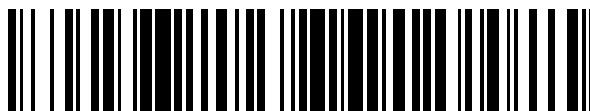


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 675 901**

51 Int. Cl.:

C01G 49/00 (2006.01)
C01G 49/08 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 49/00 (2006.01)
A61K 49/04 (2006.01)
C09C 1/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.11.2010 PCT/JP2010/070555**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **26.05.2011 WO11062217**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.11.2010 E 10831610 (0)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.05.2018 EP 2502882**

54 Título: **Proceso para la producción de un polvo de micropartículas de óxido de hierro magnético y una dispersión acuosa que contiene las partículas magnéticas**

30 Prioridad:

20.11.2009 JP 2009265469

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.07.2018

73 Titular/es:

**TODA KOGYO CORP. (100.0%)
 1-23, Kyobashi-cho, Minami-ku
 Hiroshima-shi, Hiroshima 732-0828, J**

72 Inventor/es:

**HAKATA, TOSHIYUKI y
 OKITA, TOMOKO**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 675 901 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

Proceso para la producción de un polvo de micropartículas de óxido de hierro magnético y una dispersión acuosa que contiene las partículas magnéticas

5

Campo técnico

La presente invención se refiere a un fármaco en bruto para fármacos que contienen partículas magnéticas que se usan en sistemas de administración de fármacos (en lo sucesivo denominado simplemente "SAF") como un método para administrar fármacos, diagnóstico por TC (tomografía computarizada), utilizado para rayos X o RM (sistema de diagnóstico por imagen por resonancia magnética) y varias terapias como la termoterapia. Más específicamente, la presente invención se refiere a un fármaco en bruto para fármacos que contienen partículas magnéticas que tiene como objetivo mejorar la directividad de la administración de los fármacos que contienen partículas magnéticas a tejidos y células lesionados, la sensibilidad al contraste en el diagnóstico por TC y la generación de calor en la termoterapia, etc.

10

15

Antecedentes de la técnica

En los últimos años se han realizado estudios exhaustivos sobre los fármacos que contienen partículas magnéticas en forma de un material compuesto que comprende partículas finas de óxido de hierro magnético como material magnético y una sustancia biocompatible como fosfolípidos, proteínas y polímeros solubles en agua (Documentos de patente 1 a 5, etc.).

20

25

30

Además, para preparar una solución acuosa monodispersa de las partículas finas de óxido de hierro magnético, se conoce un método para revestir una superficie de las partículas respectivas con un agente de tratamiento superficial tal como tensioactivos (Documento de patente 6); un método de revestimiento de una superficie de las partículas respectivas con un material inorgánico tal como Al y Si (Documento de patente 7); un método de revestimiento de una superficie de las partículas respectivas con un polímero metálico orgánico (Documento de patente 4); un método de preparación de la solución acuosa monodispersa sin usar ningún dispersante (Documento de patente 8), etc.; o similar.

35

Además, se ha descrito que para facilitar la unión entre las partículas de óxido de hierro magnético y las moléculas vitales, la superficie de las respectivas partículas de óxido de hierro magnético se recubre con una molécula modificadora de la superficie que tiene un grupo funcional tal como un grupo amino, un grupo carboxilo y un grupo sulfona (Documentos de patente 9 a 11).

40

En cualquiera de estas técnicas convencionales, después de preparar una solución acuosa de óxido de hierro, la solución acuosa se mezcla con los polímeros o polisacáridos respectivos. Por esta razón, las partículas magnéticas resultantes tienen un diámetro de partícula grande debido a la agregación de las mismas, o estas partículas magnéticas están simplemente unidas de forma débil a la molécula modificadora de la superficie de modo que tienden a disociarse fácilmente entre sí en la sangre y su estabilidad se deteriora tras la esterilización térmica y con el tiempo.

45

En particular, las partículas finas de óxido de hierro magnético difícilmente pueden dispersarse uniformemente en la sustancia biocompatible y quedar soportadas en la misma debido a la presencia de una agregación magnética excesiva entre las partículas de óxido de hierro. Por esta razón, las partículas de óxido de hierro magnético convencionales utilizadas para este propósito inevitablemente tienen un diámetro de partícula grande.

50

Además, existe una alta posibilidad de que las partículas de óxido de hierro magnético que tienen un diámetro de partícula grande permanezcan *in vivo* después de las terapias. Además, las partículas de óxido de hierro magnético que permanecen *in vivo* pueden provocar reacciones secundarias, como reacciones alérgicas. Por lo tanto, las partículas de óxido de hierro magnético convencionales no han logrado garantizar una seguridad suficiente con el uso de las mismas.

55

En consecuencia, existe una demanda creciente de desarrollo de un fármaco en bruto para fármacos que contienen partículas magnéticas que sea capaz de producir fármacos que contienen partículas magnéticas para el diagnóstico y terapias que pueda exhibir una excelente estabilidad y retentividad en la sangre y que además pueda formar una unión característica compatible con moléculas diana específicas con el objetivo de la destrucción del tumor, con una buena reproducibilidad.

60

Documentos previos**Documentos de patente**

65 Documento de patente 1: Solicitud de patente japonesa abierta a inspección pública (KOKAI) N.º 3-128331
Documento de patente 2: Solicitud de patente japonesa abierta a inspección pública (KOKAI) N.º 4-52202

Documento de patente 3: Solicitud de patente japonesa abierta a inspección pública (KOKAI) N.º 7-122410
 Documento de patente 4: Solicitud de patente japonesa abierta a inspección pública (TOKUHYO) N.º 8-500700
 Documento de patente 5: Solicitud de patente japonesa abierta a inspección pública (KOKAI) N.º 11-106391
 Documento de patente 6: Solicitud de patente japonesa abierta a inspección pública (KOKAI) N.º 1-4002
 Documento de patente 7: Solicitud de patente japonesa abierta a inspección pública (KOKAI) N.º 5-310429
 Documento de patente 8: Solicitud de patente japonesa abierta a inspección pública (KOKAI) N.º 2006-28032
 Documento de patente 9: Solicitud de patente japonesa abierta a inspección pública (KOKAI) N.º 2003-112925
 Documento de patente 10: Documento PCT WO 95/31220
 Documento de patente 11: Patente Japonesa N.º 4079996.

Sumario de la invención

Problemas a resolver por la invención

Como se ha descrito anteriormente, para producir fármacos que contienen material magnético que tenga propiedades uniformes con una buena reproducibilidad, se requiere esencialmente que la sustancia biocompatible y las partículas finas de óxido de hierro magnético se dispersen y mezclen uniformemente. Para este fin, también se requiere que las partículas finas de óxido de hierro magnético en el fármaco en bruto estén presentes en forma de una solución acuosa coloidal monodispersa que comprende las partículas finas de óxido de hierro magnético que tienen un diámetro de partícula fino y uniforme.

Además, para mantener una buena estabilidad en la sangre, se requiere que las partículas finas de óxido de hierro magnético tengan una buena estabilidad en la dispersión en un intervalo de pH neutro.

Además, se requiere que las partículas magnéticas estén provistas en una superficie de las mismas con un grupo funcional para formar un enlace fuerte con moléculas vitales tales como anticuerpos.

Además, se requiere que se proporcionen partículas finas de óxido de hierro magnético (partículas secas) que sean capaces de exhibir una alta resistencia a la oxidación y se vuelvan a dispersar con una concentración deseada en un momento deseado.

La presente invención se ha llevado a cabo con el objetivo de resolver los problemas convencionales anteriores. Un objeto técnico de la presente invención es proporcionar una solución acuosa coloidal dispersa que comprende partículas finas de óxido de hierro magnético que tienen un tamaño de partícula uniforme cuya superficie se modifica con un polímero que contiene grupos carboxilo, y las partículas finas de óxido de hierro magnético permiten preparar fácilmente la solución acuosa coloidal dispersa.

Medios para resolver los problemas

Es decir, según la presente invención, se proporciona un proceso para producir partículas finas de óxido de hierro magnético que tienen un diámetro medio de partícula primaria de 5 a 15 nm y un diámetro medio de partícula secundaria de 10 a 60 nm, estando una superficie de las respectivas partículas finas de óxido de hierro magnético revestidas con un polímero que contiene un grupo carboxilo, proceso que comprende las etapas de:

calentar una solución acuosa en la que se disuelve el polímero que contiene un grupo carboxilo a una temperatura de 90 a 100 °C en una atmósfera de nitrógeno;
 añadir una solución de una sal ferrosa (II) y una sal férrica (III) y una solución alcalina a la solución acuosa para que reaccionen entre sí a la misma temperatura;
 enfriar la solución resultante a temperatura ambiente y luego añadir etanol a la solución resultante para obtener un precipitado;
 eliminar un líquido sobrenadante de la solución y luego dispersar el precipitado en agua y someter la dispersión resultante a diálisis para obtener una dispersión acuosa que comprende las partículas finas de óxido de hierro magnético cuya superficie está revestida con el polímero que contiene un grupo carboxilo; y
 liofilizar la dispersión acuosa para obtener partículas finas de óxido de hierro magnético.

Preferiblemente, en el proceso de la invención, la solución de sal ferrosa (II) es una solución acuosa de sulfato ferroso o una solución acuosa de cloruro ferroso y la solución de sal férrica (III) es una solución acuosa de sulfato férrico o una solución acuosa de cloruro férrico.

Se prefiere adicionalmente que la solución alcalina sea una solución acuosa alcalina seleccionada de un amoníaco acuoso, una solución acuosa de hidróxido de metal alcalino y una solución acuosa de hidróxido de metal alcalinotérreo.

Se prefiere adicionalmente que la concentración del polímero que contiene un grupo carboxilo presente en la solución de reacción sea tal que una relación molar entre el polímero y el hierro total (Fe) en la solución de reacción

sea de 0,3 a 3,0.

También se prefiere que el polímero que contiene un grupo carboxilo se seleccione de ácidos poliacrílicos, ácidos polimetacrílicos y poliaminoácidos.

5 Se prefiere adicionalmente que el polímero que contiene grupos carboxi tenga un peso molecular de 1.500 a 10.000.

También se proporciona un proceso para producir una dispersión acuosa que contiene partículas magnéticas que comprende agua y partículas finas de óxido de hierro magnético dispersas en agua, cuyas partículas finas de óxido de hierro magnético tienen un diámetro medio de partícula primaria de 5 a 15 nm y un diámetro medio de partícula secundaria de 10 a 60 nm, estando una superficie de las respectivas partículas finas de óxido de hierro magnético revestidas con un polímero que contiene un grupo carboxilo, proceso que comprende las etapas de:

15 calentar una solución acuosa en la que se disuelve el polímero que contiene un grupo carboxilo a una temperatura de 90 a 100 °C en una atmósfera de nitrógeno;
añadir una solución de una sal ferrosa (II) y una sal férrica (III) y una solución alcalina a la solución acuosa para que reaccionen entre sí a la misma temperatura;
20 enfriar la solución resultante a temperatura ambiente y luego añadir etanol a la solución resultante para obtener un precipitado; y
eliminar un líquido sobrenadante de la solución y luego dispersar el precipitado en agua y someter la dispersión resultante a diálisis para obtener una dispersión acuosa que comprende las partículas finas de óxido de hierro magnético cuya superficie está revestida con el polímero que contiene un grupo carboxilo.

25 Preferiblemente, en dicho proceso para producir la dispersión acuosa que contiene partículas magnéticas, la relación molar entre un grupo carboxilo (COOH) y el hierro total (Fe) (COOH/Fe) después de la reacción es de 0,3 a 3.

30 Se prefiere adicionalmente en dicho proceso para producir una dispersión acuosa que contiene partículas magnéticas que la dispersión acuosa tenga un potencial zeta de no más de -20 mV cuando el valor de pH de la dispersión acuosa se encuentra dentro del intervalo de 6 a 8.

35 Se prefiere adicionalmente en dicho proceso para producir una dispersión acuosa que contiene partículas magnéticas que el polímero que contiene un grupo carboxilo sea un ácido poliacrílico que tenga un peso molecular de 1.500 a 10.000.

También se proporciona un proceso que comprende producir partículas finas de óxido de hierro magnético de acuerdo con la invención y que comprende además combinar las partículas finas de óxido de hierro magnético con fosfolípidos, polisacáridos, proteínas o dextrinas para formar un material compuesto de las mismas.

40 **Efecto de la invención**

Las partículas finas de óxido de hierro magnético producidas de acuerdo con la presente invención se pueden dispersar fácilmente en agua para formar un coloide disperso de las partículas finas de óxido de hierro magnético.

45 La dispersión acuosa que contiene partículas magnéticas producida según la presente invención está en forma de una solución acuosa coloidal dispersa que comprende partículas finas de óxido de hierro magnético finamente divididas, y además la superficie de las partículas finas de óxido de hierro magnético respectivas está revestida con un polímero que contiene un grupo carboxilo. Por lo tanto, es posible producir fácilmente fármacos que comprenden un material compuesto formado por la dispersión uniforme de las partículas finas de óxido de hierro magnético en una sustancia biocompatible. Además, dado que el fármaco en bruto no comprende un medio líquido tal como un agente tensioactivo, se produce una influencia menos adversa sobre la seguridad en organismos vivos.

50 Además, cuando las partículas magnéticas finamente divididas se forman en un estado agregado de las mismas en una etapa de granulación farmacéutica del fármaco, las partículas granuladas obtenidas se proveen de una función como material ferromagnético.

55 Además, las partículas magnéticas están en forma de partículas ultrafinas y, por lo tanto, pueden excretarse fácilmente de organismos vivos después de la dosificación de las mismas

60 **Mejor modo de llevar a cabo la invención**

La construcción de la presente invención se describe en detalle a continuación.

65 Las partículas primarias de las partículas finas de óxido de hierro magnético producidas de acuerdo con la presente invención tienen un diámetro de partícula medio de 5 nm a 15 nm. Cuando el diámetro medio de partícula de las partículas primarias de las partículas finas de óxido de hierro magnético es inferior a 5 nm, las partículas resultantes

5 tienden a ser no cristalinas o amorfas. Cuando el diámetro medio de partícula de las partículas primarias de las partículas finas de óxido de hierro magnético es superior a 15 nm, las partículas resultantes tienden a tener una fuerza coercitiva excesivamente grande y sufren una agregación magnética excesiva, de modo que las partículas secundarias de las mismas tienen un diámetro de partícula de no menos de 200 nm. El diámetro medio de partícula de las partículas primarias de las partículas finas de óxido de hierro magnético es preferiblemente de 5 a 12 nm y más preferiblemente no más de 10 nm ya que las partículas pueden exhibir una baja fuerza coercitiva adecuada.

10 Las partículas secundarias de las partículas finas de óxido de hierro magnético producidas de acuerdo con la presente invención tienen un diámetro medio de partícula de 10 nm a 60 nm. Cuando el diámetro medio de partícula de las partículas secundarias de las partículas finas de óxido de hierro magnético es inferior a 10 nm, las partículas resultantes tienden a deteriorarse durante la generación de calor por un campo magnético alterno cuando se usan en la termoterapia para el tratamiento del cáncer. Por otra parte, cuando el diámetro medio de partícula de las partículas secundarias de las partículas finas de óxido de hierro magnético es mayor que 60 nm, tiende a surgir un problema y es que las partículas resultantes apenas se excretan de organismos vivos después de la administración de las mismas. El diámetro medio de partícula de las partículas secundarias de las partículas finas de óxido de hierro magnético es preferiblemente de 10 nm a 30 nm.

20 Las partículas finas de óxido de hierro magnético producidas de acuerdo con la presente invención están en forma de un material ferromagnético de tipo espinela representado por la fórmula molecular: $MO \cdot Fe_2O_3$ en la que M es un metal divalente. Cuando M en la fórmula anterior es Fe, las partículas finas de óxido de hierro magnético tienen una fórmula molecular de $xFeO \cdot Fe_2O_3$ en la que x representa un contenido del hierro divalente. Cuando x es 1 ($x = 1$), la fórmula molecular es $FeO \cdot Fe_2O_3$, es decir, las partículas magnéticas son magnetita, mientras que cuando x es 0 ($x = 0$), la fórmula molecular es $\gamma-Fe_2O_3$, es decir, las partículas magnéticas son maghemita. Cuando x es un número intermedio entre 0 y 1 ($x = 0$ a 1), el óxido de hierro tipo espinela es óxido de hierro magnético. Estas partículas de óxido de hierro superparamagnético se usan adecuadamente en la presente invención.

30 En las partículas finas de óxido de hierro magnético producidas de acuerdo con la presente invención que están representadas por la fórmula molecular de $MO \cdot Fe_2O_3$ en la que M es un metal divalente, como el metal divalente M, también se puede seleccionar el Mg además del Fe. Esto se debe a que el Mg tiene biocompatibilidad. Además, los otros metales divalentes también pueden usarse selectivamente de acuerdo con las aplicaciones de las partículas magnéticas.

35 Las partículas finas de óxido de hierro magnético producidas de acuerdo con la presente invención están preferiblemente en forma de un material superparamagnético, y preferiblemente tienen una fuerza coercitiva de 0 a 6,0 kA/m. Cuando la fuerza coercitiva de las partículas finas de óxido de hierro magnético es más de 6,0 kA/m, las partículas tienden a generar magnetización residual y, por lo tanto, tienden a agregarse magnéticamente entre sí. La fuerza coercitiva de las partículas finas de óxido de hierro magnético es más preferiblemente de 0,05 a 4,0 kA/m. Las partículas finas de óxido de hierro magnético de acuerdo con la presente invención tienen una magnetización de saturación (σ_s) de 5 a 90 Am²/kg. Cuando la magnetización de saturación (σ_s) de las partículas finas de óxido de hierro magnético es inferior a 5 Am²/kg, las partículas tienden a tener propiedades magnéticas deficientes. Sin embargo, puede ser difícil obtener partículas de óxido de hierro de tipo espinela que tengan un valor de magnetización superior a 90 Am²/kg. La magnetización de saturación (σ_s) de las partículas finas de óxido de hierro magnético es preferiblemente de 10 a 85 Am²/kg.

45 Los ejemplos del polímero que contiene un grupo carboxilo usado en la presente invención incluyen muchos tipos de polímeros tales como ácidos poliacrílicos, ácidos polimetacrílicos y poliaminoácidos. Entre estos polímeros, se prefieren los ácidos poliacrílicos que tienen en cuenta el tamaño de partícula y la distribución del tamaño de las partículas de las partículas finas de óxido de hierro magnético resultantes.

50 El polímero que contiene grupos carboxilo tiene preferiblemente un peso molecular de 1.500 a 10.000. Cuando el peso molecular del polímero que contiene grupos carboxilo es menor de 1.500, las partículas magnéticas resultantes tienden a tener un diámetro de partícula primaria excesivamente grande. Por otro lado, cuando el peso molecular del polímero que contiene un grupo carboxilo es más de 10.000, las partículas magnéticas tienden a agregarse juntas, de modo que las partículas secundarias de las mismas tienden a tener un diámetro de partícula grande.

55 La dispersión acuosa que contiene partículas magnéticas producida según la presente invención tiene un potencial zeta de no más de -20 mV cuando el valor de pH de la dispersión acuosa se encuentra en el intervalo de 6 a 8. Teniendo en cuenta la biocompatibilidad, cuando el potencial zeta de la dispersión acuosa, medido cuando el valor de pH del mismo se encuentra dentro del intervalo de 6 a 8, es mayor que -20 mV, las partículas resultantes tienden a tener problemas tales como una estabilidad deficiente con el tiempo.

60 El punto isoeléctrico de la dispersión acuosa que contiene partículas magnéticas de acuerdo con la presente invención es preferiblemente de 2,0 a 3,0.

65 La concentración de las partículas finas de óxido de hierro magnético en la dispersión acuosa que contiene partículas magnéticas producida de acuerdo con la presente invención es preferiblemente de 5 a 50 mg/ml. Cuando

la concentración de las partículas finas de óxido de hierro magnético en la dispersión acuosa es superior a 50 mg/ml, dado que la fuerza de van der Waals que actúa entre las partículas tiende a ser demasiado grande, las partículas tienden a agregarse fácilmente entre sí, lo que es indeseable. Cuando la concentración de las partículas finas de óxido de hierro magnético en la dispersión acuosa es inferior a 5 mg/ml, una dispersión acuosa fina de este tipo tiende a ser poco práctica. La concentración de las partículas finas de óxido de hierro magnético en la dispersión acuosa que contiene partículas magnéticas es más preferiblemente de 10 a 40 mg/ml.

Las partículas finas de óxido de hierro magnético producidas según la presente invención pueden estar en forma de un material compuesto que comprende, además de las partículas magnéticas, fosfolípidos, polisacáridos, proteínas o dextrinas.

A continuación, se describe el proceso para producir la dispersión acuosa que contiene partículas magnéticas según la presente invención.

De acuerdo con la presente invención, las partículas finas de óxido de hierro magnético se pueden sintetizar mediante una reacción en solución acuosa (también denominada método en húmedo) usando una solución acuosa de sal de hierro y una solución acuosa alcalina.

En general, la reacción en solución acuosa se puede llevar a cabo frecuentemente mediante un método de coprecipitación y un método de reacción de oxidación.

El método de coprecipitación es la reacción en la que cuando se añade una solución acuosa alcalina a una solución acuosa mixta que comprende 1 mol de una solución acuosa de sal ferrosa (Fe(II)) y 2 moles de una solución acuosa de sal férrica (Fe(III)) mientras se agita, el Fe(II) y el 2Fe(III) se someten a una reacción de coprecipitación entre ellos para producir partículas de magnetita que están en forma de óxido de hierro magnético de tipo espinela negra. En esta reacción, por ejemplo, si se añade Mg como el metal divalente distinto de Fe, se producen partículas finas de óxido de hierro magnético de tipo espinela que contiene Mg. Además, el tamaño de las partículas producidas por la reacción anterior puede controlarse variando las condiciones de reacción tales como las concentraciones de las sales de hierro y la temperatura de mezclado. Por lo tanto, usando una combinación adecuada de estas condiciones de reacción, es posible producir partículas finas de óxido de hierro magnético que tienen un tamaño de partícula deseado.

Aunque se añada una solución acuosa de ácido poliacrílico y reaccione durante el transcurso de la reacción anterior, no es posible preparar la dispersión acuosa que contiene partículas magnéticas que comprende las partículas finas de óxido de hierro magnético que tienen una distribución del tamaño de las partículas como se pretende mediante la presente invención.

Por otro lado, el método de reacción de oxidación es la reacción en la que se añade una solución acuosa alcalina a una solución acuosa de sales ferrosas para producir un coloide de hidróxido ferroso, y después un gas que contiene oxígeno, como aire que pasa a través de la solución acuosa que contiene el coloide de hidróxido ferroso mientras se calienta y se agita para someter el coloide de hidróxido ferroso a la reacción de oxidación, produciendo de esta manera partículas de magnetita como óxido de hierro magnético negro. De forma similar al método de coprecipitación anterior, si se añade el metal divalente distinto de Fe, se obtienen partículas de óxido de hierro espinela que comprenden el metal añadido. Además, usando una combinación adecuada de estas condiciones de reacción y controlando adecuadamente las condiciones de reacción, es posible producir partículas finas de óxido de hierro magnético deseadas.

Sin embargo, en el caso en el que la reacción de oxidación de la sal ferrosa anterior se lleva a cabo en presencia de un ácido poliacrílico, incluso cuando se añade una solución acuosa de ácido poliacrílico y reacciona en el transcurso de la reacción anterior, no es posible preparar la dispersión acuosa que contiene partículas magnéticas que comprende las partículas finas de óxido de hierro magnético que tiene una distribución del tamaño de las partículas como se pretende mediante la presente invención. Además, la reacción de oxidación tiende a proceder de manera excesiva en el transcurso del tratamiento de purificación, de modo que el color de las partículas resultantes no es negro como el color de la magnetita, sino que tiende a teñirse de amarillo a marrón.

En consecuencia, como resultado del exhaustivo estudio de los presentes inventores para resolver los problemas anteriores, se han encontrado las siguientes condiciones de reacción.

Es decir, una solución acuosa en la que se disuelve el polímero que contiene un grupo carboxilo tal como un ácido poliacrílico se calienta a una temperatura predeterminada, y a continuación se añade rápidamente a la solución anterior una solución acuosa mixta que comprende la sal ferrosa y la sal férrica y una solución acuosa alcalina tal como la solución acuosa de amoníaco para que reaccionen entre sí. Cuando las partículas finas de óxido de hierro magnético se producen a través de la reacción anterior, se considera que la capa de ácido poliacrílico se forma inmediatamente sobre la superficie de las partículas de magnetita respectivas producidas por la reacción, de modo que se puede evitar la agregación entre las partículas.

Los ejemplos de la solución acuosa de sal ferrosa usada en la presente invención incluyen una solución acuosa de sulfato ferroso, una solución acuosa de cloruro ferroso y similares. Los ejemplos de la solución acuosa de sal férrica usada en la presente invención incluyen una solución acuosa de sulfato férrico, una solución acuosa de cloruro férrico y similares.

Los ejemplos de la solución acuosa alcalina usada en la presente invención incluyen una solución acuosa de amoníaco, soluciones acuosas de hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, y soluciones acuosas de hidróxidos de metal alcalinotérreo tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de calcio. Entre estas soluciones acuosas alcalinas, se usa preferiblemente el amoníaco acuoso.

En la presente invención, la solución acuosa alcalina se puede añadir en una cantidad equivalente basada en el hierro ferroso y el hierro férrico.

En la presente invención, es importante que tras la reacción de las partículas finas de óxido de hierro magnético, el polímero que contiene un grupo carboxilo tal como un ácido poliacrílico se disuelva previamente en la solución de reacción. Cuando el polímero que contiene un grupo carboxilo se permite que esté presente previamente en la solución de reacción, la superficie de las partículas de magnetita respectivas producidas por la reacción se revisten inmediatamente con el ácido poliacrílico, de modo que se puede evitar la agregación entre las partículas.

La concentración del polímero que contiene un grupo carboxilo que está presente en la solución de reacción puede ajustarse de manera que la relación molar entre el polímero y el hierro total (Fe) en la solución de reacción sea de 0,3 a 3,0. Cuando la concentración del polímero es menor que 0,3, la concentración del polímero tiende a ser demasiado diluida, de modo que las partículas finas de óxido de hierro magnético pueden no revestirse con el polímero hasta tal punto que se puede evitar la agregación entre las partículas. Cuando la concentración del polímero es más de 3,0, el efecto de la adición del polímero tiende a saturarse, y el uso de tal concentración alta del polímero es, por lo tanto, insignificante. La concentración del polímero que contiene un grupo carboxilo es preferiblemente de 0,8 a 2,5 en términos de una relación molar respecto al Fe total. Cuando la concentración del polímero que contiene un grupo carboxilo se ajusta al intervalo específico anterior, es posible controlar un potencial zeta de la dispersión acuosa a no más de -20 mV.

La temperatura de reacción utilizada en la presente invención está preferiblemente en el intervalo de 90 a 100 °C. Cuando la temperatura de reacción es inferior a 90 °C, la goetita tiende a incluirse en las partículas resultantes. Incluso cuando la temperatura de reacción es superior a 100 °C, se pueden producir partículas de magnetita, pero una temperatura de reacción tan alta tiende a necesitar el uso de un aparato especial tal como un autoclave, lo que da como resultado un proceso industrialmente desventajoso.

En la presente invención, la dispersión acuosa que contiene partículas magnéticas se lava con agua de la siguiente manera. Es decir, la solución obtenida después de la reacción se enfría a temperatura ambiente y luego se transfiere a un vaso de precipitados, etc., y se añade una cantidad casi igual de etanol a la solución de reacción mientras se agita hasta producir un precipitado. Después de eliminar un líquido sobrenadante de la solución de reacción, se añade agua de intercambio iónico al precipitado para dispersar el precipitado en el mismo. Se añade nuevamente etanol a la dispersión resultante, y luego la dispersión se somete a separación centrífuga para eliminar un líquido sobrenadante de la misma. El procedimiento anterior se repite, y el precipitado finalmente obtenido se dispersa en agua de intercambio iónico. Si es necesario, la dispersión acuosa resultante se concentra usando un evaporador.

A continuación, la dispersión acuosa se somete a diálisis utilizando una membrana de diálisis para eliminar de ella las sales solubles en agua. Después de concentrar la dispersión usando un evaporador, se recupera un líquido sobrenadante usando un separador centrífugo para eliminar las partículas agregadas restantes de la misma.

A continuación, la dispersión acuosa que contiene partículas magnéticas se recupera cuando el líquido sobrenadante se deja reposar en un refrigerador mantenido a una temperatura de -20 °C o inferior durante 5 horas o más y el producto así congelado se liofiliza a presión reducida para obtener partículas finas de óxido de hierro magnético según la presente invención.

La dispersión acuosa que contiene partículas magnéticas anterior se diluye adicionalmente para controlar una concentración de las mismas de 5 a 50 mg/ml, obteniendo así una dispersión acuosa que contiene partículas magnéticas en la que las partículas finas de óxido de hierro magnético se dispersan en agua de intercambio iónico.

Además, las partículas finas de óxido de hierro magnético así obtenidas también pueden combinarse con fosfolípidos, polisacáridos, proteínas o dextrinas para formar un material compuesto de los mismos. El material compuesto así obtenido se puede usar en diversas aplicaciones. Por ejemplo, el material compuesto se puede usar en SAF como un método para administrar fármacos, diagnóstico de CT utilizado para rayos X o RM (sistema de diagnóstico por imagen por resonancia magnética) y varias terapias como la termoterapia.

<Función>

Como resultado del estudio exhaustivo de los presentes inventores, se ha encontrado que la dispersión acuosa que contiene partículas magnéticas que comprende partículas finas de óxido de hierro superparamagnético cuya superficie está revestida con el polímero que contiene grupos carboxilo se puede dispersar de forma estable en las condiciones específicas descritas en la presente memoria.

Un material capaz de exhibir superparamagnetismo es un material ferromagnético que no tiene fuerza coercitiva (fuerza coercitiva cero). Es decir, las partículas ferromagnéticas grandes que tienen incluso una estructura de dominio único sufrirán la aparición de magnetización residual después de aplicar un campo magnético externo para magnetizar las partículas y luego liberar el campo magnético de las mismas. Sin embargo, cuando el diámetro de partícula de las partículas ferromagnéticas se reduce hasta partículas ultrafinas, la fuerza coercitiva de las mismas se reduce y finalmente llega a cero. Como resultado, aunque las partículas se magnetizan cuando se aplica un campo magnético externo a las mismas, no se genera ninguna magnetización residual después de liberar el campo magnético de las mismas. Este fenómeno es causado por el efecto de agitación térmica, y las partículas finas ferromagnéticas que tienen tal efecto se llaman partículas superparamagnéticas.

La dispersión acuosa que contiene partículas magnéticas producida de acuerdo con la presente invención está libre de agregación entre ellas incluso cuando se aproxima a un imán permanente que tiene un flujo magnético superficial de 10 mT (100 gauss), y está presente en forma de solución acuosa coloidal monodispersa que se puede mantener de forma estable durante un largo período de tiempo. Parece que tal fenómeno es contradictorio al hecho de que las partículas finas de óxido de hierro magnético están en forma de un material ferromagnético que tiene una magnetización de saturación de hasta 50 a 90 Am²/kg. Sin embargo, la magnetización de saturación representa el valor de magnetización no por una partícula, sino por unidad de peso tal como se mide con respecto a las partículas finas de óxido de hierro magnético en forma de un polvo. Por lo tanto, el número total de partículas por unidad de peso se incrementa a medida que las partículas se vuelven más finas, de modo que el valor de magnetización por una partícula se vuelve más pequeño.

Además, la razón por la cual las partículas finas de óxido de hierro magnético se usan como partículas magnéticas es que el óxido de hierro tiene una buena biocompatibilidad, y las partículas más finas pueden excretarse más fácilmente de los organismos vivos

Ejemplos

A continuación, la presente invención se describe con más detalle mediante los siguientes ejemplos. Sin embargo, estos ejemplos son solo ilustrativos y no pretenden limitar la invención a los mismos. A continuación, se explican los métodos de evaluación utilizados en los siguientes ejemplos, etc.

Por otra parte, el análisis estructural del producto obtenido se llevó a cabo utilizando un difractómetro de rayos X.

La distribución del tamaño de las partículas se determinó utilizando un microscopio electrónico de transmisión (TEM). Además, el diámetro medio de partícula de las partículas primarias se determinó mediante análisis usando un digitalizador.

El diámetro medio de partícula de las partículas secundarias se midió mediante un método de dispersión dinámica de la luz utilizando un dispositivo de medición de distribución de las partículas "FPA-1000" fabricado por Otsuka Electronics Co., Ltd.

El área de superficie específica se midió por el método BET.

Las propiedades magnéticas de las partículas se midieron usando un magnetómetro del tipo de muestra vibrante "VSM" aplicando un campo magnético de 796 kA/m (10 kOe) al mismo.

El potencial zeta y el punto isoeléctrico se midieron usando "ELS-6000" fabricado por Otsuka Electronics Co., Ltd.

Ejemplo 1: (no según la invención)

Se usó un recipiente de reacción de 1.000 ml equipado con un agitador y un calentador. Además, los materiales de sal de hierro en bruto y el hidróxido de sodio usados en el mismo eran reactivos garantizados, y se usó agua de intercambio iónico como agua.

(1) Etapa de síntesis de las partículas finas de óxido de hierro magnético:

El recipiente de reacción se cargó con 7,83 g de ácido poliacrílico que tiene un peso molecular de 5.000 y 713,2 ml de agua de intercambio iónico, insuflando un gas nitrógeno en el recipiente de reacción, el contenido del recipiente de reacción se calentó como tal hasta 95 °C. A continuación, se cargaron 10 ml de una solución acuosa de sulfato

ferroso 1,6 mmol/l y 10 ml de una solución acuosa de cloruro férrico 3,2 mmol/l en el recipiente de reacción (proporción COOH/Fe:2,27) y otros 59,4 ml de amoníaco acuoso 14,8 mmol/l se añadieron al recipiente de reacción. El contenido del recipiente de reacción se hizo reaccionar entre sí durante 2 horas mientras se agitaba. La solución acuosa resultante se enfrió a 65 °C. La solución de reacción obtenida se concentró usando un evaporador para reducir su volumen a aproximadamente 100 ml. La solución de reacción concentrada se enfrió a temperatura ambiente y luego se transfirió a un vaso de precipitados, y se añadió etanol en una cantidad casi igual a la misma mientras se agitaba con un agitador hasta producir un precipitado. Después de eliminar un líquido sobrenadante de la solución de reacción, se añadió agua de intercambio iónico al precipitado restante de manera que la cantidad total de la mezcla resultante fue de aproximadamente 100 g, y la mezcla se dispersó agitando. A continuación, se volvió a añadir etanol en una cantidad igual a la dispersión, y la dispersión resultante se trató usando un separador centrífugo a 1000 rpm durante 10 minutos. Después de eliminar un líquido sobrenadante de la solución de reacción obtenida, se repitió de nuevo el procedimiento anterior, y el precipitado finalmente obtenido se dispersó en agua de intercambio iónico. Además, la dispersión resultante se concentró usando un evaporador para reducir su peso a aproximadamente 40 g.

Se tomaron muestras de una parte de la solución acuosa coloidal así obtenida y se sometieron a lavado con agua y filtración para obtener una pasta. La pasta así obtenida se liofilizó para obtener partículas. Como resultado del análisis de las partículas así obtenidas, se confirmó que las partículas tenían una superficie específica BET de 230 m²/g, un diámetro medio de partícula primaria de 5 nm medido por TEM, y un diámetro medio de partícula secundaria de 17,3 nm medido por un método de dispersión dinámica de la luz. Además, se confirmó que las partículas obtenidas eran partículas finas de óxido de hierro magnético que tenían propiedades magnéticas que incluían una magnetización de saturación (σ_s) de 13 Am²/kg y una fuerza coercitiva (Hc) de 0,35 kA/m.

(2) Etapa de purificación de las partículas dispersas:

Las partículas se purificaron usando una membrana de diálisis. El dializado resultante se concentró usando un evaporador para reducir su volumen a 200 ml, y la solución concentrada se sometió a separación centrífuga a 12.000 G durante 30 minutos para recuperar un líquido sobrenadante de la misma. En el procedimiento anterior, se eliminaron las partículas agregadas. Por lo tanto, la solución acuosa de coloide negro se purificó.

Como resultado, se confirmó que la concentración de la dispersión acuosa que contiene partículas magnéticas así obtenida era de 10 mg/ml, y el valor de pH de la dispersión acuosa que contiene partículas magnéticas era de 6,5. Además, se confirmó que el potencial zeta de la dispersión acuosa era -34 mV medido a un pH de 7,0, y el punto isoeléctrico de la misma era 2,5.

Ejemplo 2: (no según la invención)

La reacción se llevó a cabo de la misma manera que la definida en el Ejemplo 1 excepto por el uso de un ácido poliacrílico que tiene un peso molecular de 1.800, obteniendo de ese modo una solución coloidal. Como resultado de analizar las partículas resultantes de la misma manera que se define en el Ejemplo 1, se confirmó que las partículas tenían una superficie específica BET de 165 m²/g, un diámetro medio de partícula primaria de 7 nm medido por TEM, y un diámetro medio de partícula secundaria de 56 nm medido mediante un método de dispersión dinámica de la luz. Además, se confirmó que las partículas obtenidas eran partículas finas de óxido de hierro magnético que tenían propiedades magnéticas que incluían una magnetización de saturación (σ_s) de 32 Am²/kg y una fuerza coercitiva (Hc) de 0,65 kA/m.

A continuación, las partículas dispersas se sometieron a la etapa de purificación de la misma manera que se define en el Ejemplo 1, obteniendo de este modo una dispersión acuosa que contiene partículas magnéticas.

Como resultado, se confirmó que la concentración de la dispersión acuosa que contiene partículas magnéticas así obtenida era de 10 mg/ml, y el valor de pH de la dispersión acuosa que contiene partículas magnéticas era de 6,5. Además, se confirmó que el potencial zeta de la dispersión acuosa era -31 mV medido a un pH de 7,0, y el punto isoeléctrico de la misma era 2,6.

Ejemplo comparativo 1:

Se cargó un matraz de 1.000 ml con una solución acuosa previamente preparada mezclando 60 g de una solución acuosa de NaOH 13,9 g/l con 530 g de agua de intercambio iónico y después calentando la mezcla resultante a 80 °C. A continuación, se mezclaron 108,4 g de una solución acuosa de cloruro ferroso 0,8 mmol/l y 80 g de una solución acuosa de cloruro férrico 2,5 mmol/l y se añadieron a la solución acuosa previamente cargada en el matraz. A continuación, el matraz se cargó con 60 g de una solución acuosa en la que se disolvieron 12,1 g de un ácido poliacrílico que tenía un peso molecular de 5.000 y los contenidos del matraz se hicieron reaccionar entre sí a la misma temperatura durante 1 hora. Después, se añadió agua de intercambio iónico al matraz y se eliminó un líquido sobrenadante por decantación de la solución de reacción. Este procedimiento se repitió para eliminar las sales solubilizadas en agua de la dispersión.

Se extrajo una muestra de una parte de la dispersión que contiene partículas magnéticas así obtenida y se sometió a lavado con agua y filtración para obtener una pasta. La pasta así obtenida se liofilizó para obtener partículas. Como resultado del análisis de las partículas así obtenidas, se confirmó que las partículas tenían una superficie específica BET de 176 m²/g, un diámetro medio de partícula primaria de 8 nm medido por TEM, y un diámetro medio de partícula secundaria de 120 nm medido por un método de dispersión dinámica de la luz. Por lo tanto, las partículas obtenidas estaban aparentemente en forma de partículas agregadas. Además, se confirmó que las partículas obtenidas tenían propiedades magnéticas, incluida una magnetización de saturación (σ_s) de 26,3 Am²/kg y una fuerza coercitiva (Hc) de 0,92 kA/m.

A continuación, las partículas dispersas se sometieron a la etapa de purificación de la misma manera que se define en el Ejemplo 1, obteniendo de este modo una dispersión acuosa que contiene partículas magnéticas.

Como resultado, se confirmó que la concentración de la dispersión acuosa que contiene partículas magnéticas así obtenida era de 10 mg/ml, y el valor de pH de la dispersión acuosa que contiene partículas magnéticas era de 7,3. Además, se confirmó que el potencial zeta de la dispersión acuosa era -12 mV medido a un pH de 7,0, y el punto isoeléctrico del mismo era 5,2.

Ejemplo comparativo 2:

Se cargó un matraz de 300 ml con 50 ml de una solución acuosa de cloruro ferroso 0,1 mol/l y a continuación con 0,09 g de un ácido poliacrílico que tenía un peso molecular de 1.800. A continuación, se añadieron 11 ml de una solución acuosa de KOH 0,7 mol/l al matraz para producir un precipitado de hidróxido de hierro. A continuación, se añadieron 50 ml de una solución acuosa que comprendía 0,035 ml de peróxido de hidrógeno al matraz a una velocidad de 33 ml/h. Los contenidos del matraz se hicieron reaccionar entre sí durante 2 horas, y luego se añadió agua de intercambio iónico para someter la dispersión resultante a decantación. La decantación anterior se repitió para eliminar de la misma las sales solubilizadas en agua.

Se extrajo una muestra de una parte de la dispersión que contiene partículas magnéticas así obtenida y se sometió a lavado con agua y filtración para obtener una pasta. La pasta así obtenida se liofilizó para obtener partículas. Como resultado del análisis de las partículas así obtenidas, se confirmó que las partículas tenían una superficie específica BET de 176 m²/g. Por otro lado, como resultado de la medición de las partículas usando TEM, se confirmó que las partículas estaban en forma de una mezcla de partículas esféricas y muchas partículas aciculares tenían un diámetro medio de partícula primaria de 10 a 50 nm y un diámetro medio de partícula secundaria de 120 nm medido por un método de dispersión dinámica de la luz. Por lo tanto, las partículas obtenidas estaban aparentemente en forma de partículas agregadas. Además, se confirmó que las partículas obtenidas tenían propiedades magnéticas, incluida una magnetización de saturación (σ_s) de 26,3 Am²/kg y una fuerza coercitiva (Hc) de 0,92 kA/m.

A continuación, las partículas dispersas se sometieron a la etapa de purificación de la misma manera que se define en el Ejemplo 1, obteniendo de este modo una dispersión acuosa que contiene partículas magnéticas.

Como resultado, se confirmó que la concentración de la dispersión acuosa que contiene partículas magnéticas así obtenida era de 10 mg/ml, y el valor de pH de la dispersión acuosa que contiene partículas magnéticas era de 6,1. Además, se confirmó que el potencial zeta de la dispersión acuosa era 3 mV medido a un pH de 7,0, y el punto isoeléctrico del mismo era 6,2.

Aplicabilidad industrial

La dispersión acuosa que contiene partículas magnéticas de acuerdo con la presente invención comprende partículas finas magnéticas cuya superficie está modificada con un polímero que contiene un grupo carboxilo. Por lo tanto, es posible producir fácilmente un fármaco en forma de un material compuesto preparado mediante la dispersión uniforme de las partículas finas magnéticas en una sustancia biocompatible. Además, dado que el potencial zeta de la dispersión acuosa no es más de -20 mV cuando el valor de pH de la dispersión acuosa se encuentra en un intervalo neutro de 6 a 8, las partículas magnéticas apenas sufren agregación entre ellas incluso dentro de organismos vivos y puede exhibir una alta estabilidad con el tiempo. Además, dado que el diámetro de partícula primaria y el diámetro de partícula secundaria de las partículas finas magnéticas son muy pequeños, se evita que las partículas finalmente obtenidas aumenten excesivamente de diámetro aunque la superficie de las partículas respectivas se modifique con anticuerpo, etc. Por lo tanto, las partículas finas magnéticas producidas de acuerdo con la presente invención pueden excretarse fácilmente del cuerpo humano incluso después de su administración. Por consiguiente, es posible proporcionar un fármaco en bruto que esté exento de problemas con respecto a la seguridad después de su administración al cuerpo humano, así como al metabolismo y la excreción.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para producir partículas finas de óxido de hierro magnético que tienen un diámetro medio de partícula primaria de 5 a 15 nm y un diámetro medio de partícula secundaria de 10 a 60 nm, estando una superficie de las respectivas partículas finas de óxido de hierro magnético revestidas con un polímero que contiene un grupo carboxilo, proceso que comprende las etapas de:
- calentar una solución acuosa en la que se disuelve el polímero que contiene un grupo carboxilo a una temperatura de 90 a 100 °C en una atmósfera de nitrógeno;
- añadir una solución de una sal ferrosa (II) y una sal férrica (III) y una solución alcalina a la solución acuosa para que reaccionen entre sí a la misma temperatura;
- enfriar la solución resultante a temperatura ambiente y luego añadir etanol a la solución resultante para obtener un precipitado;
- eliminar un líquido sobrenadante de la solución y luego dispersar el precipitado en agua y someter la dispersión resultante a diálisis para obtener una dispersión acuosa que comprende las partículas finas de óxido de hierro magnético cuya superficie está revestida con el polímero que contiene un grupo carboxilo; y liofilizar la dispersión acuosa para obtener partículas finas de óxido de hierro magnético.
2. Un proceso para producir partículas finas de óxido de hierro magnético de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la solución de sal ferrosa (II) es una solución acuosa de sulfato ferroso o una solución acuosa de cloruro ferroso y la solución de sal férrica (III) es una solución acuosa de sulfato férrico o una solución acuosa de cloruro férrico.
3. Un proceso para producir partículas finas de óxido de hierro magnético de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la solución alcalina es una solución acuosa alcalina seleccionada de un amoníaco acuoso, una solución acuosa de hidróxido de metal alcalino y una solución acuosa de hidróxido de metal alcalinotérreo.
4. Un proceso para producir partículas finas de óxido de hierro magnético de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la concentración del polímero que contiene un grupo carboxilo presente en la solución de reacción es tal que una relación molar entre el polímero y el hierro total (Fe) en la solución de reacción es de 0,3 a 3,0.
5. Un proceso para producir partículas finas de óxido de hierro magnético de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el polímero que contiene un grupo carboxilo se selecciona de ácidos poliacrílicos, ácidos polimetacrílicos y poliaminoácidos.
6. Un proceso para producir partículas finas de óxido de hierro magnético de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el polímero que contiene un grupo carboxilo tiene un peso molecular de 1.500 a 10.000.
7. Un proceso para producir una dispersión acuosa que contiene partículas magnéticas que comprende agua y partículas finas de óxido de hierro magnético dispersas en agua, cuyas partículas finas de óxido de hierro magnético tienen un diámetro medio de partícula primaria de 5 a 15 nm y un diámetro medio de partícula secundaria de 10 a 60 nm, estando una superficie de las respectivas partículas finas de óxido de hierro magnético revestidas con un polímero que contiene un grupo carboxilo, proceso que comprende las etapas de:
- calentar una solución acuosa en la que se disuelve el polímero que contiene un grupo carboxilo a una temperatura de 90 a 100 °C en una atmósfera de nitrógeno;
- añadir una solución de una sal ferrosa (II) y una sal férrica (III) y una solución alcalina a la solución acuosa para que reaccionen entre sí a la misma temperatura;
- enfriar la solución resultante a temperatura ambiente y luego añadir etanol a la solución resultante para obtener un precipitado; y
- eliminar un líquido sobrenadante de la solución y luego dispersar el precipitado en agua y someter la dispersión resultante a diálisis para obtener una dispersión acuosa que comprende las partículas finas de óxido de hierro magnético cuya superficie está revestida con el polímero que contiene un grupo carboxilo.
8. Un proceso para producir la dispersión acuosa que contiene partículas magnéticas de acuerdo con la reivindicación 7, en el que una relación molar entre un grupo carboxilo (COOH) y el hierro total (Fe) (COOH/Fe) tras la reacción es de 0,3 a 3.
9. Un proceso para producir una dispersión acuosa que contiene partículas magnéticas de acuerdo con la reivindicación 7 o la reivindicación 8, en el que la dispersión acuosa tiene un potencial zeta de no más de -20 mV cuando el valor de pH de la dispersión acuosa está dentro del intervalo de 6 a 8.

10. Un proceso para producir una dispersión acuosa que contiene partículas magnéticas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en el que el polímero que contiene un grupo carboxilo es un ácido poliacrílico que tiene un peso molecular de 1.500 a 10.000.
- 5 11. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende además combinar las partículas finas de óxido de hierro magnético con fosfolípidos, polisacáridos, proteínas o dextrinas para formar un material compuesto de los mismos.