

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 619 509**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00	(2006.01)
A61K 9/06	(2006.01)
A61K 9/50	(2006.01)
A61K 9/51	(2006.01)
A61K 9/70	(2006.01)
A61F 13/00	(2006.01)
A61K 47/48	(2006.01)
A61L 31/00	(2006.01)
A61K 31/00	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.02.2009 PCT/DE2009/000196**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **20.08.2009 WO2009100716**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.02.2009 E 09711314 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.12.2016 EP 2249804**

54 Título: **Productos implantables que contienen nanopartículas**

30 Prioridad:

11.02.2008 DE 102008008522
11.04.2008 US 71084 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.06.2017

73 Titular/es:

MAGFORCE AG (100.0%)
Max-Planck-Strasse 3
12489 Berlin, DE

72 Inventor/es:

THIESEN, BURGHARD y
JORDAN, ANDREAS

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 619 509 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

Productos implantables que contienen nanopartículas

5 La presente invención se refiere a productos implantables que contienen nanopartículas y a su uso en medicina, en particular para el tratamiento posterior termoterapéutico después de la escisión quirúrgica de tumores y úlceras cancerosas.

10 Después de una escisión quirúrgica de tejido tumoral, casi siempre aparece el problema de que todavía queden células tumorales dentro del cuerpo (resección incompleta). Después de cerrar la herida, estas células tumorales pueden crecer de nuevo hasta convertirse en tumores grandes y/o metastatizar. Por esta razón, se efectúan tratamientos posteriores quimioterapéuticos que debilitan mucho al paciente. Sin embargo, puesto que se debe retirar lo mínimo posible de tejido sano, el cirujano que opera debe llegar a una solución de compromiso entre maximizar tanto como sea posible la eliminación total del tumor y extirpar lo mínimo posible de tejido sano.

El objetivo de la presente invención es proveer productos y métodos para un tratamiento posterior más efectivo después de las cirugías de cáncer.

15 El objetivo se resuelve a través de las reivindicaciones independientes. Se desprenden otras realizaciones preferidas a partir de las reivindicaciones dependientes, los ejemplos y la descripción.

Sorprendentemente se descubrió que los productos médicos implantables y que contienen nanopartículas que pueden calentarse en campos magnéticos alternos proporcionan un tratamiento posterior significativamente mejorado en cirugías de cáncer en comparación con la quimioterapia, si estos productos médicos se implantan o colocan en el área de cirugía.

20 Por lo tanto, la presente invención se refiere a un producto médico sólido o tipo gel que puede calentarse en un campo magnético alterno para su uso en el tratamiento posterior de la zona operada por cáncer, siendo el producto médico en forma de un tejido, una esponja o una película fisiológicamente aceptables y conteniendo el producto médico partículas magnéticas, las cuales generan calor cuando se excitan mediante un campo magnético alterno y de esta manera calientan el producto médico.

25 Es crucial para el producto médico de la invención que las partículas, es decir, las partículas que se excitan mediante un campo magnético alterno, estén incorporadas o adheridas de forma inmóvil al producto médico.

30 Habitualmente se preparan soluciones acuosas de partículas magnéticas o bien para dirigir las partículas cargadas con principios activos farmacológicos hacia un sitio diana específico a través de un campo magnético estático o bien se inyectan soluciones acuosas de partículas que se excitan en un campo magnético alterno directamente dentro de un tumor para que las partículas se acumulen en las células tumorales y destruyan las células tumorales mediante generación de calor. El calor se genera principalmente a través de la pérdida de calor de histéresis de las partículas.

35 Los productos médicos de la invención no son soluciones o suspensiones acuosas o acuosas fisiológicas de partículas magnéticas, sino vehículos sólidos o tipo gel tales como, por ejemplo, un tejido o una película en los cuales las partículas están incorporadas de un modo estable. Siempre y cuando los productos médicos no sean biodegradables, las partículas permanecen de un modo duradero en el producto médico y, después de la implantación, el producto médico queda permanentemente en la posición en la que se implanta, de un modo parecido a un implante dental o una articulación de rodilla artificial.

40 Dado que las partículas permanecen de un modo duradero en el producto médico, no se liberan por difusión y solamente pueden liberarse mediante un proceso de degradación en el caso de productos médicos biodegradables, la zona en la que se encuentra el producto médico implantado puede calentarse incluso después de periodos prolongados, es decir, una semana, un mes, un año, e incluso 10 años después de la implantación.

45 Las realizaciones preferidas de la presente invención se refieren a productos médicos biodegradables que, dependiendo de la indicación, pueden ser degradados a distintas velocidades por el cuerpo humano y animal. Sin embargo, las partículas no se liberan de estos productos médicos por difusión sino solamente por degradación biológica. Por lo tanto, en estos productos médicos bioabsorbibles se produce un proceso de desintegración en el cual los restos del producto médico que se encuentran en la desintegración que todavía permanecen pueden ser calentados mediante un campo magnético alterno.

50 Sin embargo, es crucial para los productos médicos de la invención que estos sean flexibles o que se puedan deformar y que puedan ajustarse a los contornos de superficie de un tejido u órgano o de la zona de cirugía después de la escisión quirúrgica del tumor. Por lo tanto, los productos médicos de la invención están en forma de tejidos, pueden aplicarse con suavidad sobre tejidos u órganos o en la zona de cirugía y pueden ajustarse sin

problemas a superficies no uniformes, o tienen una composición que forma una película, la cual se puede aplicar de por sí sobre cualquier superficie no uniforme.

5 En el presente contexto, zona de cirugía se refiere a la zona que queda delimitada por los bordes más externos de una herida quirúrgica. En otras palabras, la zona de cirugía es la zona de transición o la zona límite entre el tejido tumoral y el tejido sano. El tratamiento o tratamiento posterior de esta zona es muy importante para evitar la aparición de recidivas.

Los productos médicos descritos en la presente solicitud se aplican sobre la zona de cirugía, se colocan sobre esta y, en el caso de un aerosol, se pulverizan sobre la zona de cirugía y, por lo tanto, están diseñados para un tratamiento posterior de la herida quirúrgica después de una cirugía tumoral.

10 Por lo tanto, los productos médicos de la invención no están destinados para el uso sistémico, sino para una implantación en la zona de cirugía. Puesto que los productos médicos de la invención normalmente deben permanecer en zona de cirugía preferentemente durante el tiempo que dure la quimioterapia posterior, los productos médicos de la invención, dependiendo del intervalo de tiempo de las sesiones de terapia previstas, son biodegradables, bioabsorbibles en un periodo de tiempo más largo o no degradables.

15 Es importante que los productos médicos de la invención, preferentemente los productos médicos biodegradables o lentamente biodegradables, no tengan una forma rígida sino que se puedan adaptar de manera flexible a la superficie de la zona de cirugía que se va a cubrir. Por lo tanto, para las partículas que pueden calentarse o excitarse se prefieren en particular productos médicos o vehículos que sean flexibles, fácilmente deformables, fácilmente ajustables a otras formas o sin forma.

20 Por lo tanto, los productos médicos de la invención son vehículos completamente no rígidos y no metálicos, se ajustan con suavidad a una superficie dada y la cubren tanto como sea posible, y también son apropiados para la absorción de partículas magnéticas, en particular nanopartículas superparamagnéticas. Los productos médicos de la invención preferentemente biodegradables son celulosa para uso médico, materiales para vendaje, apósitos para heridas, material de sutura quirúrgica, compresas, esponjas o tejidos para uso médico.

25 La celulosa para uso médico y los tejidos para uso médico presentan preferentemente estructuras bidimensionales de bajo espesor que se impregnan con las partículas. Las partículas magnéticas se unen a las estructuras de las fibras de este producto médico, el cual se coloca, después de la cirugía, en la herida sobre la zona de cirugía seca o previamente humedecida.

30 Otra forma de los productos médicos de la invención son esponjas o, en general, estructuras tridimensionales porosas biodegradables, las cuales pueden contener las partículas magnéticas sobre la superficie así como en las cavidades dentro de la estructura porosa así como en el propio material esponjoso. Después de la cirugía, estas esponjas se colocan en la herida y ocupan la zona de cirugía tanto como sea posible, o también solo parcialmente. Las partículas magnéticas pueden liberarse de estas estructuras tipo esponja, en las cuales las partículas también pueden estar presentes en forma firmemente unida. La liberación se puede efectuar mediante difusión de las partículas solo débilmente unidas desde las cavidades de la estructura porosa así como mediante biodegradación de la estructura esponjosa si las partículas están incorporadas o incrustadas dentro del material de la estructura esponjosa.

35 Los productos médicos de la invención están diseñados para la implantación en el cuerpo humano y animal y, por consiguiente, deben ser fisiológicamente aceptables. Es importante que los productos médicos de la invención no presenten una forma líquida como una solución o suspensión, sino forma de una formulación que sea viscosa o espesa o que forme películas o sea sólida para que después de la implantación el producto médico también permanezca en la posición deseada.

40 Es igualmente importante que el producto médico se ajuste a todo tipo de superficies, es decir, que siga los contornos de la superficie.

45 En la presente solicitud "producto médico" se refiere a un vehículo con las partículas magnéticas y sirven como "vehículos" los tejidos, celulosas, composiciones formadoras de película, etc. descritas en la presente solicitud con mayor detalle, los cuales pueden ser biodegradables o bioestables y son no magnéticos y, por lo tanto, no se pueden calentar en un campo magnético alterno sin las partículas magnéticas. Los vehículos se elaboran a partir de material inerte, pueden contener marcadores para rayos X o medios de contraste y fijan las partículas preferentemente de forma adhesiva y/o covalente. En cambio, las partículas son en su mayoría no biodegradables, pueden liberar calor mediante excitación en un campo magnético alterno y, por lo tanto, no solo se calientan ellas mismas, sino también al vehículo, es decir, también al producto médico completo y, por lo tanto, también al tejido circundante. Además, como se describe más adelante, en el producto médico se pueden incorporar principios activos farmacológicos tales como, por ejemplo, citostáticos, los cuales pueden liberarse mediante difusión y/o biodegradación del vehículo y/o la generación de calor y/o el campo magnético alterno para combatir principalmente células tumorales.

En la presente descripción “tejido” se refiere a cualquier material textil o celulosa para uso médico a partir del cual se elaboran materiales para vendaje, apósitos para heridas, vendajes u otros paños o telas médicas.

5 El concepto “producto médico biodegradable” se refiere explícitamente solo a la matriz para las partículas magnéticas y no a las propias partículas magnéticas, las cuales generalmente son no biodegradables. Por lo tanto, son biodegradables la celulosa para uso médico, los materiales para vendaje, los apósitos para heridas, el material de sutura quirúrgica, las compresas, las esponjas o los textiles para uso médico, en los cuales o sobre los cuales se aplican o se incorporan las partículas magnéticas. Por lo tanto, para los productos médicos biodegradables de la invención con las partículas magnéticas, la matriz para las partículas magnéticas, es decir, el producto médico sin las partículas magnéticas, se degrada biológicamente y las partículas magnéticas normalmente permanecen o se acumulan en el tejido tumoral o en las células cancerosas y, por lo general, no se degradan biológicamente o solo una parte de su recubrimiento se degrada biológicamente, siendo generalmente el núcleo magnético no biodegradable.

Se entiende como zona de cirugía la zona en la cual se encontraba presente el tumor extirpado o el tejido canceroso extirpado.

15 Otra variante preferida de los productos médicos de la invención son formulaciones líquidas o tipo gel en forma de pomadas, cremas, geles y aerosoles, en particular aerosoles formadores de película. Estas formulaciones contienen las partículas magnéticas y se pueden aplicar o pulverizar en la zona de cirugía después de la escisión del tumor.

20 Con excepción de las partículas magnéticas, los productos médicos de la invención son preferentemente biodegradables y, por lo tanto, se disuelven por completo preferentemente en el transcurso de entre 1 y 12 meses, e idealmente entre 1 y 6 meses, con lo cual también se liberan las partículas magnéticas que contienen.

25 El principio de funcionamiento de los productos médicos de la invención consiste en que estos deben cubrir la zona de cirugía tan completamente como sea posible para que las partículas magnéticas queden tan cerca como sea posible de las células cancerosas residuales o del tejido canceroso residual. Las partículas magnéticas, y preferentemente las partículas superparamagnéticas, se calientan en un campo magnético alterno, con lo cual las células cancerosas que aún están presentes se destruyen mediante termoterapia. Para ello, las partículas magnéticas contenidas en el producto médico de la invención calientan el producto médico en conjunto y las partículas magnéticas que se difunden a partir del producto médico calientan las células cancerosas a las cuales se adhieren o en las cuales penetran.

30 Asimismo, el tratamiento termoterapéutico puede ayudar en una quimioterapia o radioterapia convencional debido a que el tratamiento termoterapéutico ocasiona comparativamente menos efectos secundarios y se puede efectuar simultáneamente con un tratamiento quimioterapéutico. Debido a que los productos médicos de la invención deben cubrir la zona de cirugía o deben llenar el área de cirugía tan completamente como sea posible, los productos médicos de la invención tienen preferentemente un contacto lo más directo posible con las células cancerosas residuales y con el tejido canceroso residual, los cuales serán destruidos de una manera particularmente efectiva por la proximidad inmediata de las partículas magnéticas. El tratamiento termoterapéutico con los productos médicos de la invención es, por lo tanto, considerablemente más selectivo y más cuidadoso que la quimioterapia y la radioterapia.

40 En una realización preferida de la presente invención por lo menos un compuesto farmacológicamente activo, preferentemente un fármaco anticanceroso, se une a dichas partículas magnéticas. Son ejemplos de agentes anticancerosos apropiados: actinomicina, aminoglutetimida, amsacrina, anastrozol, antagonistas de las bases purina y pirimidina, antraciclina, inhibidores de la aromatasas, asparaginasa, antiestrógenos, bexaroteno, bleomicina, buselerina, busulfán, derivados de la camptotecina, capecitabina, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, cladribina, ciclofosfamida, citarabina (citosinarabinósido), citostáticos alquilantes, dacarbazina, dactinomicina, daunorrubicina, docetaxel, doxorubicina (adriamicina), epirubicina, estramustina, etopósido, exemestano, fludarabina, fluorouracilo, antagonistas del ácido fólico, formestano, gemcitabina, glucocorticoides, goselerina, hormonas y antagonistas de hormonas, hicamtina, hidroxiurea, idarrubicina, ifosfamida, imatinib, irinotecano, letrozol, leuprorrelina, lomustina, melfalán, mercaptopurina, metotrexato, miltefosina, mitomicina, inhibidores de la mitosis, mitoxantrona, nimustina, oxaliplatino, paclitaxel, pentostatina, procarbazona, tamoxifeno, temozolomida, tenipósido, testolactona, tiotepa, tioguanina, inhibidores de la topoisomerasa, topotecano, treosulfán, tretinoína, triptorelina, trofosfamida, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, antibióticos citostáticamente eficaces.

55 La liberación de, al menos, una sustancia terapéuticamente activa desde las partículas también se puede lograr o iniciar mediante un campo magnético alterno. De esta manera se puede lograr que el tratamiento termoterapéutico directamente en la zona de cirugía también se refuerce por un fármaco antiproliferativo, lo cual puede incrementar de nuevo la efectividad. Desde luego en este caso también es posible una quimioterapia o radioterapia adicional simultánea o diferida.

Sin embargo, dicho principio activo farmacológico no tiene que estar unido obligatoriamente a las partículas, preferentemente nanopartículas. Este puede estar contenido adicionalmente en el producto médico de la invención o se puede aplicar a su superficie sin que se una a las partículas.

5 Sin embargo, unir el principio activo a las partículas tiene la ventaja de que se puede producir una liberación bastante orientada al objetivo, debido a que el principio activo junto con la partícula puede penetrar en las células cancerosas o fijarse en las células cancerosas y su liberación en las mismas puede inducirse mediante un campo magnético.

10 En este contexto, "iniciado o inducido por un campo magnético alterno" significa, por un lado, que el campo magnético alterno o los impulsos magnéticos ocasionan directamente la liberación o el desprendimiento o que el desprendimiento del principio activo ocurre indirectamente, por ejemplo mediante la activación de enzimas o por la generación de calor.

15 Por lo tanto, los productos médicos que contienen nanopartículas en forma de celulosa para uso médico, materiales para vendaje, apósitos para heridas, material de sutura quirúrgica, compresas, esponjas para uso médico o tejidos para uso médico pueden incluso contener por lo menos un principio activo farmacológico, preferentemente un agente anticanceroso. Los principios activos apropiados así como su unión a las partículas se describen con mayor detalle más adelante.

Después de aplicar los productos médicos o los productos médicos biodegradables a la zona de cirugía, dichos implantes y productos médicos implantables se calientan en un campo magnético alterno mediante la aplicación de un campo magnético alterno externo.

20 El calentamiento de las partículas se lleva a cabo en un campo magnético alterno en el cual la intensidad del campo alterno magnético se encuentra preferentemente entre 1 y 25 kA/m, e idealmente entre 2 y 18 kA/m, y la frecuencia se encuentra preferentemente entre 5 y 5000 kHz, e idealmente entre 10 y 1000 kHz.

25 Mediante el calentamiento se liberan las partículas magnéticas, preferentemente nanopartículas superparamagnéticas, así como los principios activos opcionalmente presentes, las cuales se unen a las células cancerosas y las aniquilan. Dicha forma de terapia cuidadosa de la termoterapia que se ha descrito hasta ahora se puede aplicar particularmente en combinación con otros procedimientos de tratamiento tales como radioterapia y/o quimioterapia.

Partículas magnéticas

De acuerdo con la invención se puede utilizar cualquier tipo de partículas magnéticas siempre que estas puedan calentarse en un campo magnético alterno.

30 Por lo tanto, se prefieren micropartículas y, en particular, nanopartículas y muy especialmente micropartículas y nanopartículas superparamagnéticas.

Dichas nanopartículas presentan preferentemente un núcleo magnético, e idealmente un núcleo superparamagnético. Se prefieren materiales tales como maghemita, magnetita, aleaciones de hierro y níquel, aleaciones de níquel y cobre o aleaciones de cobalto y níquel tales como FeNi o CoNi.

35 Para mejorar las características magnéticas se puede aplicar también una segunda capa magnética de núcleo. Esto da como resultado un campo coercitivo total más elevado en comparación con las nanopartículas con un núcleo de una sola capa. La primera capa de núcleo puede constar de un material superparamagnético y la segunda capa de núcleo, de un material diferente al material de la primera capa de núcleo. Se pueden aplicar a este núcleo capas adicionales que también lleven, por ejemplo, principios activos. En la solicitud WO 98/58673 A se describen partículas de múltiples capas para la implantación de conjugados de partícula y principio activo en células tumorales.

40 El propio núcleo o núcleos están constituidos por un material magnético, preferentemente un material ferromagnético, antiferromagnético, ferrimagnético, antiferrimagnético o superparamagnético, más preferentemente por óxidos de hierro, en particular óxidos de hierro superparamagnéticos o por hierro puro, el cual está provisto de una capa de óxido. Dichas nanopartículas se pueden calentar utilizando un campo magnético alterno con una intensidad de campo magnético preferida entre 2 y 25 kA/m y una frecuencia que se encuentra preferentemente entre 5 y 5000 kHz. Con este método es posible calentar el tejido que contiene las nanopartículas hasta más de 50 °C. Estas temperaturas elevadas se pueden lograr debido a que se pueden absorber hasta 800 pg y más de hierro en forma de nanopartículas por célula tumoral y de este modo las nanopartículas no pueden salir del área diana durante un periodo largo de tiempo y así se puede aplicar calor en el tumor de manera muy precisa y sin contacto desde el exterior, también de forma repetida. El calentamiento se basa en la liberación de calor de traslación y de rotación como resultado de procesos de relajación magnéticos así como pérdidas de calor de histéresis.

50

5 Las nanopartículas constan preferentemente de óxidos de hierro y en particular de magnetita (Fe_3O_4), maghemita ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) o mezclas de ambos óxidos. En general, las nanopartículas preferidas se pueden definir mediante la fórmula FeO_x , en la cual x representa un número racional de 1 a 2. Las nanopartículas presentan preferentemente un diámetro inferior a 500 nm. Las nanopartículas presentan preferentemente un diámetro promedio de 15 nm o se encuentran preferentemente en el intervalo de tamaño de entre 1 y 200 nm e, idealmente, entre 5 y 30 nm.

La preparación de nanopartículas sin principio activo y también sin recubrimiento se describe con mayor detalle en el documento DE 4428851 A.

10 Además de los materiales magnéticos de la fórmula FeO_x en la cual x es un número racional en el intervalo de 1,0 a 2,0, de acuerdo con la invención se pueden utilizar materiales de la fórmula general MFe_2O_4 en la cual $\text{M} = \text{Co}, \text{Ni}, \text{Mn}, \text{Zn}, \text{Cd}, \text{Ba}$ u otras ferritas.

También es posible configurar las nanopartículas con otro núcleo metálico que no sea óxido de hierro. A este respecto se pueden mencionar en especial los metales oro, plata, platino, cobre, cobalto, níquel, hierro, manganeso, samario, neodimio, iridio, osmio, rutenio, rodio, paladio o aleaciones de los metales mencionados anteriormente.

15 Pero también es posible elaborar las nanopartículas a partir de un material no magnético tal como dióxido de silicio (SiO_2). Además, también son igualmente apropiadas partículas de sílice o polímero en las cuales se incorporan y/o se unan materiales magnéticos tales como los materiales magnéticos mencionados anteriormente.

20 Asimismo, las partículas magnéticas se pueden derivatizar para que estén presentes estructuras químicas tales como anticuerpos, ácidos nucleicos, péptidos, aptómeros u otras moléculas con propiedades de búsqueda de dianas en la superficie de las partículas, lo cual puede incrementar la afinidad de las partículas hacia células degeneradas. Dichas modificaciones superficiales mejoran la afinidad hacia células cancerosas debido al reconocimiento de estructuras superficiales específicas en las células degeneradas. Las estructuras químicas preferidas que pueden conferir a las partículas magnéticas propiedades de búsqueda de dianas son, por ejemplo, anticuerpos policlonales, anticuerpos monoclonales, anticuerpos humanizados, anticuerpos humanos, anticuerpos quiméricos, anticuerpos recombinantes, anticuerpos biespecíficos, fragmentos de anticuerpo, aptómeros, fragmentos Fab, fragmentos Fc, péptidos, peptidomiméticos, gámpmeros, ribozimas, oligómeros de CpG, enzimas de ADN, ribointerruptores así como lípidos.

25 En una realización preferida de la presente invención las nanopartículas pueden estar opcionalmente unidas a sustancias terapéuticamente activas. La unión del principio activo puede producirse de forma covalente o mediante un enlace predominantemente covalente y/o mediante un enlace, compuesto de inclusión o formación de complejo iónicos lo suficientemente fuertes de modo que se evite en gran parte una liberación no controlada del principio activo. Se entiende como liberación no controlada el desprendimiento del principio activo sin la acción de un campo magnético alterno.

30 Como sustancias terapéuticamente activas se pueden seleccionar principios activos antiproliferativos, antimigratorios, antiangiogénicos, antitrombóticos, antiinflamatorios, antiflogísticos, citostáticos, citotóxicos, anticoagulantes, antibacterianos, antivíricos y/o antimicóticos, de los cuales se prefieren los principios activos antiproliferativos, antimigratorios, antiangiogénicos, citostáticos y/o citotóxicos así como ácidos nucleicos, aminoácidos, péptidos, proteínas, carbohidratos, lípidos, glucoproteínas, glucanos o lipoproteínas con propiedades antiproliferativas, antimigratorias, antiangiogénicas, antitrombóticas, antiinflamatorias, antiflogísticas, citostáticas, citotóxicas, anticoagulantes, antibacterianas, antivíricas y/o antimicóticas. Asimismo, estas sustancias pueden ser radiosensibilizadores o sensibilizadores o intensificadores de otros métodos convencionales para el tratamiento de cáncer también combinados o pueden contener dichos sensibilizadores.

35 Como compuestos citotóxicos y/o citostáticos, es decir, compuestos químicos con propiedades citotóxicas y/o citostáticas, se pueden utilizar entre otros agentes alquilantes, antibióticos con propiedades citostáticas, antimetabolitos, inhibidores de microtúbulos e inhibidores de la topoisomerasa, compuestos que contienen platino y otros citostáticos tales como asparaginasa, tretinoína, alcaloides, podofilotoxinas, taxanos y Miltefosin®, hormonas, inmunomoduladores, anticuerpos monoclonales, transductores de señales (moléculas de transducción de señales) y citoquinas.

40 Como ejemplos de agentes de alquilación se pueden mencionar, entre otros, la cloretamina, ciclofosfamida, trofosfamida, ifosfamida, melfalán, clorambucilo, busulfán, tiotepa, carmustina, lomustina, dacarbazina, procarbazona, temozolomida, treosulfán, estramustina y nimustina.

Ejemplos de antibióticos con propiedades citostáticas son daunorrubicina, doxorrubicina (adriamicina), dactinomicina, mitomicina C, bleomicina, epirubicina (4-epi-adriamicina), idarrubicina, mitoxantrona y amsacrina.

Se pueden nombrar metotrexato, 5-fluorouracilo, 6-tioguanina, 6-mercaptopurina, fludarabina, cladribina, pentostatina, gemcitabina, azatioprina, raltitrexed, capecitabina, citosinarabinósido, tioguanina y mercaptopurina como ejemplos de antimetabolitos (principios activos antimetabólicos).

5 Vincristina, vinblastina, vindesina, etopósido así como tenipósido, entre otros, pertenecen a la clase de los alcaloides y las podofilotoxinas. Asimismo, se pueden utilizar de acuerdo con la invención compuestos que contienen platino. Como compuestos que contienen platino se mencionan, por ejemplo, cisplatino, carboplatino y oxaliplatino. Entre los inhibidores de microtúbulos se encuentran, por ejemplo, alcaloides tales como los alcaloides de la vinca (vincristina, vinblastina, vindesina, venorelbina) y taxanos (paclitaxel/Taxol®, paclitaxel y docetaxel) así como los derivados del paclitaxel. Como inhibidores de la topoisomerasa se pueden citar, por ejemplo, podofilotoxinas (etopósido, 10 tenipósido) y alcaloides de la Camptotheca (camptotecina, topotecano e irinotecano).

Cuentan como otros principios activos citostáticos (otros citostáticos), por ejemplo, hidroxycarbamidas (hidroxiurea), imatinib, miltefosina®, amsacrina, pentostatina, bexaroteno, tretinoína y asparaginasa. Representantes de la clase de compuestos de los anticuerpos monoclonales son, entre otros, trastuzumab (también conocido como Herceptin®), 15 alemtuzumab (también conocido como MabCampath®) y rituximab (también conocido como MabThera®).

15 De acuerdo con la invención, también se pueden utilizar hormonas tales como glucocorticoides (prednisona), estrógenos (fosfestrol, estramustina), LHRH (buserelina, goserelina, leuprorelina, triptorelina), flutamida, acetato de ciproterona, tamoxifeno, toremifeno, aminoglutetimida, formestano, exemestano, letrozol y anastrozol. Pertenecen a las clases de inmunomoduladores, citoquinas, anticuerpos y transductores de señales interleucina-2, interferón- α , 20 interferón- γ , eritropoyetina, G-CSF, trastuzumab (Herceptin®), rituximab (MabThera®), efitinib (Iressa®), ibritumomab (Zevalin®), evevamisol así como retinoides.

Los principios activos mencionados anteriormente pueden estar contenidos junto con las partículas magnéticas en el producto médico de la invención o pueden aplicarse a su superficie. En caso de que el principio activo esté enlazado de forma covalente o iónica a las partículas magnéticas o al producto médico o al producto médico biodegradable, la unión del principio activo se lleva a cabo mediante, por ejemplo, grupos hidroxilo, grupos amino, grupos carbonilo, grupos tiol, 25 grupos carboxilo, dependiendo de los grupos funcionales que tenga el correspondiente principio activo.

Los grupos hidroxilo se enlazan preferentemente en forma de grupos éster, acetal o cefial, los grupos tiol preferentemente en forma de tioéster, tioacetal o tiocetal, los grupos amino preferentemente en forma de amidas y parcialmente también en forma de iminas (bases de Schiff), los grupos carboxilo preferentemente en forma de ésteres o amidas y los grupos carbonilo preferentemente en forma de cetales.

30 Además, preferentemente el principio activo o los principios activos no están unidos directamente a una nanopartícula o al producto médico o al producto médico biodegradable, sino que se inmovilizan mediante una molécula enlazadora. Además, se conoce la funcionalización de la superficie de la nanopartícula de modo que se pueden generar mediante métodos conocidos grupos amino, grupos hidroxilo, grupos carboxilo o grupos carbonilo en la superficie de las nanopartículas.

35 Las sustancias terapéuticamente activas se enlazan a las nanopartículas y/o al producto médico o al producto médico biodegradable directamente o mediante una molécula enlazadora, preferentemente a través de un enlace tipo amida o un enlace tipo éster.

Se prefieren enlazadores que contengan grupos acetal, éster, hidrazona o imina que puedan disociarse según el pH y que puedan disociarse mediante una reacción ácida o enzimática.

40 El grupo amida se debe mencionar como un grupo que se puede disociar enzimáticamente en o sobre la molécula enlazadora. Los grupos que pueden disociarse térmicamente o mediante ácido comprenden, por ejemplo, grupos fosfato, grupos tiofosfato, grupos sulfato, grupos fosfamida, grupos carbamato o grupos imina.

45 El principio activo no debe estar necesariamente enlazado covalentemente al enlazador o al producto médico biodegradable, sino que puede estar enlazado iónicamente o mediante puentes de hidrógeno o puede estar presente en forma intercalada o complejada.

Como ya se ha explicado, en los productos médicos de la invención se puede utilizar cualquier tipo de partículas magnéticas. Se describen ejemplos de estos tipos de partículas magnéticas en los documentos WO 2005070471 A2, WO 0243708 A2, US 5.411.730 A1, WO 2005042142 A2, WO 03026618 A1, WO 2005065282 A2, WO 2006108405 A2 y WO 2007019845 A2.

50 Productos médicos biodegradables

Los productos médicos biodegradables de la invención en forma de implantes, tejidos, textiles, apósitos para heridas o preparaciones formadoras de película permanecen dentro del cuerpo del paciente tras cerrar la herida después de que un cirujano efectúe la operación de cáncer.

5 Los productos médicos biodegradables de la invención sirven en particular para el tratamiento posterior del área de cirugía con el calor generado a través de termoterapia para destruir las células tumorales residuales y para la prevención de la aparición de recidivas.

Por lo tanto, los productos médicos biodegradables de la invención están constituidos por materiales fisiológicamente aceptables y/o se pueden disociar como componentes y productos de degradación fisiológicamente aceptables.

10 Los materiales para los productos médicos de la invención se seleccionan del grupo que comprende o consiste en: ácido poliacrílico, poliacrilato, polimetilmetacrilato, polibutilmetacrilato, poliisobutilmetacrilato, poliacrilamida, poliacrilonitrilo, poliamida, polieteramida, polietilenamina, poliimida, policarbonato, policarbouretano, polivinilcetona, polivinilhalogenuro, polivinilidenhalogenuro, éter de polivinilo, compuestos aromáticos de polivinilo, éster de polivinilo, polivinilpirrolidona, polioximetileno, polietileno, polipropileno, politetrafluoroetileno, poliuretano, elastómero de poliolefina, poliisobutileno, 15 gomas de EPDM, fluorosilicona, carboximetilquitosano, tereftalato de polietileno, polivalerato, carboximetilcelulosa, celulosa, rayón, triacetato de rayón, nitrato de celulosa, acetato de celulosa, hidroxietilcelulosa, butirato de celulosa, acetato-butirato de celulosa, copolímero de etilvinilacetato, polisulfona, polietersulfona, resinas de epóxido, resinas de ABS, gomas de EPDM, prepolímero de silicona, silicona, polisiloxano, halógeno de polivinilo, éter de celulosa, triacetato de celulosa, quitosano, derivados de quitosano, aceites polimerizables, polivalerolactonas, poli- ϵ -decalactona, polilactida, 20 poliglicólido, copolímeros de polilactidas y poliglicólidos, poli- ϵ -caprolactona, ácido polihidroxibutírico, polihidroxibutirato, polihidroxivalerato, polihidroxibutirato-co-valerato, poli(1,4-dioxan-2,3-diona), poli(1,3-dioxan-2-ona), poli- para-dioxanona, polianhídrido, polianhídrido de ácido maleico, polihidroximetacrilato, policianoacrilato, dimetilacrilato de policaprolactona, poliácido β -maleico, butilacrilato de policaprolactona, polímeros de bloque múltiple elaborados a partir de oligocaprolactonadiol y oligodioxanondiol, polímeros de bloque múltiple de poliéster elaborados a partir de PEG y 25 poli(tereftalato de butileno), polipivotolactona, trimetilcarbonato de ácido poliglicólico, policaprolactona-glicólido, poli(γ -etilglutamato), poli(DTH-iminocarbonato), poli(DTE-co-DT-carbonato), poli(bisfenol A-iminocarbonato), polioctoéster, trimetilcarbonato de ácido poliglicólico, politrimetilcarbonato, poliiminocarbonato, alcoholes polivinílicos, amidas de poliéster, poliésteres glicolizados, polifosfoésteres, polifosfazenos, poli[p-carboxifenoxi]-propano], ácido polihidroxipentanoico, óxido de polietileno-óxido de propileno, poliuretanos blandos, poliuretanos con residuos de 30 aminoácido en la estructura base, poliésteres, óxido de polietileno, polialquenoalatos, polioctoésteres, carrageninas, almidón, colágeno, polímeros basados en proteína, poliaminoácidos, poliaminoácidos sintéticos, zeína, zeína modificada, polihidroxialcanoatos, ácido péctico, ácido actínico, fibrina, fibrina modificada, caseína, caseína modificada, carboximetilsulfato, albúmina, ácido hialurónico, sulfato de heparano, heparina, sulfato de condroitina, dextrano, ciclodextrina, copolímeros elaborados a partir de PEG y polipropilenglicol, goma arábiga, guar, u otras resinas de goma, 35 gelatina, colágeno, colágeno-N-hidroxisuccinimida, lípidos, lipoides, aceites polimerizables y sus modificaciones, copolímeros y mezclas de las sustancias mencionadas.

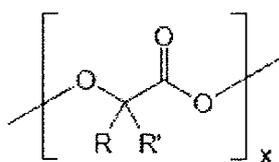
Los polímeros mencionados son biodegradables y se pueden preparar en grados de polimerización y grados de entrecruzamiento que sean biodegradables.

40 Se entiende por el término "biodegradable" o "bioabsorbible" que en condiciones fisiológicas estos materiales se desintegran o se degradan hasta el 90 % de su peso en un periodo de entre 1 y 12 meses, preferentemente hasta 6 meses.

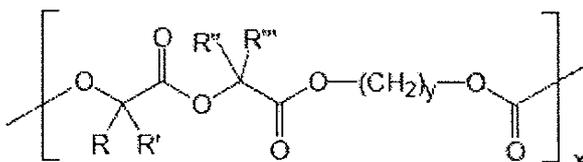
45 Los polímeros biodegradables preferidos son polilactidas, poliglicólidos, copolímeros de polilactidas y poliglicólidos, polihidroxibutirato, polihidroximetacrilatos, polioctoésteres, poliésteres modificados con glicólido, alcoholes polivinílicos, polivinilpirrolidona, copolímeros de acrilamida y ácido acrílico, ácido hialurónico, sulfato de heparano, heparina, sulfato de condroitina, dextrano, β -ciclodextrinas, dextrinas hidrofílicamente entrecruzadas, alginatos, fosfolípidos, carbómeros, péptidos y proteínas entrecruzados, siliconas, polietilenglicol (PEG), polipropilenglicol (PPG), copolímeros de PEG y PPG, colágeno, aceites y ceras polimerizables, así como mezclas y copolímeros de los mismos.

50 Asimismo, se prefieren poliésteres, polilactidas así como copolímeros de dioles y ésteres o dioles y lactidas. Como dioles se utilizan por ejemplo etano-1,2-diol, propano-1,3-diol o butano-1,4-diol.

De acuerdo con la invención se utilizan, en particular, poliésteres para la capa polimérica. Del grupo de poliésteres se prefieren a su vez aquellos polímeros que presentan las siguientes unidades de repetición:



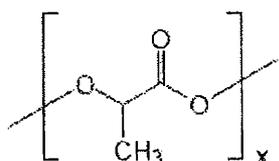
Estructura A



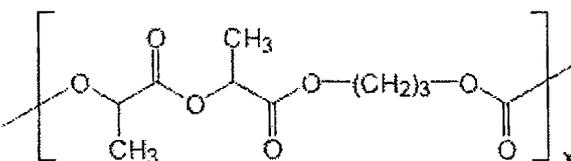
Estructura B

En las unidades de repetición representadas, R, R', R'' y R''' representan un resto alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, en particular metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, iso-butilo, n-pentilo o ciclopentilo y preferentemente metilo o etilo. Y representa un número entero de 1 a 9, y X representa el grado de polimerización. En particular, se

5



Estructura A1



Estructura B1

Como representantes adicionales de los polímeros absorbibles Resomer® se deben mencionar las poli(L-lactida(s)) con la fórmula general $-(C_6H_8O_4)_n-$ tales como L 210, L 210 S, L 207 S, L 209 S, las poli(L-lactida-co-D,L-lactida(s)) con la fórmula general $-(C_6H_8O_4)_n-$ tales como LR 706, LR 708, L 214 S, LR 704, los poli(L-lactida-co-trimetilcarbonato(s)) con la fórmula general $-[(C_6H_8O_4)_x-(C_4H_6O_3)_y]_n-$ tales como LT 706, los poli(L-lactida-co-glicólido(s)) con la fórmula general $-[(C_6H_8O_4)_x-(C_4H_4O_4)_y]_n-$ tales como LG 824, LG 857, las poli(L-lactida-co-ε-caprolactona(s)) con la fórmula general $-[(C_6H_8O_4)_x-(C_6H_{10}O_2)_y]_n-$ tales como LC 703, los poli(D,L-lactida-co-glicólido(s)) con la fórmula general $-[(C_6H_8O_4)_x-(C_4H_4O_4)_y]_n-$ tales como RG 509 S, RG 502 H, RG 503 H, RG 504 H, RG 502, RG 503, RG 504, las poli(D,L-lactida(s)) con la fórmula general $-[(C_6H_8O_4)_n]$ tales como R 202 S, R 202 H, R 203 S y R 203 H. En la presente solicitud Resomer® 203 S es el sucesor del polímero particularmente preferido Resomer® R 203. El nombre Resomer® representa un producto de alta tecnología de la empresa Boehringer Ingelheim.

10

15

Básicamente, para la presente invención se prefiere en particular el uso de polímeros absorbibles. Además, se prefieren homopolímeros del ácido láctico (polilactidas) así como polímeros que se producen a partir de los ácidos láctico y glicólico.

20 Productos médicos bioestables

Los productos médicos bioestables o no biodegradables de la invención en forma de esponjas, y en particular preparaciones formadoras de película, o textiles, tejidos, celulosa, apósitos para heridas y similares, se preparan a partir de materiales no biodegradables o muy poco biodegradables.

Los materiales para los productos médicos bioestables de la invención se seleccionan del grupo que comprende o consiste en: ácidos poliacrílicos y poliacrilatos tales como polimetilmetacrilato, polibutilmetacrilato, poliacrilamida, poliacrilonitrilo, poliamidas, polieteramidas, polietilenamina, poliimidas, policarbonatos, policarbouretanos, polivinilcetonas, polihalogenuros de vinilo, polihalogenuros de vinilideno, poliviniléteres, compuestos aromáticos polivinílicos, ésteres polivinílicos, polivinilpirrolidonas, polioximetilenos, polietileno, polipropileno, politetrafluoroetileno, poliuretanos, elastómeros de poliolefina, poliisobutileno, gomas de EPDM, fluorosiliconas, carboximetilquitosano, tereftalato de polietileno, polivalerato, carboximetilcelulosa, celulosa, rayón, triacetatos de rayón, nitrato de celulosa, acetato de celulosa, hidroxietilcelulosa, butirato de celulosa, acetato-butilato de celulosa, copolímeros de acetato etilvinílico, polisulfonas, resinas epoxi, resinas de ABS, gomas de EPDM, siliconas tales como polisiloxanos, halógenos y copolímeros polivinílicos, éter de celulosa, triacetato de celulosa, quitosano y copolímeros y/o mezclas de los mismos.

30

Los polímeros bioestables preferidos que se utilizan en la ingeniería médica y para los implantes bioestables son polietersulfona, polietersulfona sustituida, polifenilsulfona, polifenilsulfona sustituida, copolímeros en bloque de polisulfona, copolímeros en bloque de polisulfona perfluorada, copolímeros en bloque de polisulfona semifluorada, copolímeros en bloque de polisulfona sustituida y/o mezclas de los polímeros mencionados.

35

Geles

Las nanopartículas también se pueden incorporar en geles o hidrogeles o pueden ser componentes de aerosoles formadores de película, las cuales también son preferentemente biodegradables. Para una mejor estabilización de

40

los geles o los aerosoles formadores de película, las nanopartículas descritas en la presente solicitud se pueden combinar con agentes gelificantes o formadores de película.

5 Los agentes gelificantes o formadores de película apropiados son preferentemente sustancias basadas en celulosa tales como nitrato de celulosa o etilcelulosa o polímeros fisiológicamente inocuos de los mismos, acetato de polivinilo, acetato de polivinilo parcialmente saponificado, mezclas poliméricas de acetato vinílico y ácido acrílico o ácido crotonico o éster monoalquílico del ácido maleico, mezclas poliméricas ternarias de acetato vinílico y ácido crotonico y neodecanoato de vinilo, o ácido crotonico y propionato vinílico, mezclas poliméricas de éter metilvinílico y éster monoalquílico del ácido maleico, en particular como éster monobutílico del ácido maleico, mezclas poliméricas del éster vinílico de ácido graso y ácido acrílico o ácido metacrílico, mezclas poliméricas de N-vinilpirrolidona, ácido metacrílico y éster alquílico del ácido metacrílico, mezclas poliméricas de ácido acrílico y ácido metacrílico o éster alquílico del ácido acrílico o éster alquílico del ácido metacrílico, en particular con un contenido de grupos amonio cuaternario, o polímeros, copolímeros o mezclas que contienen acrilato de etilo, metacrilato de metilo o cloruro de etilmetacrilato de trimetilamonio, o acetales polivinílicos y butirales polivinílicos, poli-N-vinilpirrolidonas sustituidas con alquilo, éster alquílico de mezclas poliméricas de olefinas y anhídrido del ácido maleico, productos de reacción de colofonia con ácido acrílico así como resinas de benzoína, quitosano, Luvimer 100®, estearato de aluminio, carbómeros, cocamida-MEA, carboximetildextrano, guar de carboximetilhidroxipropilo o carrageninas de algas rojas.

Los restos alquilo de los ésteres mencionados normalmente son de cadena corta y por lo general no tienen más de cuatro átomos de carbono. Dichas sustancias también se designan en la presente solicitud como sustancias formadoras de polímero o gelificantes.

20 Asimismo, entre los agentes gelificantes y formadores de película se encuentran también polímeros hidrosolubles tales como poliamidas, poliuretanos y poliésteres iónicos así como homopolímeros y copolímeros de monómeros etilénicos insaturados. Dichas sustancias se encuentran por ejemplo en los nombres comerciales Acronal®, Acudyne®, Amerhold®, Amphome®, Eastman AQ®, Ladival®, Lovocryl®, Luviflex VBM®, Luvimer®, Luviset P. U. R.®, Luviskol®, Luviskol Plus®, Stepanhold®, Ultrahold®, Ultrahold Strong® o Versatyl®. Luvimer® es un poliácrilato.

25 Otros componentes de los geles pueden ser sobre todo polímeros naturales. Entre estos están la albúmina, el colágeno, el hialuronano, el quitosano y la quitina. Un polímero no natural particularmente preferido es un copolímero o copolímero de bloque de óxido de polietileno con α -hidroxiácidos o poli- α -hidroxiácidos terminales.

Asimismo, los glucosaminoglucanos tales como agregano, decorina, biglucano y fibromodulina son componentes comunes de geles o soluciones o aerosoles formadores de película.

30 En los geles, soluciones y aerosoles también se pueden utilizar soluciones salinas tales como solución salina fisiológica (al 0,9 por ciento), PBS (tampón fosfato salino, es decir solución salina fisiológica tamponada con fosfato), DMEM (medio Eagle modificado de Dulbecco).

35 Para un uso de partículas superparamagnéticas con un núcleo de óxido de hierro se prefiere una proporción de óxido de hierro de 3-30 % en peso en 200 mg de gel, preferiblemente una proporción de óxido de hierro de 5-25 % en peso en 200 mg de gel e idealmente una proporción de óxido de hierro de 10-20 % en peso en 200 mg de gel.

Vehículos poliméricos

Las partículas magnéticas se pueden agregar ya durante la preparación de los polímeros y entonces se incorporan en la estructura polimérica bioabsorbible.

40 Son ejemplos de productos médicos biodegradables de acuerdo con la invención bolitas poliméricas que contienen las partículas magnéticas. Las bolitas poliméricas consisten preferentemente de polihidroxibutirato, polilactida, poliglicólido o copolímeros de polilactida-co-glicólido. El alginato así como Eudragit® son otros materiales particularmente preferidos. Estas bolitas poliméricas contienen hasta un 20 % en peso de partículas magnéticas.

45 Las bolitas poliméricas se pueden utilizar tal cual o se pueden incorporar en pastas o se pueden inmovilizar en celulosa de uso médico.

Las bolitas poliméricas se pueden calentar hasta una temperatura de 50 °C en campos magnéticos alternos.

Celulosa de uso médico

50 Los productos médicos recubiertos implantables sobre los cuales se aplican las nanopartículas son preferentemente bioabsorbibles. Es decir, se pueden disolver completamente en el cuerpo o por lo menos se toleran bien fisiológicamente.

Los implantes médicos que contienen nanopartículas son entre otros celulosa de uso médico, materiales para vendaje, apósitos para heridas, material de sutura quirúrgico, compresas y tejidos de uso médico.

5 Los polihidroxitiratos y los derivados de celulosa, los derivados de quitosano así como el colágeno, el polietilenglicol, el óxido de polietileno y las polilactidas son materiales preferidos para la celulosa y los tejidos de uso médico. Si se utilizan alginatos como apósitos para heridas, se utilizan preferentemente productos de alginato de calcio entretejidos con carboximetilcelulosa de sodio. A este respecto se menciona como ejemplo SeaSorb Soft de la empresa Coloplast.

Si las nanopartículas se aplican a vendajes y/o apósitos para heridas se deben mencionar en particular los productos Tabotamp® y Spongostan® de la empresa Johnson y Johnson. Estos productos se preparan a partir de celulosa regenerada mediante oxidación controlada.

10 Si el material de sutura quirúrgica debe impregnarse con las nanopartículas, se utiliza material de sutura quirúrgica que consiste preferentemente en ácido poliglicólico, policaprolactona-co-glicólido o en poli-p-dioxanona. En este caso se mencionan como ejemplos los productos Marlin®, PCL y Marisorb® de la empresa Catgut GmbH.

Si deben impregnarse compresas con las nanopartículas, en este caso se deben utilizar en particular compresas de gasa estériles de 100 % algodón. En este caso se mencionan como ejemplos las líneas de productos Stericomp® y Askina®.

15 Si se utiliza celulosa de uso médico, se prefiere aquella que presente un contenido de celulosa superior al 90 %.

Si se utilizan tejidos de uso médico se prefieren los productos Trevira®.

Los tejidos y la celulosa de uso médico se pulverizan con una solución de las partículas magnéticas en agua, etanol o mezclas de agua y etanol o se sumergen en las mismas, pudiéndose repetir varias veces el proceso de inmersión o pulverización después de secar el producto médico.

20 Se aplican de 10 µg a 100 mg de partículas magnéticas por cada cm² de superficie del producto médico.

Se aplican de 100 µg a 2 g de partículas magnéticas por cada g de producto médico.

Espojas

Las esponjas de uso médico son implantes bioabsorbibles con una estructura porosa esponjosa.

25 Los materiales preferidos para las esponjas de uso médico son colágeno, celulosa oxidada, quitosano, trombina, fibrina, quitina, alginatos, ácido hialurónico, PLGA, PGA, PLA, polisacáridos y globina.

Si se utilizan esponjas de uso médico, se prefieren aquellas que presenten un contenido de colágeno superior al 90 %.

Se aplican de 100 µg a 2 g de partículas magnéticas por cada g de producto médico.

Pomadas y pastas

30 Si las nanopartículas se incorporan en pomadas, se utiliza una base de pasta que consiste en agua purificada en una cantidad entre el 5 y el 50 % en peso, preferentemente entre el 10 y el 40 % en peso, e idealmente, entre el 20 y el 30 %. Además, las pomadas contienen vaselina en una cantidad de entre el 40 y el 90 % en peso, preferentemente entre el 50 y el 80 % en peso e, idealmente ente el 20 y el 60 %. Además, las pomadas pueden contener también parafina líquida en una cantidad entre el 5 y el 50 % en peso, preferentemente entre el 10 y el 40 % en peso, e idealmente, entre el 20 y el 30 %.

35 Asimismo, se pueden agregar los agentes gelificantes y/o formadores de película descritos en la presente solicitud en una cantidad de hasta un 30 % en peso. Además, se pueden utilizar polímeros tales como celulosa, quitosano, trombina, fibrinógeno, quitina, alginatos, albúmina, ácido hialurónico, hialuronano, polisacáridos, globina, polilactida, poliglicólido, polilactida-co-glicólido, polihidroxitiratos, derivados de celulosa, derivados de quitosano, polietilenglicol y óxido de polietileno en cantidades de hasta un 30 % en peso.

40 Aerosoles formadores de película

Las nanopartículas de la invención también se pueden incorporar en soluciones para pulverización o pueden ser componentes de aerosoles formadores de película. Para una mejor estabilización de los aerosoles formadores de película, las partículas magnéticas o nanopartículas que contienen principios activos descritas en la presente solicitud se pueden

combinar con agentes formadores de película. Los aerosoles formadores de película contienen al menos uno o varios agentes formadores de película.

5 Los agentes formadores de película apropiados son preferentemente sustancias basadas en celulosa tales como nitrato de celulosa o etilcelulosa o polímeros fisiológicamente inocuos de los mismos, acetato de polivinilo, acetato de polivinilo parcialmente saponificado, mezclas poliméricas de acetato vinílico y ácido acrílico o ácido crotónico o éster monoalquílico del ácido maleico, mezclas poliméricas ternarias de acetato vinílico y ácido crotónico y neodecanoato de vinilo, o ácido crotónico y propionato vinílico, mezclas poliméricas de éster metilvinílico y éster monoalquílico del ácido maleico, en particular como éster monobutílico del ácido maleico, mezclas poliméricas del éster vinílico de ácido graso y ácido acrílico o ácido metacrílico, mezclas poliméricas de N-vinilpirrolidona, ácido metacrílico y éster alquílico del ácido metacrílico, mezclas poliméricas de ácido acrílico y ácido metacrílico o éster alquílico del ácido acrílico o éster alquílico del ácido metacrílico, en particular con un contenido de grupos amonio cuaternario, o polímeros, copolímeros o mezclas que contienen acrilato de etilo, metacrilato de metilo o cloruro de etilmetacrilato de trimetilamonio, o acetales polivinílicos y butirales polivinílicos, poli-N-vinilpirrolidonas sustituidas con alquilo, éster alquílico de mezclas poliméricas de olefinas y anhídrido del ácido maleico, productos de reacción de colofonia con ácido acrílico así como resinas de benzoína, quitosano, Luvimer 100®, estearato de aluminio, carbómeros, cocamida-MEA, carboximetildextrano, guar de carboximetilhidroxipropilo o carrageninas de algas rojas.

Los restos alquilo de los ésteres mencionados normalmente son de cadena corta y por lo general no tienen más de cuatro átomos de carbono.

20 Entre los agentes formadores de película se encuentran también polímeros hidrosolubles tales como poliamidas, poliuretanos y poliésteres iónicos así como homopolímeros y copolímeros de monómeros etilénicos insaturados. Dichas sustancias se encuentran por ejemplo en los nombres comerciales Acronal®, Acudyne®, Amerhold®, Amphome®, Eastman AQ®, Ladival®, Lovocryl®, Luviflex VBM®, Luvimer®, Luviset P.U.R.®, Luviskol®, Luviskol Plus®, Stepanhold®, Ultrahold®, Ultrahold Strong® o Versatyl®. Luvimer® es un poliacrilato que fue desarrollado por la empresa BASF AG como un polímero para moldear el cabello.

Los solventes preferidos son agua, etanol o mezclas de agua y etanol.

30 Para un uso de partículas superparamagnéticas con un núcleo de óxido de hierro se prefiere una proporción de óxido de hierro de entre el 3 y el 30 % en peso en 200 mg de gel, preferentemente, una proporción de óxido de hierro de entre el 5 y el 25 % en peso en 200 mg de gel, e idealmente, una proporción de óxido de hierro de entre el 10 y el 20 % en peso en 200 mg de gel.

Se aplican de 100 µg a 2 g de partículas magnéticas por cada g de producto médico.

35 La preparación de los implantes que contienen nanopartículas se lleva a cabo mediante procedimientos de inmersión o pulverización. En este caso los productos para implantar se sumergen en una solución o suspensión que contiene nanopartículas o se pulverizan con una solución que contiene nanopartículas. A continuación, los productos se secan y se envasan en condiciones estériles. Se obtienen geles, pomadas, soluciones y aerosoles elaborando la preparación farmacéutica deseada de acuerdo con los procedimientos convencionales y agregando preferentemente la cantidad deseada de partículas magnéticas en el último paso.

40 Los productos médicos biodegradables que se obtienen se utilizan para el tratamiento y la profilaxis de tumores, carcinomas y cáncer y sirven en particular para el tratamiento posterior del área de cirugía después de una operación de cáncer y en particular después de la escisión de un tumor sólido.

45 Como ejemplos de tipos de cáncer y tumores para los cuales se pueden usar los productos médicos de la invención cabe destacar: adenocarcinomas, melanoma de la coroides, leucemia aguda, neurinoma acústico, carcinoma ampular, carcinoma anal, astrocitomas, carcinoma basocelular, cáncer de páncreas, tumor de tejido conectivo, cáncer de vejiga urinaria, carcinoma bronquial, carcinoma bronquial no microcítico, cáncer de mama, linfoma de Burkitt, carcinoma de cuerpo uterino, carcinoma CUP, cáncer de colon, cáncer de intestino delgado, tumores del intestino delgado, cáncer de ovario, carcinoma del endometrio, ependimoma, cánceres epiteliales, sarcoma de Ewing, tumores gastrointestinales, cáncer de vesícula biliar, carcinomas biliares, cáncer uterino, cáncer de cuello uterino, glioblastomas, tumores ginecológicos, tumores otorrinolaringológicos, neoplasias hematológicas, cáncer de uretra, cáncer de la piel, tumores de cerebro (gliomas), metástasis de cerebro, cáncer de testículos, tumor de la hipófisis, carcinoides, sarcoma de Kaposi, cáncer de laringe, tumor germinal, cáncer de tejido óseo, carcinoma colorrectal, tumores de cabeza-cuello (tumores en las áreas de cuello, nariz y oídos), carcinoma de colon, craneofaringiomas, cáncer del área de la boca y los labios, cáncer hepático, metástasis hepática, tumor del párpado, cáncer de pulmón, cáncer de glándula linfática (Hodgkin/no Hodgkin), linfomas, cáncer de estómago, melanoma maligno, neoplasia maligna, malignomas del tracto gastrointestinal, carcinoma mamario, cáncer rectal, meduloblastomas, melanoma, meningiomas, enfermedad de Hodgkin, micosis fungoides, cáncer de nariz, neurinoma, neuroblastoma, cáncer de riñón, carcinoma de células renales, linfomas tipo no Hodgkin,

5 oligodendroglioma, carcinoma del esófago, carcinoma osteolítico y carcinoma osteoblástico, osteosarcoma, carcinoma de ovario, carcinoma pancreático, cáncer de pene, carcinomas de células escamosas de la cabeza y cuello, cáncer de próstata, cáncer faríngeo, carcinoma rectal, retinoblastoma, cáncer vaginal, carcinoma de la tiroides, enfermedad de Schneeberger, cáncer de esófago, espinalioma, linfoma de células T (micosis fungoides), timoma, carcinoma de las trompas de Falopio, tumores del ojo, cáncer de uretra, tumores urológicos, carcinoma urotelial, cáncer de la vulva, implicación mastoidea, tumores de tejido blando, sarcoma de tejido blando, tumor de Wilm, carcinoma de cérvix y cáncer de lengua.

10 En particular se prefieren los tumores sólidos. También se prefieren carcinomas de próstata, tumores de cerebro, sarcomas, carcinomas de cérvix, carcinomas de ovario, carcinomas mamarios, carcinomas bronquiales, melanomas, tumores de cabeza-cuello, carcinomas de esófago, carcinomas rectales, carcinomas pancreáticos, carcinomas de vejiga urinaria, carcinomas renales, metástasis en el hígado, el cerebro y en los ganglios linfáticos.

Además, se prefiere especialmente el uso y la aplicación de los productos médicos bioabsorbibles de la invención en el campo de la medicina, preferentemente junto con la radioterapia y/o junto con la quimioterapia convencional.

15 Este cuidadoso método de termoterapia incluye una aplicación localmente limitada de fármacos para el cáncer y, por lo tanto, reduce la carga de fármacos y los efectos secundarios para el paciente. Asimismo, se reduce en gran medida la probabilidad de metástasis recurrente debido a que tiene lugar una lucha selectiva a nivel local contra el cáncer de las células tumorales que quedan después de una resección incompleta. Además, los fármacos que, en caso necesario, se encuentran en el implante de la invención o en el producto médico de la invención se pueden desprender de la nanopartícula mediante un campo magnético alterno aplicado desde el exterior y
20 pueden tener un efecto más selectivo directamente al lugar óptimo. Esto permite una dosificación de los fármacos más precisa puesto que mediante el método de terapia localizada no se pierden fármacos en el transporte a través del cuerpo. El método descrito anteriormente también se puede llevar a cabo de un modo efectivo contra células cancerosas con nanopartículas sin principio activo unido. En este caso, las nanopartículas se fijan o penetran en las células cancerosas y las destruyen mediante un campo magnético aplicado desde el exterior que
25 calienta las partículas magnéticas.

Para conseguir un incremento adicional de la afinidad hacia determinados tipos celulares, se pueden acoplar además moléculas con propiedades de búsqueda de dianas tales como anticuerpos monoclonales y/o aptómeros a la superficie de las nanopartículas o a la capa o cubierta exterior de las nanopartículas.

30 En una realización preferida de la presente invención los núcleos de las nanopartículas magnéticas están constituidos por magnetita (Fe_3O_4), maghemita ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) o mezclas de estos dos óxidos y son preferentemente superparamagnéticos. Asimismo, los núcleos se estabilizan mediante cubiertas protectoras coloidales que permiten la unión de las sustancias terapéuticamente activas.

Ejemplos

Ejemplo 1A:

35 Instrucciones generales para la preparación de una suspensión/solución de nanopartículas para la impregnación o la pulverización o la inmersión del vehículo

40 Se desgasifica una solución de 0,23 mol de FeCl_2 y 0,46 mol de FeCl_3 en 1 l de agua mediante nitrógeno. A esto se agrega en el transcurso de 20 minutos la cantidad suficiente de NaOH 5 M hasta llegar a un valor de pH de 11,5. El precipitado resultante se calienta a 65 °C durante 10 minutos y, a continuación, se enfría hasta temperatura ambiente en el transcurso de 5 minutos. A continuación, el precipitado se suspende en agua desionizada y desgasificada hasta obtener un valor de pH 9 de la solución de lavado. El precipitado se suspende en agua y la suspensión se ajusta hasta pH 6 con ácido acético glacial. A la suspensión resultante se agrega un 10 % en volumen de una solución de H_2O acuosa al 30 por ciento en peso y a continuación se agita hasta que cesa el desprendimiento de gas, después de lo cual la suspensión se diluye con agua hasta un contenido de sustancias sólidas del 5 % en peso de óxido de hierro.

45 Ejemplo 1B (sin oxidación / con gasificación de aire):

50 Para la preparación de nanopartículas de óxido de hierro en etilenglicol se disuelven 0,1 mol de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ y 0,2 mol de FeCl_3 (anhidro), 50 g de acetato de sodio y 195 g de diaminohexano en 900 ml de etilenglicol y se calientan a 60 °C durante 1 hora. Entonces, la solución se calienta hasta el punto de ebullición en el transcurso de 30 minutos. La temperatura de ebullición se mantiene durante 6 horas. La dispersión resultante se enfría lentamente hasta temperatura ambiente.

Las partículas se lavan 3 veces con una mezcla de etanol y agua. Después de esto, las partículas se vuelven a suspender en 900 ml de etilenglicol y se gasifican con oxígeno atmosférico. La suspensión se calienta hasta el

punto de ebullición del etilenglicol y se mantiene a esta temperatura durante 24 horas. Después de enfriar, las partículas se lavan con agua/etanol y se suspenden en agua.

Estas partículas se recubren de forma análoga a la del ejemplo 1G.

Ejemplo 1C (con oxidación / con gasificación de aire):

5 Para la preparación de nanopartículas de óxido de hierro en etilenglicol se disuelven 0,1 mol de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ y 0,2 mol de FeCl_3 (anhidro), 50 g de acetato de sodio y 195 g de diaminohexano en 900 ml de etilenglicol y se calientan a 60 °C durante 1 hora. Entonces, la solución se calienta hasta el punto de ebullición en el transcurso de 30 minutos. La temperatura de ebullición se mantiene durante 6 horas. La dispersión resultante se enfría lentamente hasta temperatura ambiente.

10 Las partículas se lavan 3 veces con una mezcla de etanol y agua. Después de esto, las partículas se vuelven a suspender en 900 ml de etilenglicol y se gasifican con oxígeno atmosférico. La suspensión se calienta hasta el punto de ebullición del etilenglicol y se mantiene a esta temperatura durante 24 horas.

Después de enfriar, las partículas se lavan con agua/etanol y se suspenden en 900 ml de HNO_3 1 M. Entonces, se añaden 450 ml de una solución de nitrato ferroso ($\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9 \text{H}_2\text{O}$) 0,7 M y se hierve a reflujo durante una hora (100 °C). Las partículas se lavan 3 veces con 500 ml de agua cada vez.

15

Estas partículas se recubren de forma análoga a la del ejemplo 1G.

Ejemplo 1D (sin oxidación / sin gasificación de aire):

20 Para la preparación de nanopartículas de óxido de hierro en etilenglicol se disuelven 0,1 mol de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ y 0,2 mol de FeCl_3 (anhidro), 50 g de acetato de sodio y 195 g de diaminohexano en 900 ml de etilenglicol y se calientan a 60 °C durante 1 hora. Entonces, la solución se calienta hasta el punto de ebullición en el transcurso de 30 minutos. La temperatura de ebullición se mantiene durante 6 horas. La dispersión resultante se enfría lentamente hasta temperatura ambiente.

25 Las partículas se lavan 3 veces con una mezcla de etanol y agua. Después de esto, las partículas se vuelven a suspender en 900 ml de etilenglicol. La suspensión se calienta hasta el punto de ebullición del etilenglicol y se mantiene a esta temperatura durante 24 horas.

Después de enfriar, las partículas se lavan con agua/etanol y se suspenden en agua.

Estas partículas se recubren de forma análoga a la del ejemplo 1G.

Ejemplo 1E (con oxidación / sin gasificación de aire):

30 Para la preparación de nanopartículas de óxido de hierro en etilenglicol se disuelven 0,1 mol de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ y 0,2 mol de FeCl_3 (anhidro), 50 g de acetato de sodio y 195 g de diaminohexano en 900 ml de etilenglicol y se calientan a 60 °C durante 1 hora. Entonces, la solución se calienta hasta el punto de ebullición en el transcurso de 30 minutos. La temperatura de ebullición se mantiene durante 6 horas. La dispersión resultante se enfría lentamente hasta temperatura ambiente.

Las partículas se lavan 3 veces con una mezcla de etanol y agua.

35 Después de esto, las partículas se vuelven a suspender en 900 ml de etilenglicol. La suspensión se calienta hasta el punto de ebullición del etilenglicol y se mantiene a esta temperatura durante 24 horas.

40 Después de enfriar, las partículas se lavan con agua/etanol y se suspenden en 900 ml de HNO_3 1 M. Entonces, se añaden 450 ml de una solución de nitrato ferroso ($\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9 \text{H}_2\text{O}$) 0,7 M y se hierve a reflujo durante una hora (100 °C). Las partículas se lavan 3 veces con 500 ml de agua cada vez. Estas partículas se recubren de forma análoga a la del ejemplo 1G.

Ejemplo 1F:

45 Para la preparación de nanopartículas de óxido de hierro se añade una solución de 96 g de hidróxido de sodio y 680 ml de ácido oleico en 2000 ml de metanol a una solución de 216 g de cloruro de hierro (III) hexahidratado en 500 ml de metanol. El sólido resultante se lava con metanol y se disuelve en éter dietílico. Entonces, se extrae con agua varias veces. El sólido se precipita con acetona, se lava y se seca al vacío.

Se disuelven 75 g de este sólido en 250 ml de trioctilamina y se calienta a 120 °C durante 1 hora.

Entonces, la solución se calienta en un autoclave hasta 380 °C en el transcurso de 30 minutos. Esta temperatura se mantiene durante 4 horas. La dispersión resultante se enfría lentamente hasta temperatura ambiente. Las partículas se lavan 3 veces con una mezcla de etanol y agua.

- 5 Después de esto, las partículas se suspenden en 300 ml de éter dibutílico de etilenglicol y se gasifican con oxígeno atmosférico. La suspensión se calienta en un autoclave hasta 300 °C y se mantiene a esta temperatura durante 24 horas.

Estas partículas se oxidan como en el ejemplo 1C y posteriormente se recubren de forma análoga a la del ejemplo 1G.

Ejemplo 1G:

- 10 Las partículas de los ejemplos 1B hasta 1F se centrifugan a valores g elevados y se lavan con etanol. Se pesan 500 mg del producto lavado en un cartucho de extracción (603 g empresa Whatman) y se introduce en un aparato Soxhlet. El matraz de destilación del aparato Soxhlet se llena con 200 ml de etanol como medio de extracción. El medio de extracción se calienta hasta ebullición. La extracción continua se lleva a cabo durante 8 h e incluye aproximadamente 16 ciclos de extracción. Con esto la solución de etanol se vuelve amarillenta. Al terminar la extracción se retira el cartucho de extracción
- 15 y el polvo se transfiere a un recipiente Schlenk y se seca al vacío durante 1 h. Para dispersar las partículas después de la extracción se suspenden 0,5 g del polvo de nanopartículas del ejemplo 4 en 20 ml de HCl 0,01 M. Entonces, las nanopartículas se tratan con ultrasonidos durante 30 minutos. A continuación, se añaden 0,5 g de oleato de sodio sólido.

- 20 A 120 ml de una mezcla agua/etanol (3:1) y 1,5 % en peso de amoniaco se añaden 3,3 ml de una dispersión de partículas de acuerdo con el ejemplo 5 (0,97 mol/l de Fe) y 2,14 ml de tetraetoxisilano. La dispersión se agita durante la adición y a continuación se trata con ultrasonidos durante 6 horas. La dispersión se purifica mediante centrifugación y volviendo a dispersar en agua.

Ejemplo 2: Esponja

Apósito para heridas impregnado con nanopartículas

- 25 Se sumerge una esponja comercial Tabotamp® en la suspensión de nanopartículas preparada de acuerdo con el ejemplo 1 durante 6 minutos. Después de secar, se repite el procedimiento de inmersión dos veces más. Como alternativa, la suspensión se puede aplicar con una jeringa. Este proceso se puede repetir varias veces hasta obtener la carga deseada de la esponja.

Ejemplo 3: Celulosa de uso médico

- 30 Celulosa de uso médico recubierta con nanopartículas Una pieza de un apósito de 3 cm de ancho y 6 cm de largo, como SeaSorb de la empresa Coloplast, que consiste en alginato de calcio y carboximetilcelulosa sódica se pulveriza 5 veces con aproximadamente 1 ml de la suspensión de nanopartículas de acuerdo con el ejemplo 1 y se seca al aire durante aproximadamente 20 minutos después de cada proceso de pulverización. Como alternativa, la suspensión se puede aplicar con una jeringa. Este proceso se puede repetir varias veces hasta obtener la carga deseada de la esponja.

Ejemplo 4: Celulosa de uso médico

- 40 Celulosa de uso médico con principio activo impregnada con nanopartículas y citostático Una celulosa de uso médico comercial de carboximetilcelulosa sódica, poli-N-vinilpirrolidona y óxido de polietileno (5 cm²) se sumerge durante 5 minutos en una suspensión de nanopartículas preparada de acuerdo con el ejemplo 1, la cual contiene 0,3 mg de paclitaxel por cada ml de solución. Después de secar y esterilizar, el producto médico queda listo para usar.

Ejemplo 5: Gel

Preparación de un gel de acuerdo con la invención:

- 45 4 g de una mezcla de colágeno tipo I y colágeno tipo II se disuelven en un litro de una solución de ácido acético 50 mM. La solución de colágeno se centrifuga a 9500 revoluciones por minuto a 4 °C durante 45 minutos. Se decanta el sobrenadante, se utiliza para llenar un tubo de diálisis y se dializa frente a 25 litros de una solución de ácido acético 1 M durante dos días y a continuación se dializa frente a agua durante 4 días más.

A continuación, la solución de colágeno se concentra dentro del tubo de diálisis hasta una concentración de 20 mg/ml (2 % p/v).

Para preparar el gel se incuban 10 ml de la solución de colágeno con 0,1 ml de una solución de NaOH 1 N y 1 ml de DMEM (medio de Eagle modificado de Dulbecco 10x) a 37 °C durante una hora.

- 5 A continuación, se añaden 1,5 g de nanopartículas liofilizadas con una distribución de tamaño de 1 - 100 nm.

Después de una escisión quirúrgica de un tumor sólido de intestino delgado, el gel se aplica en la zona de cirugía tan completamente como sea posible.

Un tratamiento posterior mediante termoterapia en un campo magnético alterno muestra un calentamiento hasta 53 °C de la zona de cirugía.

10 **Ejemplo 6: Gel con principio activo**

A 10 g del gel preparado de acuerdo con el ejemplo 5 se añaden 0,1 g del citostático temozolomida y a continuación se mezcla bien.

La aplicación del gel se efectúa como se describe en el ejemplo 5.

Ejemplo 7: Esponja

- 15 Se preparan 2 g de polvo de globina como se describe en el documento US 2007031474 A.

Se prepara un implante tipo esponja mediante liofilización de una suspensión acuosa al 1 % de celulosa oxidada a pH 7,2 con 1,5 % en peso de globina en polvo. La celulosa oxidada también se puede utilizar en forma de fibras o de estructuras bi- o tridimensionales.

- 20 La estructura tipo esponja resultante consiste en aproximadamente 100 mg de celulosa oxidada y entre 40 y 200 mg de globina y tiene un volumen de aproximadamente 10 cm³ y un espesor de aproximadamente 3 mm.

La estructura tipo esponja se esteriliza con óxido de etileno y se envasa.

Ejemplo 8A: Partícula con principio activo

Preparación de nanopartículas con mitomicina acoplada:

- 25 Para acoplar el citostático mitomicina con nanopartículas de óxido de hierro estabilizadas con aminosilano primero se sintetiza un conjugado de mitomicina y un alcoxisilano funcionalizado con aldehído (por ejemplo, trietoxisililbutilaldehído). De esta forma el principio activo se acopla mediante un enlace tipo imina. Este conjugado se añade bajo agitación a una dispersión acuosa de partículas estabilizadas con aminosilano tales como las descritas en el documento WO 97/38058 A. Se añade etilenglicol a la mezcla y el agua se elimina mediante destilación. De este modo, el conjugado de principio activo y silano se acopla (condensa) a la cubierta ya presente con una base de aminosilano. La purificación se lleva a cabo mediante diálisis frente a agua ultrapura. Una descripción detallada de la reacción se encuentra en el documento WO 2006108405 A2.

Ejemplo 8B:

La preparación de nanopartículas con doxorubicina unida a la partícula a través de un puente de avidina se efectúa como se describe en el documento WO 2006108405 A2.

- 35 **Ejemplo 8C:**

La preparación de nanopartículas con doxorubicina acoplada a través de una secuencia de nucleótido se efectúa como se describe en el documento WO 2006108405 A2.

Ejemplo 9: Esponja

- 40 Se prepara una estructura tipo esponja como se describe en el ejemplo 7, en la cual se utiliza una mezcla de colágeno tipo I, colágeno tipo II y quitosano (25 % en peso: 25 % en peso: 50 % en peso) en lugar de celulosa oxidada. A continuación, la esponja resultante se empapa con una suspensión acuosa de nanopartículas con doxorubicina acoplada de acuerdo

con el ejemplo 8B u 8C y se seca. En lugar de la impregnación posterior, la suspensión correspondiente al ejemplo 7 también se puede añadir a la suspensión de nanopartículas de acuerdo con los ejemplos 8A, 8B u 8C y se puede liofilizar junto con los otros componentes.

5 **Ejemplo 10:** Celulosa de uso médico Se coloca en forma plana celulosa de uso médico basada en quitosano, ácido urónico y carboximetildextrano (4 cm², aprox. 20 mg) en una placa de Petri y se rocía con una suspensión acuosa que contiene las nanopartículas con mitomicina acoplada de acuerdo con el ejemplo 8A hasta que la celulosa se consigue cargar con 50 mg de nanopartículas.

10 **Ejemplo 11:** Gel con nanopartículas Se agita a temperatura ambiente durante 16 h una mezcla de 23,5 % en peso de lecitina no hidratada, 20,0 % en peso de propilenglicol, 10,0 % en peso de etanol, 2,5 % en peso de sorbitol, tampón fosfato 0,05 M (hasta 100,0 %).

Para obtener un gel con nanopartículas el gel resultante se agita con la suspensión de nanopartículas del ejemplo 1 durante 4 h.

Ejemplo 12: Aerosol formador de película con nanopartículas

15 172 g de éster dietílico del ácido maleico (afluente 1), 98 g de anhídrido maleico (afluente 2, en un embudo de adición que pueda calentarse), 200 g de éter vinilisobutílico (afluente 3) y 12 g de terc-butilperneodecanoato (afluente 4) se introducen en los recipientes dosificadores correspondientes. En un recipiente agitador de 2 l que está equipado con un agitador, calefacción, condensador de reflujo y los dispositivos dosificadores preparados, así como entrada y salida de gas se introducen 111 ml del afluente 1, 10 ml del afluente 3 y 3 ml del afluente 4 y se calientan a 60 °C. El resto del afluente 1, el resto del afluente 3 y el afluente 2 se dosifican en el transcurso de 20 3 horas y el resto del afluente 4 en el transcurso de 4 horas a esta temperatura. A continuación, se agita 1 hora más a 80 °C. Se obtiene un material fundido incoloro altamente viscoso, el cual se mezcla con 18 g de agua a esta temperatura y se agita durante 1 h. Después de enfriar a 75 °C, se dosifican 480 g de etanol en el transcurso de 15 minutos y se agita durante 1 h a esta temperatura. Después de enfriar a 25 °C se obtiene una solución polimérica viscosa transparente con un contenido de sólidos de 48,1 % en peso.

25 Para obtener un aerosol con nanopartículas formador de película, la solución polimérica viscosa resultante se agita con la suspensión de nanopartículas del ejemplo 1 durante 2 h.

Ejemplo 13: Aerosol formador de película con nanopartículas y principio activo 10 ml de la solución polimérica obtenida de acuerdo con el ejemplo 12 se mezclan con 100 mg de carboplatino y 1000 mg de nanopartículas liofilizadas de acuerdo con el ejemplo 1.

30 **Ejemplo 14:** Tratamiento de tumores de cérvix, de pared torácica y otorrinolaringológicos Sobre un hueso se aplica a un material vehículo empapado con una solución de nanopartículas de acuerdo con el ejemplo 1A (2 molar y 3 molar) a un hueso. El hueso se coloca en el aparato terapéutico y se expone a un campo magnético alterno. A una temperatura ambiental tan constante como sea posible, se determina el incremento de temperatura a medir en el hueso. Este montaje experimental muestra que se pueden tratar tumores de cérvix, de pared torácica y 35 otorrinolaringológicos en un campo magnético alterno mediante vehículos recubiertos con nanopartículas que se aplican sobre un hueso o en la región de un hueso.

Materiales

- Aparatos:

- Aparato terapéutico MFH-12TS,
- 40 - Refrigerador con recirculación (Julabo; FC600S) con conexiones de tubo,
- Fijador (ratas) con conexiones de tubo,
- Polytec Luxtron (modelo: LAB. KIT) con 2 sensores para medición de temperatura,
- Aparato de medición para la intensidad de campo (con sensor),
- Baños de agua (37 °C),
- 45 - Sensor de calibración (calibrado hasta 11/09)

ES 2 619 509 T3

- Material:
 - Suspensión de nanopartículas 2 M o 3 M de acuerdo con el ejemplo 1A: sometida a sonicación durante 15 minutos cada una
 - Material de vehículo:
- 5
- 1: SPONGOSTAN en polvo
(1 g, polvo de gelatina absorbible, hemostático; Johnson & Johnson)
 - 2: SPONGOSTAN Special
(7x5x0,1 cm, esponja de gelatina hemostática absorbible; Johnson & Johnson)
 - 3: Tampón Gelita
- 10
- (1x1x1 cm, tipo esponja, elaborado a partir de gelatina endurecida de origen porcino, agente hemostático completamente biodegradable; B. Braun Melsungen AG)
 - 4: Lyostypt
(3x5 cm, compresa estable a la humedad de colágeno natural de origen bovino, para hemostasia localizada, absorbible; B. Braun Melsungen AG)
- 15
- Huesos (“costillas porcinas”),
 - Pinzas,
 - Masa de modelar,
 - Esparadrapo de uso médico, (Durapore™; 3 M; 2,5 cm x 9,14 m)
 - Compresas para frío/calor (Pharma-Depot GmbH; 13 x 14 cm)
- 20
- Jeringa para tuberculina (Omnifix®-F; Braun; 0,01 ml/1 ml),
 - Cánula para inyección de un uso (Sterican®; Braun; 27Gx11/2", 0,40x40 mm),
 - Pie de rey (DialMax. Calibrado hasta 08/09; MS150-4/Atl),
 - Escalpelo (cuchilla n.º 11),
 - Vasos de precipitados,
- 25
- Cámara fotográfica,
 - Productos químicos:
 - Peróxido de hidrógeno (H₂O₂; 30 %),
 - Algenato (sal sódica del ácido algínico),
- 30
- Montaje experimental Se temple un fijador adecuado a 55 °C mediante un refrigerador con recirculación y se llevan a cabo los ensayos de estanqueidad.
1. el fijador se coloca en la ranura del aparato terapéutico,
 2. se coloca una compresa para frío/calor precalentada (37 °C) en la “zona de cabeza” del fijador (reduce la cámara de aire dentro del recipiente y “amortigua” un poco las fluctuaciones de temperatura),

3. hueso:

- Se separa un hueso de las costillas y se elimina la carne casi por completo,
- se coloca en un vaso de precipitados con H₂O₂,
- a continuación el hueso se "limpia" con un escalpelo,

5 ■ el hueso se corta con una sierra para obtener fragmentos aptos para su uso en los ensayos.

4. Intensidad de campo:

■ la cabeza de medición para la medición de la intensidad de campo se coloca en el fijador en la posición en la cual se van a efectuar las mediciones más tarde, en este caso la pasta de modelado sirve como auxiliar de marcación

■ Se miden 3 intensidades de campo (relevantes para la aplicación clínica): 3,0 kA/m, 3,5 kA/m, 4,0 kA/m

10 ■ estas mediciones dan como resultado los siguientes valores:

kA/m	% de intensidad de campo
3,03	14,5
3,49	17,0
4,07	20,5

El % de intensidad de campo es el ajuste del aparato que corresponde a la intensidad de campo correspondiente en kA/m

5. en el fijador se determina la temperatura de la cámara de aire y de la base del aplicador,

15 **Ejemplo 14A: Lyostypt**

Partícula: suspensión de nanopartículas de acuerdo con el ejemplo 1A (0,5 ml, 2 molar)

Vehículo: Lyostypt®, tamaño: (19,95 x 14,9 x 3,4) mm

Hueso: tamaño: (44,4 x 13,2 x 10,9) mm

20 Se mide un fragmento de hueso [medidas: (44,4 x 13,2 x 10,9) mm] y se corta un trozo del vehículo [medidas: (19,95 x 14,9 x 3,4) mm]. El vehículo se coloca sobre el hueso y se empapa con las partículas (0,5 ml, 2 molar de acuerdo con el ejemplo 1A). El hueso cargado se coloca en el aplicador [sensor 1 (rojo): perpendicular desde arriba sobre el vehículo empapado; sensor 2 (azul): valor base (hueso "vacío")], y se determinan los valores para el vehículo:

La intensidad de campo es: 3,0 kA/m → 14 %	
0:00:00	Sensor 1: aprox. 33 °C, CM↑, ventilador↑
2:00	Sensor 1: aprox. 36,5 °C
5:15	Sensor 1: aprox. 36,0 °C, la sustancia vehículo se corre lentamente debajo del sensor

ES 2 619 509 T3

La intensidad de campo es: 3,0 kA/m → 14 %	
8:40	Sensor 1: aprox. 35,9 °C
9:40	Sensor 1 ↓ porque ha "salido"
10:00	Sensor 1: aprox. 35,8 °C, CM↓
11:48	Sensor 1: 32,8 °C, el sensor se vuelve a ajustar
12:30	Sensor 1: 32,5 °C, CM↑ (14 %)
17:26	Sensor 1: 35,4 °C, CM↓
20:44	Nueva posición: el sensor está entre la sustancia vehículo y el hueso
21:45	Sensor 1: 31,8 °C, CM↑ (14 %), ventilador↑
26:47	Sensor 1: 33,7 °C, CM↓
28:30	ventilador↓

La intensidad de campo es: 3,5 kA/m → 17 % (nueva pieza de sustancia de vehículo con medidas y volumen idénticos Nanotherm, sensor entre la sustancia de vehículo y el hueso)	
0:00:00	Sensor1: 26,0 °C, CM↑, ventilador↑
2:00	Sensor1: 30,3 °C
2:35	Sensor1: 31,0 °C
2:58	Sensor1: 31,3 °C
3:26	Sensor1: 31,6 °C
3:46	Sensor1: 31,9 °C
4:00	Sensor1: 32,0 °C
5:00	Sensor1: 32,5 °C
5:44	Sensor1: 32,8 °C
6:51	Sensor1: 33,0 °C
8:00	Sensor1: 33,4 °C
9:00	Sensor1: 33,5 °C
10:00	Sensor1: 33,6 °C, CM↓
aprox. 12:30	Sensor1: 29,0 °C
aprox. 14:00	Sensor1: 29,2 °C

ES 2 619 509 T3

La intensidad de campo es: 4,0 kA/m → 20,5 % (montaje no modificado)	
0:00:00	Sensor1: 29,3 °C, CM↑, ventilador↑
1:00	Sensor1: 33,0 °C
2:00	Sensor1: 34,7 °C (¡El aire interior se mueve! ¿Causa?)
3:15	Sensor1: 35,4 °C
4:00	Sensor1: 35,7 °C
5:15	Sensor1: 35,9 °C
6:30	Sensor1: 36,0 °C
8:00	Sensor1: 36,0 °C
9:00	Sensor1: 36,1 °C
9:15	Sensor1: 36,0 °C; Sensor2: 34,5 °C; CM↓
aprox. 12:00	Sensor1: 30,5 °C; Sensor2: 34,6 °C; ventilador↓

El sensor siempre está colocado entre el vehículo y el hueso.

CM↑:	campo magnético encendido
CM↓:	campo magnético apagado
Ventilador↑:	ventilador encendido
Ventilador↓:	ventilador apagado
Sensor1↓:	el sensor no funciona

Ejemplo 14B: Spongostan

Partícula:	suspensión de nanopartículas de acuerdo con el ejemplo 1A (1,5 ml, 2 molar)
Vehículo:	Spongostan en polvo, masa: 0,3 g
Hueso:	tamaño: (44,4 x 13,2 x 10,9) mm

- 5 1,08 g de polvo (vehículo) se empapan con 1,5 ml de partículas (2 molar de acuerdo con el ejemplo 1A) y se mezclan bien y una cantidad parcial de $m = 0,46$ g del vehículo empapado se modela sobre el hueso.

La cabeza de medición para la medición de la intensidad de campo se coloca en el fijador en la posición en la cual se van a efectuar las mediciones más tarde, en este caso la pasta de modelado sirve como auxiliar de marcación. Se miden 3 intensidades de campo (relevantes para la aplicación clínica): 3,0 kA/m, 3,5 kA/m, 4,0 kA/m

La intensidad de campo es: 3,0 kA/m → 14 %	
0:00:00	Sensor1: 33,6 °C, CM↑, ventilador↑
2:00	Sensor1: 34,8 °C
10:00	Sensor1: 35,7 °C, CM↓
tras 2'	Sensor1: 35,3 °C

La intensidad de campo es: 3,5 kA/m → 17 %	
0:00:00	Sensor1: 35,8 °C; CM↑ (ventilador encendido)
2:00	Sensor1: 36,0 °C
4:00	Sensor1: 36,1 °C
5:00	Sensor1: 36,3 °C, CM↓

La intensidad de campo es: 4,0 kA/m → 20,05 %	
0:00:00	Sensor1: 36,8 °C, CM↑, ventilador↑
7:50	Sensor1: 39,0 °C
9:00	Sensor1: 39,2 °C
10:00	Sensor1: 39,3 °C, CM↓
tras 2'	Sensor1: 38,8 °C

5 **Ejemplo 14C: Spongostan**

Partícula: suspensión de nanopartículas de acuerdo con el ejemplo 1A (1,6 ml, 2 molar)

Vehículo: vehículo empapado del ejemplo 14B, masa: aprox. 0,8 g

Hueso: tamaño: (44,4 x 13,2 x 10,9) mm

La cantidad restante de aproximadamente 0,8 g del vehículo empapado proveniente del ejemplo 14B se mezcla con 1,6 ml de partículas (2 molar de acuerdo con el ejemplo 1A) y se aplica sobre el hueso limpio de acuerdo con el ejemplo 14. El sensor se coloca de nuevo entre el hueso y el vehículo. Se vuelven a medir 3 intensidades de campo (3,0 kA/m, 3,5 kA/m, 4,0 kA/m).

10

ES 2 619 509 T3

La intensidad de campo es: 3,0 kA/m → 14 %	
0:00:00	Sensor1: 24,1 °C, CM↑, ventilador↑
7:00	Sensor1: 32,0 °C
10:00	Sensor1: 33,2 °C
12:02	Sensor1: 33,5 °C, CM↓
tras 4'	Sensor1: 30,8 °C

La intensidad de campo es: 3,5 kA/m → 17 %	
0:00:00	Sensor1: 30,7 °C; CM↑ (ventilador encendido)
1:00	Sensor1: 33,1 °C
5:30	Sensor1: 35,6 °C
8:00	Sensor1: 35,7 °C
10:00	Sensor1: 36,1 °C, CM↓
tras 1'	Sensor1: 33,3 °C
tras 2'	Sensor1: 32,2 °C
tras 3'	Sensor1: 31,8 °C

La intensidad de campo es: 4,0 kA/m → 20,05 %	
0:00:00	Sensor1: 31,6,8 °C, CM↑, ventilador↑
1:00	Sensor1: 34,7 °C
4:00	Sensor1: 37,0 °C
5:00	Sensor1: 37,4 °C
6:00	Sensor1: 37,7 °C
7:00	Sensor1: 37,6 °C
9:00	Sensor1: 37,9 °C
10:00	Sensor1: 38,2 °C, CM↓
tras 30"	Sensor1: 35,4 °C

ES 2 619 509 T3

Partícula: suspensión de nanopartículas de acuerdo con el ejemplo 1A (1,0 ml, 2 molar)

Vehículo: vehículo empapado del ejemplo 14B, tamaño: (10,0x10,0x2,0) mm

Hueso: tamaño: (44,4 x 13,2 x 10,9) mm

Para que el vehículo absorba las partículas (1,0 ml, 2 molar de acuerdo con el ejemplo 1A), el vehículo debe empaparse con la suspensión de partículas (15 minutos). En un embalaje se inyecta 1 ml de la suspensión de partículas al vehículo [m=0,00]; el cuboide absorbe el máximo y se coloca sobre el hueso.

5 La medición se lleva a cabo como se ha descrito en el ejemplo 14A.

La intensidad de campo es: 3,0 kA/m → 14 %	
0:00:00	Sensor1: 25,5 °C, CM↑, ventilador↑
6:30	Sensor1: 30,6 °C
8:00	Sensor1: 31,1 °C
9:00	Sensor1: 31,4 °C
10:00	Sensor1: 31,7 °C
11:00	Sensor1: 32,0 °C
12:00	Sensor1: 32,0 °C
12:30	Sensor1: 32,0 °C, CM↓
tras 1'30"	Sensor1: 29,8 °C, ventilador↓
tras 3'	Sensor1: 29,6 °C

La intensidad de campo es: 3,5 kA/m → 17 %	
0:00:00	Sensor1: 29,6 °C, CM↑, ventilador↑
1:00	Sensor1: 32,0 °C
5:00	Sensor1: 34,1 °C
10:00	Sensor1: 34,6 °C, CM↓
tras 1'	Sensor1: 31,8 °C

La intensidad de campo es: 4,0 kA/m → 20,05 %	
0:00:00	Sensor1: 30,5 °C, CM↑, ventilador↑
2:30	Sensor1: 35,5 °C
4:00	Sensor1: 36,2 °C
5:00	Sensor1: 36,6 °C
10:00	Sensor1: 36,8 °C, CM↓

Ejemplo 14E: Tampón Gelita

Partícula: suspensión de nanopartículas de acuerdo con el ejemplo 1A (1,0 ml, 2 molar)

Vehículo: Tampón Gelita, tamaño: (1x1x1) cm

Hueso: tamaño: (44,4 x 13,2 x 10,9) mm

5 Para que el vehículo absorba la suspensión de nanopartículas (1,0 ml, 2 molar de acuerdo con el ejemplo 1A), el vehículo debe empaparse con la suspensión de partículas (15 minutos). En un embalaje se inyecta 1 ml de la suspensión de partículas al vehículo de tampón Gelita, el cubo absorbe el máximo (tampón Gelita [m=0,00] con suspensión de nanopartículas: m=0,45 g) y se coloca sobre el hueso.

La intensidad de campo es: 3,0 kA/m → 14 %	
0:00:00	Sensor1: 29,1 °C, CM↑, ventilador↑
5:00	Sensor: 34,7 °C
7:00	Sensor1: 35,3 °C
10:00	Sensor1: 35,8 °C

La intensidad de campo es: 3,5 kA/m → 17 %	
0:00:00	Sensor1: 33,7 °C; CM↑, (ventilador encendido)
1:00	Sensor1: 35,2 °C
5:00	Sensor1: 36,7 °C
10:00	Sensor1: 37,1 °C, CM↑

ES 2 619 509 T3

La intensidad de campo es: 4,0 kA/m → 20,05 %	
0:00:00	Sensor1: 34,9 °C; CM↑, (ventilador encendido)
2:00	Sensor1: 37,8 °C
3:00	Sensor1: 38,3 °C
5:00	Sensor1: 38,8 °C
7:00	Sensor1: 39,0 °C
10:00	Sensor1: 39,2 °C, CM↓

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un producto médico sólido o tipo gel que puede calentarse en un campo magnético alterno para su uso en el tratamiento posterior de la zona operada en operaciones de cáncer, siendo el producto médico en forma de un tejido, una esponja o una película fisiológicamente aceptables y conteniendo el producto médico partículas magnéticas, las cuales generan calor cuando se excitan por un campo magnético alterno y de esta manera calientan el producto médico.
2. Producto médico para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 en el que
- i) las partículas están incorporadas o adheridas de forma inmóvil al producto médico; y/o
- en el que ii) las partículas permanecen de un modo duradero en el producto médico, no se liberan por difusión y solamente pueden liberarse mediante un proceso de degradación en el caso de productos médicos biodegradables;
- 10 y/o
- en el que iii) el producto médico se puede deformar y puede ajustarse a los contornos de superficie de un tejido u órgano o de la zona de cirugía después de la escisión quirúrgica del tumor.
3. Producto médico para su uso de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores en el que el producto médico es biodegradable.
- 15 4. Producto médico para su uso de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores en el que las partículas son micropartículas o nanopartículas, y/o en el que las partículas son paramagnéticas o superparamagnéticas.
5. Producto médico para su uso de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores en el que
- i) el producto médico está impregnado, recubierto o empapado con las partículas magnéticas, y/o
- ii) el producto médico se puede absorber biológicamente en el transcurso de entre 1 y 12 meses, y/o
- 20 iii) el producto médico es fisiológicamente aceptable y se descompone en componentes fisiológicamente aceptables, y/o
- iv) el producto médico es flexible y no está compuesto por metal o una aleación de metales y en el que el producto médico no está en forma de una solución acuosa de las partículas.
6. Producto médico para su uso de acuerdo con una de las reivindicaciones de la 3 a la 5 en el que el producto médico biodegradable libera las partículas magnéticas y/o las deposita en los tejidos tumorales o las células tumorales circundantes.
- 25 7. Producto médico para su uso de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores en el que las partículas magnéticas se encuentran contenidas en una concentración de 10 µg hasta 100 mg por cada cm² de superficie del producto médico, y/o en el que las partículas magnéticas se encuentran contenidas en una concentración de 100 µg hasta 2 g por cada g del producto médico.
- 30 8. Producto médico para su uso de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores en el que el producto médico es celulosa para uso médico, materiales para vendaje, apósitos para heridas, material de sutura quirúrgico, compresas, esponjas, tejidos para uso médico o preparaciones formadoras de película.
- 35 9. Producto médico para su uso de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores en el que el producto médico contiene además al menos una sustancia terapéuticamente activa seleccionada del grupo que comprende principios activos antiproliferativos, antimigratorios, antiangiogénicos, antitrombóticos, antiinflamatorios, antiflogísticos, citostáticos, citotóxicos, anticoagulantes, antibacterianos, antivíricos y/o antimicóticos, en particular en el que al menos una sustancia terapéutica se selecciona del grupo que comprende actinomicina D, aminoglutetimida, amsacrina, anastrozol, antagonistas de las bases purina y pirimidina, antraciclina, inhibidores de la aromataasa, asparaginasa, antiestrógenos, bexaroteno, bleomicina, buselerina, busulfán, derivados de la camptotecina, capecitabina, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, cladribina, ciclofosfamida, citarabina, citosinarabinósido, citostáticos alquilantes, dacarbazina, dactinomicina, daunorrubicina, docetaxel, doxorubicina, epirubicina, estramustina, etopósido, exemestano, fludarabina, fluorouracilo, antagonistas del ácido fólico, formestano, gemcitabina, glucocorticoides, goselerina, hormonas y antagonistas de hormonas, hicamtina, hidroxurea, idarrubicina, ifosfamida, imatinib, irinotecano, letrozol, leuprorelina, lomustina, melfalán, mercaptopurina, metotrexato, miltefosina, mitomicina, inhibidores de la mitosis, mitoxantrona, nimustina, oxaliplatino,
- 40 paclitaxel, pentostatina, procarbazona, tamoxifeno, temozolomida, tenipósido, testolactona, tiotepa, tioguanina, inhibidores de la topoisomerasa, topotecano, treosulfán, tretinoína, triptorelina, trofosfamida, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, antibióticos citostáticamente efectivos.
- 45

10. Producto médico para su uso de acuerdo con la reivindicación 9 en el que al menos un principio activo está unido a la partícula de forma adhesiva, iónica, covalente o a través de un enlazador.

11. Producto médico para su uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 9 o 10 en el que el desprendimiento del al menos un principio activo desde el vehículo se inicia a través de un campo magnético alterno.

5 12. Producto médico para su uso de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores en el que el producto médico está compuesto por los siguientes materiales: ácido poliacrílico, poliacrilato, polimetilmetacrilato, polibutilmetacrilato, poliisobutilmetacrilato, poliacrilamida, poliacrilonitrilo, poliamida, polieteramida, polietilenamina, poliimida, policarbonato, policarbouretano, polivinilcetona, polivinilhalogenuro, polivinilidenedhalogenuro, éter de polivinilo, compuestos aromáticos de polivinilo, éster de polivinilo, polivinilpirrolidona, polioximetileno, polietileno, polipropileno, politetrafluoroetileno, poliuretano, elastómero de poliolefina, poliisobutileno, gomas de EPDM, fluorosilicona, carboximetilquitosano, tereftalato de polietileno, polivalerato, carboximetilcelulosa, celulosa, rayón, triacetato de rayón, nitrato de celulosa, acetato de celulosa, hidroxietilcelulosa, butirato de celulosa, acetato-butirato de celulosa, copolímero de etilvinilacetato, polisulfona, polietersulfona, resinas de epóxido, resinas de ABS, gomas de EPDM, prepolímero de silicona, silicona, polisiloxano, halógeno de polivinilo, éter de celulosa, triacetato de celulosa, quitosano, derivados de quitosano, aceites polimerizables, polivalerolactonas, poli- ϵ -decalactona, polilactida, poliglicólido, copolímeros de polilactidas y poliglicólidos, poli- ϵ -caprolactona, ácido polihidroxitbutírico, polihidroxitbutirato, polihidroxitvalerato, polihidroxitbutirato-co-valerato, poli(1,4-dioxan-2,3-diona), poli(1,3-dioxan-2-ona), poli- para-dioxanona, polianhídrido, polianhídrido de ácido maleico, polihidroxitmetacrilato, policianoacrilato, dimetilacrilato de policaprolactona, poliácido β -maleico, butilacrilato de policaprolactona, polímeros de bloque múltiple elaborados a partir de oligocaprolactandiolo y oligodioxanondiolo, polímeros de bloque múltiple de polieteréster elaborados a partir de PEG y poli(tereftalato de butileno), polipivotolactona, trimetilcarbonato de ácido poliglicólico, policaprolactona-glicólido, poli(γ -etilglutamato), poli(DTH-iminocarbonato), poli(DTE-co-DT-carbonato), poli(bisfenol A-iminocarbonato), poliortoéster, trimetilcarbonato de ácido poliglicólico, politrimetilcarbonato, poliiminocarbonato, alcoholes polivinílicos, amidas de poliéster, poliésteres glicolizados, polifosfoésteres, polifosfazenos, poli[p-carboxifenoxi]-propano], ácido polihidroxitpentanoico, óxido de polietileno-óxido de propileno, poliuretanos blandos, poliuretanos con residuos de aminoácido en la estructura base, polieterésteres, óxido de polietileno, polialquenoxalatos, poliortoésteres, carrageninas, almidón, colágeno, polímeros basados en proteína, poliaminoácidos, poliaminoácidos sintéticos, zeína, zeína modificada, polihidroxitalcianoatos, ácido péptico, ácido actínico, fibrina, fibrina modificada, caseína, caseína modificada, carboximetilsulfato, albúmina, ácido hialurónico, sulfato de heparano, heparina, sulfato de condroitina, dextrano, ciclodextrina, copolímeros elaborados a partir de PEG y polipropilenglicol, goma arábiga, guar, u otras resinas de goma, gelatina, colágeno, colágeno-N-hidroxisuccinimida, lípidos, lipoides, aceites polimerizables y sus modificaciones, copolímeros y mezclas de las sustancias mencionadas.

35 13. Producto médico para su uso de acuerdo con una de la reivindicaciones anteriores en el que el cáncer, el tumor o la enfermedad proliferativa se selecciona del grupo compuesto por: adenocarcinomas, melanoma de la coroides, leucemia aguda, neurinoma acústico, carcinoma ampular, carcinoma anal, astrocitomas, carcinoma basocelular, cáncer de páncreas, tumor de tejido conectivo, cáncer de vejiga urinaria, carcinoma bronquial, carcinoma bronquial no microcítico, cáncer de mama, linfoma de Burkitt, carcinoma de cuerpo uterino, carcinoma CUP, cáncer de colon, cáncer de intestino delgado, tumores del intestino delgado, cáncer de ovario, carcinoma del endometrio, ependimoma, cánceres epiteliales, sarcoma de Ewing, tumores gastrointestinales, cáncer de vesícula biliar, carcinomas biliares, cáncer uterino, cáncer de cuello uterino, glioblastomas, tumores ginecológicos, tumores otorrinolaringológicos, neoplasias hematológicas, cáncer de uretra, cáncer de la piel, tumores de cerebro (gliomas), metástasis de cerebro, cáncer de testículos, tumor de la hipófisis, carcinoides, sarcoma de Kaposi, cáncer de laringe, tumor germinal, cáncer de tejido óseo, carcinoma colorrectal, tumores de cabeza-cuello (tumores en las áreas de cuello, nariz y oídos), carcinoma de colon, craneofaringiomas, cáncer del área de la boca y los labios, cáncer hepático, metástasis hepática, tumor del párpado, cáncer de pulmón, cáncer de glándula linfática (Hodgkin/no Hodgkin), linfomas, cáncer de estómago, melanoma maligno, neoplasia maligna, malignomas del tracto gastrointestinal, carcinoma mamario, cáncer rectal, meduloblastomas, melanoma, meningiomas, enfermedad de Hodgkin, micosis fungoides, cáncer de nariz, neurinoma, neuroblastoma, cáncer de riñón, carcinoma de células renales, linfomas tipo no Hodgkin, oligodendroglioma, carcinoma del esófago, carcinoma osteolítico y carcinoma osteoblástico, osteosarcoma, carcinoma de ovario, carcinoma pancreático, cáncer de pene, carcinomas de células escamosas de la cabeza y cuello, cáncer de próstata, cáncer faríngeo, carcinoma rectal, retinoblastoma, cáncer vaginal, carcinoma de la tiroides, enfermedad de Schneeberger, cáncer de esófago, espinalioma, linfoma de células T (micosis fungoides), timoma, carcinoma de las trompas de Falopio, tumores del ojo, cáncer de uretra, tumores urológicos, carcinoma urotelial, cáncer de la vulva, implicación mastoidea, tumores de tejido blando, sarcoma de tejido blando, tumor de Wilm, carcinoma de cérvix y

55 cáncer de lengua.

14. Producto médico para su uso de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores en el que el tratamiento posterior de la zona de operación sirve para impedir la aparición de recidivas.

15. Uso de un tejido, esponja o película sólidos o tipo gel que se pueden calentar mediante un campo magnético alterno para la elaboración de un producto médico para el tratamiento posterior de la zona operada en operaciones

de cáncer en el que en el producto médico contiene partículas magnéticas que producen calor por excitación a través de un campo magnético alterno y, con ello, calientan el producto médico.