superior y se ponen las partículas de microgel que quedan en la parte inferior en el horno y se mantienen en condiciones de sellado. Los diámetros de las microesferas secas son de 400~750 µm. Antes de su uso, las microesferas secas deben ser rehidratadas con solución salina normal durante un par de minutos.

De manera alternativa, se pueden usar directamente las microesferas húmedas después de decantar la solución de la parte superior y de lavarlas dos veces.

En cuanto a pacientes con histeromioma, adoptando radioterapia intervencionista o ultrasonidos intervencionistas, se inserta el conducto en la arteria de alimentación del órgano diana para llevar a cabo una arteriografía. Se seleccionan las microesferas de alginato de sodio que contienen paclitaxel con un diámetro de 600-750 μm según la impresión de la arteriografía. Se debe intentar usar un microconducto ultraselectivo para llevar a cabo la embolia con una operación aséptica. Se extrae la solución de CaCl_2 de la botella usando un inyector y se añade igual volumen de solución salina normal para enjuagar las microesferas de alginato de sodio que contienen paclitaxel (bolas húmedas) 3 veces, o se extrae la solución de CaCl_2 descrita de la botella y se añade igual volumen de solución salina normal y se vierten la solución salina normal y las microesferas en un recipiente aséptico. Se enjuagan las microesferas usando 50-60 ml de solución salina normal una vez y se desecha la solución de enjuagado, y se añade luego una cantidad apropiada de medio de contraste diluido para mezclar uniformemente (dejando las microesferas flotando por completo en el medio de contraste) y se infunde en los focos lentamente o lentamente en múltiples veces dependiendo de las condiciones concretas mediante un conducto bajo fluoroscopia (prohibido sobredosificar la embolia) hasta que se produce una reducción obvia de la velocidad de flujo del medio de contraste, es decir, hasta que finaliza la embolia. Se realiza de nuevo una arteriografía para juzgar el efecto de la embolia.

Aplicación industrial

El alginato de sodio, utilizado como soporte de fármaco en esta invención, es un extracto natural, un tipo de sal de sodio de polisacárido compuesta por β -D-manitol y α -L-gulosa que se extrae de algas pardas naturales. Como macromolécula lineal, su peso molecular es de 50.000-100.000 Dalton. Posee una gran hidrofiliidad y puede disolverse fácilmente en agua, para formar un coloide viscoso. Se puede producir entrecruzamiento y solidificación entre las uniones macromoleculares bajo la acción de los iones calcio. Se puede procesar en microesferas sólidas esféricas o de tipo esférico de diferentes tamaños según la necesidad clínica. Este tipo de microesferas tienen una buena biocompatibilidad. En el organismo vivo, el ion calcio puede reducirse gradualmente y las microesferas se degradan sin toxicidad en un plazo de 3-6 meses por escisión de la cadena molecular. No se producen restos durante la degradación, y también puede dar lugar a embolia vascular permanente en los órganos diana (cuando el émbolo permanece en el vaso hasta 2 meses, puede formarse un trombo intravascular y alcanzarse el objetivo de embolia permanente), para alcanzar así el objetivo del tratamiento. En la operación práctica, al utilizar este tipo de materiales de embolia con "microesferas multifuncionales biológicas", por obstrucción física del vaso tumoral o de la arteriola alrededor de la porción tratada, se puede producir cierre vascular y bloqueo del suministro de sangre y de nutrientes al tejido en esa porción, para inducir así atrofia y necrosis por isquemia e hipoxia. Mientras tanto, puede proporcionar condiciones ventajosas para la operación al reducir el suministro de sangre a los órganos diana. Por lo tanto, muestra un doble efecto terapéutico como émbolo y como fármaco al utilizar estas microesferas como soportes de fármaco en el tratamiento de enfermedades ginecológicas para liberarlo lentamente en el tejido de los focos locales de una forma puntual, localizada y orientada, mejorando así la eficacia terapéutica en gran medida.

En la presente invención, se selecciona el alginato de sodio como soporte al que se añade un medicamento diana antitumoral, liberando localmente el medicamento diana de una forma puntual, localizada y orientada para matar las células tumorales y llegar al objetivo del tratamiento a la luz de su peculiar mecanismo anticanceroso y de la aplicación clínica del paclitaxel, semiinterpenetrando la estructura de red y el principio degradable de las microesferas de alginato de sodio combinando la práctica clínica previa del émbolo de microesferas de alginato de sodio, tomando en consideración la seguridad, la no toxicidad, la no inmunogenicidad, la ausencia de toxicidad inherente, la no toxicidad en la generación, la no carcinogenicidad, etc. En el estudio del émbolo vascular de microesferas de alginato de sodio que contiene paclitaxel, el paclitaxel no está disuelto en agua, la gotita de paclitaxel empaquetado no precipita y no forma microesfera, sin producción de cristal. Se completan estos procedimientos en el estudio. Después de añadir reactivo de mezcla especial, solvente orgánico, etc., y de ajustar la concentración, la frecuencia y la velocidad, la microesfera, muy bien empaquetada, es uniforme, redonda y lisa, con el medicamento uniformemente distribuido. El medicamento es transportado por la microesfera para proteger el grupo activo medicamentoso y mantener la estabilidad *in vivo* en el ambiente interno y evitar la pérdida del paclitaxel del organismo humano demasiado pronto y demasiado rápidamente, para cumplir así con los requerimientos necesarios para la aplicación clínica.

El émbolo vascular de microesferas de alginato de sodio que contiene paclitaxel de la presente invención se ha convertido en el sistema más prometedor de liberación de medicamentos diana, lo cual es atribuible a la gran cantidad de soporte de las microesferas medicamentosas y al mayor tiempo de permanencia *in vivo*, exclusivo para la diana. Cuando la concentración de paclitaxel es de 10 mol/l, no se ha observado cristalización del paclitaxel o acumulación de microesferas medicamentosas en las microesferas medicamentosas producidas mediante el microscopio de contraste de fases. Además, todavía mantiene una buena estabilidad física y química a 4°C durante 30 días. Cuando la concentración es de 30 mol/l, se puede observar cristalización de la mayor parte del paclitaxel y acumulación de microesferas medicamentosas al microscopio. La superficie del gránulo de la microesfera formada por alginato de sodio tiene cierta carga negativa, rechazándose los gránulos entre sí. En la aplicación, la dosificación debe ser seleccionada por los focos. Se puede adoptar radioterapia intervencionista o ultrasonidos intervencionistas para insertar el conducto en la arteria de alimentación del órgano diana. Se mezclan las microesferas medicamentosas y el medio de contraste usando un inyector tras la arteriografía para hacer una inyección lenta. No se agregarán en el conducto ni bloquearán el conducto.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Microesferas de alginato de sodio que contienen paclitaxel, que incluyen alginato de sodio como soporte de fármaco y paclitaxel, estando dicho paclitaxel encapsulado por dicho alginato de sodio.
2. Las microesferas de la reivindicación 1, donde la razón de pesos de dicho alginato de sodio y dicho paclitaxel es de 1:1 a 90:1.
- 10 3. Las microesferas de la reivindicación 1 ó 2, que están en forma de partículas de microgel o de microesferas mantenidas en una solución curante de cationes metálicos divalentes.
4. Las microesferas de la reivindicación 1 ó 2, que están en forma de gránulos pulverulentos.
- 15 5. Las microesferas de la reivindicación 3, donde el diámetro de dichas partículas de microgel o microesferas es de 300-550 μm o 500-750 μm o 700-950 μm .
6. Las microesferas de la reivindicación 4, donde el diámetro de dichos gránulos pulverulentos es de 100-350 μm o 200-550 μm o 400-750 μm .
- 20 7. Un método para la preparación de las microesferas definidas en la reivindicación 1, que consiste en las siguientes etapas:
- 25 (1) Se prepara una solución de paclitaxel disolviendo una cierta cantidad de paclitaxel con un solvente orgánico.
- (2) Se prepara una solución de alginato de sodio disolviendo una cierta cantidad de alginato de sodio.
- (3) Se prepara una solución curante disolviendo cloruro de calcio o cloruro de bario a una concentración del 1-10%.
- 30 (4) Se mezcla la solución de paclitaxel con la solución de alginato de sodio y se añade luego la mezcla gota a gota a la solución curante catiónica de metales divalentes usando un dispositivo de gotitas electrostáticas de alto voltaje, para formar microesferas de alginato de sodio o partículas de microgel que contienen paclitaxel.
8. El método de la reivindicación 7, donde el dispositivo de gotitas electrostáticas de alto voltaje consiste en un dispositivo electrostático, donde dicho dispositivo electrostático tiene electrodos positivo y negativo, estando el electrodo positivo conectado a una aguja de un dispositivo de microjeringa y estando el electrodo negativo conectado a un alambre de acero inoxidable que emerge en la solución curante catiónica de metales divalentes, y se deja caer la solución de la mezcla de paclitaxel y alginato de sodio del dispositivo de microjeringa en la solución curante de cationes divalentes para formar microesferas.
- 35 9. El método de la reivindicación 7 ó 8, donde dichas microesferas son secadas para obtener gránulos pulverulentos.
- 40 10. Las microesferas definidas en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para uso en el tratamiento de tumores, donde dichas microesferas son administradas en un medio de contraste.