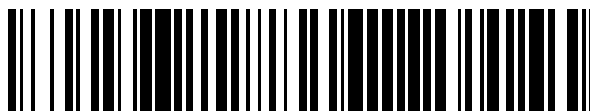


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 706 317**

51 Int. Cl.:

A61K 41/00 (2006.01)

A61K 47/54 (2006.01)

A61K 47/69 (2006.01)

A61F 7/00 (2006.01)

A61N 1/40 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.11.2015 E 15823030 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.10.2018 EP 3226819**

54 Título: **Nanopartícula de cambio de fase**

30 Prioridad:

25.11.2014 US 201462083978 P

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

28.03.2019

73 Titular/es:

**NEW PHASE LTD. (100.0%)
5 Odem Street, P.O.B. 6761
Petach Tikva, IL**

72 Inventor/es:

**HOF, RAPHAEL;
KHANDADASH, RAZ y
FREMDER, ELLA**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 706 317 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

Nanopartícula de cambio de fase

Campo de realizaciones de la invención

5 Algunas aplicaciones de la presente invención se refieren en general a aparatos médicos implantables. Específicamente, algunas aplicaciones de la presente invención se refieren al uso de materiales de cambio de fase.

Antecedentes de la invención

La hipertermia es un método para tratar el cáncer, en el cual se aplica calor al tejido del paciente con cáncer, a fin de matar las células cancerosas dentro del tejido. La hipertermia se usa generalmente para tratar pacientes con cáncer en combinación con otras terapias, tales como la radioterapia y la quimioterapia.

10 El efecto de Warburg describe la observación de que la mayoría de las células cancerosas producen predominantemente energía por glucólisis seguida de fermentación produciendo ácido láctico, en lugar de por oxidación de piruvato como la mayoría de las células sanas. El efecto de Warburg hace que las células cancerosas consuman más de 20 veces la cantidad de glucosa para producir energía que las células sanas, *ceteris paribus* (permaneciendo el resto constante).

15 Cuando un material sólido se calienta hasta su punto de fusión, el material sufre un cambio de fase a su estado líquido. Durante el cambio de fase, el material acumula una cierta cantidad de calor, que se llama el calor latente de fusión, o el cambio de entalpía de la fusión. La temperatura del material se mantiene relativamente constante cuando se produce el cambio de fase.

20 El documento de patente de Estados Unidos US 8197471 se refiere a la termoterapia de nanopartículas excitadas en el núcleo, y divulga un aparato según la parte de caracterización previa de la reivindicación adjunta 1.

Compendio de las realizaciones

Según la presente invención, se proporciona un aparato como se define en la reivindicación adjunta 1, y un método según la reivindicación independiente adjunta 15. Las realizaciones de la invención se definen en las reivindicaciones adjuntas que dependen de la reivindicación 1 independiente.

25 En cuanto a cómo los términos “invención” y/o “realización” se usan a continuación, esto debería interpretarse de tal manera que la protección buscada es todavía definida solamente por las reivindicaciones. Los métodos de uso del aparato se presentan como una forma de entender la invención y no forman parte de la invención.

Según algunas aplicaciones de la presente invención, se administra una pluralidad de nanopartículas a un sujeto que padece un cáncer. Las nanopartículas tienen típicamente las siguientes características:

- 30 (1) Las nanopartículas se unen preferentemente a las células cancerosas en relación con las células sanas.
- (2) Las nanopartículas absorben preferentemente la energía transmitida hacia el cuerpo del sujeto en comparación con la absorción de la energía por el tejido del sujeto.
- (3) Las nanopartículas impiden que el tejido sano que rodea las células cancerosas se caliente a una temperatura que es mayor que una temperatura dada.
- 35 (4) Las nanopartículas son al menos parcialmente autoajustables en su forma, las nanopartículas se configuran para ser alargadas a una forma de elipsoide tal como para pasar a través de un espacio en una barrera anatómica que tiene un tamaño que es mayor que un tamaño umbral mínimo, por ejemplo, en respuesta a la presión osmótica y/o hidrostática ejercida sobre las nanopartículas.

40 Se observa que, por lo general, las nanopartículas no se alargarán a una forma geométrica precisa de elipsoide, sino que asumirán una forma generalmente elipsoidal cuando se alarguen al máximo.

Un dispositivo de calentamiento se usa típicamente junto con la administración de las nanopartículas al sujeto. El dispositivo de calentamiento actúa como una unidad de transmisión de energía que transmite energía hacia el cuerpo del sujeto, causando que al menos algunas de las células cancerosas se calienten, de modo que las células calentadas se lesionen o rompan, lo que lleva a la muerte celular.

45 Por lo tanto, se proporciona, según algunas aplicaciones de la presente invención, un aparato para uso con un sujeto que padece un cáncer, un cuerpo del sujeto que contiene células cancerosas y células no cancerosas, y para uso con un dispositivo de calentamiento configurado para calentar al menos una parte del cuerpo del sujeto, el aparato incluye:

una nanopartícula que incluye:

un núcleo interno

una capa externa dispuesta alrededor del núcleo interno, la capa externa incluye:

una pluralidad de nanoesferas de al menos un metal; y

5 una pluralidad de moléculas (38) de una sustancia que se une preferentemente a las células cancerosas en relación con las células no cancerosas; la nanopartícula tiene un volumen de al menos 65000 nm^3 ,

caracterizado por que:

el núcleo interno (30) incluye un material de cambio de fase que está configurado para absorber el calor latente de fusión al sufrir un cambio de fase seleccionado del grupo que consiste en: de sólido a líquido y de gel a líquido, el cambio de fase se produce a una temperatura de cambio de fase entre 42° C y 80° C ;

10 la capa externa (32) no es una capa continua, con separación entre cada una de las nanoesferas y las nanoesferas adyacentes a ella lo que permite que las nanoesferas se muevan respecto una de otra; y

la nanopartícula, debido a que cada una de las nanoesferas esté separada de otras nanoesferas de la capa externa, se puede alargar en un elipsoide, de modo que cuando la nanopartícula se alarga al máximo:

15 cada uno de los semiejes definidos por el elipsoide es mayor de 5 nm, y al menos dos de los semiejes del elipsoide son menores de 30 nm.

Para algunas aplicaciones, el material de cambio de fase está configurado para sufrir el cambio de fase seleccionado a una temperatura de cambio de fase de entre 42° C y 50° C .

Para algunas aplicaciones, el material de cambio de fase está configurado para sufrir el cambio de fase seleccionado a una temperatura de cambio de fase de entre 50° C y 60° C .

20 Para algunas aplicaciones, el material de cambio de fase está configurado para sufrir el cambio de fase seleccionado a una temperatura de cambio de fase de entre 60° C y 80° C .

Para algunas aplicaciones, la nanopartícula está configurada para alargarse en respuesta a la presión hidrostática dentro del cuerpo del sujeto.

25 Para algunas aplicaciones, la nanopartícula está configurada para alargarse en respuesta a la presión osmótica dentro del cuerpo del sujeto.

Para algunas aplicaciones, la nanopartícula está configurada para ser bloqueada en cuanto a su paso a través de la barrera hematoencefálica del sujeto, al ser alargada en un elipsoide, de tal manera que incluso cuando la nanopartícula está alargada al máximo, cada uno de los semiejes definidos por el elipsoide es mayor de 5 nm.

30 Para algunas aplicaciones, la nanopartícula está configurada para que pueda pasar a través del hígado del sujeto, al ser alargada en un elipsoide, de modo que cuando la nanopartícula se alarga al máximo, al menos dos de los semiejes del elipsoide son menores de 30 nm.

Para algunas aplicaciones, la nanopartícula está configurada para que pueda pasar a través de las glándulas del sujeto, al ser alargada en un elipsoide, de modo que cuando la nanopartícula se alarga al máximo, al menos dos de los semiejes del elipsoide son menores de 30 nm.

35 Para algunas aplicaciones, la nanopartícula está configurada para que pueda pasar a través de un sistema de fagocitos mononucleares del sujeto, al ser alargada en un elipsoide, de modo que cuando la nanopartícula se alarga al máximo, al menos dos de los semiejes del elipsoide son menores de 30 nm.

40 Para algunas aplicaciones, la nanopartícula está configurada para poder pasar a través del bazo del sujeto, al ser alargada en un elipsoide, de modo que cuando la nanopartícula se alarga al máximo, al menos dos de los semiejes del elipsoide son menores de 30 nm.

Para algunas aplicaciones, el material de cambio de fase está configurado para prevenir que la nanopartícula se caliente a una temperatura mayor que la temperatura de cambio de fase, al absorber el calor latente de fusión.

Para algunas aplicaciones, la nanopartícula es alargada en un elipsoide, de modo que cuando la nanopartícula se alarga al máximo cada uno de los semiejes definidos por el elipsoide es mayor de 10 nm.

45 Para algunas aplicaciones, la nanopartícula es alargada en un elipsoide, de modo que cuando la nanopartícula se alarga al máximo, al menos dos de los semiejes del elipsoide son menores de 25 nm.

Para algunas aplicaciones, las nanoesferas de al menos un metal están configuradas para hacer que la nanopartícula absorba preferentemente la energía del dispositivo de calentamiento en relación con el tejido del

sujeto.

Para algunas aplicaciones, las nanoesferas de al menos un metal incluyen nanoesferas de oro.

Para algunas aplicaciones, la pluralidad de moléculas de la sustancia que se une preferentemente a las células cancerosas en relación con las células no cancerosas incluye una pluralidad de moléculas de glucosa.

- 5 Para algunas aplicaciones, la pluralidad de moléculas de la sustancia que se une preferentemente a las células cancerosas en relación con las células no cancerosas incluye una pluralidad de moléculas de un derivado de la glucosa.

Para algunas aplicaciones, la pluralidad de moléculas de la sustancia que se une preferentemente a las células cancerosas en relación con las células no cancerosas incluye una pluralidad de moléculas de un análogo de la glucosa.

- 10 Para algunas aplicaciones, la pluralidad de moléculas de la sustancia que se une preferentemente a las células cancerosas en relación con las células no cancerosas incluye una pluralidad de moléculas de un anticuerpo.

Para algunas aplicaciones, la nanopartícula incluye además una pluralidad de cadenas de polímero dispuestas entre el núcleo interno y la capa externa, estando la capa externa unida al núcleo interno a través de las cadenas de polímero.

- 15 Para algunas aplicaciones, las cadenas de polímero incluyen cadenas de una poliéteramina.
- Para algunas aplicaciones, la nanopartícula incluye además una pluralidad de cadenas de polímero dispuestas alrededor de la capa externa.

Para algunas aplicaciones, las cadenas de polímero incluyen cadenas de una poliéteramina.

- 20 Para algunas aplicaciones, las cadenas de polímero están configuradas para enmascarar al menos parcialmente al menos la capa externa de las células fagocíticas de un sistema de fagocitos mononucleares del sujeto.

Para algunas aplicaciones, las nanopartículas están configuradas para ser utilizadas con un dispositivo de calentamiento por radiofrecuencia inductiva, y las nanoesferas están configuradas para ser calentadas por el dispositivo de calentamiento por radiofrecuencia inductiva.

- 25 Para algunas aplicaciones, las nanopartículas están configuradas para ser utilizadas con un dispositivo de calentamiento por radiofrecuencia inductiva que transmite energía de RF a una frecuencia determinada, y las nanoesferas tienen una frecuencia de resonancia que coincide con la frecuencia dada.

Para algunas aplicaciones, cada una de las nanoesferas tiene un diámetro que está entre 1 nm y 10 nm.

Para algunas aplicaciones, cada una de las nanoesferas tiene un diámetro que está entre 3 nm y 7 nm.

- 30 Para algunas aplicaciones, cada una de las nanoesferas está separada de todas las demás nanoesferas de la capa externa por una separación mínima de entre 0,3 nm y 2 nm.

Para algunas aplicaciones, cada una de las nanoesferas está separada de todas las demás nanoesferas de la capa externa por una separación mínima de entre 0,5 nm y 1,5 nm.

Para algunas aplicaciones, el núcleo interno tiene un volumen de 50000-270000 nm³.

- 35 Para algunas aplicaciones, el núcleo interno tiene un volumen de 85000-145000 nm³.

Para algunas aplicaciones, la nanopartícula tiene un volumen de 110000-700000 nm³.

Para algunas aplicaciones, la nanopartícula tiene un volumen de 180000-525000 nm³.

Para algunas aplicaciones, el material de cambio de fase incluye un material de cambio de fase orgánico.

Para algunas aplicaciones, el material de cambio de fase incluye parafina.

- 40 También se proporciona, según algunas aplicaciones de la presente invención, un método que incluye:
sintetizar una nanopartícula que tiene un volumen de al menos 65000 nm³, la síntesis se realiza por medio de:

proporcionar un núcleo interno; y

unir una capa externa al núcleo interno,

la capa externa incluye:

una pluralidad de nanoesferas de al menos un metal, y

una pluralidad de moléculas de una sustancia que se une preferiblemente a las células cancerosas en comparación con las células no cancerosas;

caracterizada por que:

- 5 la nanopartícula se puede alargar en un elipsoide, de modo que cuando la nanopartícula se alarga al máximo:
cada uno de los semiejes definidos por el elipsoide es mayor de 5 nm, y
al menos dos de los semiejes del elipsoide son menores de 30 nm;
el núcleo interno incluye un material de cambio de fase que está configurado para absorber el calor latente de fusión, al sufrir un cambio de fase seleccionado del grupo que consiste en:
- 10 de sólido a líquido y de gel a líquido, el cambio de fase se produce a una temperatura de cambio de fase de entre 42° C y 80° C,
y la capa externa no es una capa continua, con separación entre cada una de las nanoesferas y las nanoesferas adyacentes a ellas lo que permite que las nanoesferas se muevan con respecto una a otra para de esta manera facilitar la elongación de la nanopartícula.
- 15 Para algunas aplicaciones, proporcionar el núcleo interno incluye proporcionar el núcleo interno, teniendo el material de cambio de fase del núcleo interno una temperatura de cambio de fase de entre 42° C y 50° C.
Para algunas aplicaciones, proporcionar el núcleo interno incluye proporcionar el núcleo interno, teniendo el material de cambio de fase del núcleo interno una temperatura de cambio de fase de entre 50° C y 60° C.
- 20 Para algunas aplicaciones, proporcionar el núcleo interno incluye proporcionar el núcleo interno, teniendo el material de cambio de fase del núcleo interno una temperatura de cambio de fase de entre 60° C y 80° C.
Para algunas aplicaciones, sintetizar la nanopartícula incluye sintetizar la nanopartícula para que se alargue en respuesta a la presión hidrostática.
Para algunas aplicaciones, sintetizar la nanopartícula incluye sintetizar la nanopartícula para que se alargue en respuesta a la presión osmótica.
- 25 Para algunas aplicaciones, sintetizar la nanopartícula incluye sintetizar la nanopartícula para que pueda ser alargada como un elipsoide, de modo que cuando la nanopartícula se alarga al máximo cada uno de los semiejes definidos por el elipsoide es mayor de 10 nm.
Para algunas aplicaciones, sintetizar la nanopartícula incluye sintetizar la nanopartícula para que pueda ser alargada como un elipsoide, de modo que cuando la nanopartícula se alarga al máximo, al menos dos de los semiejes del elipsoide son menores de 25 nm.
- 30 Para algunas aplicaciones, la unión de la capa externa al núcleo interno incluye la unión de una capa externa al núcleo interno, incluyendo la capa externa una pluralidad de nanoesferas de oro.
Para algunas aplicaciones, la unión de la capa externa al núcleo interno incluye la unión de la capa externa al núcleo interno, la sustancia que se une preferentemente a las células cancerosas en comparación con las células no cancerosas, que incluye la glucosa.
- 35 Para algunas aplicaciones, la unión de la capa externa al núcleo interno incluye la unión de la capa externa al núcleo interno, la sustancia que se une preferentemente a las células cancerosas en comparación con las células no cancerosas, que incluye un derivado de la glucosa.
- 40 Para algunas aplicaciones, la unión de la capa externa al núcleo interno incluye la unión de la capa externa al núcleo interno, la sustancia que se une preferentemente a las células cancerosas en comparación con las células no cancerosas, que incluye un análogo de la glucosa.
Para algunas aplicaciones, la unión de la capa externa al núcleo interno incluye la unión de la capa externa al núcleo interno, la sustancia que se une preferentemente con las células cancerosas en comparación con las células no cancerosas, que incluye un anticuerpo.
- 45 Para algunas aplicaciones, la unión de la capa externa al núcleo interno incluye la unión de la capa externa al núcleo interno a través de una pluralidad de cadenas de polímeros.
Para algunas aplicaciones, la unión de la capa externa al núcleo interno incluye la unión de la capa externa al núcleo interno a través de una pluralidad de cadenas de una poliéteramina.

Para algunas aplicaciones, la síntesis de la nanopartícula incluye la unión de una pluralidad de cadenas de polímeros a la capa externa, de manera que las cadenas de polímeros se dispongan alrededor de la capa externa.

Para algunas aplicaciones, la unión de la pluralidad de cadenas de polímeros a la capa externa incluye unir una pluralidad de cadenas de un polímero de poliéteramina a la capa externa.

- 5 Para algunas aplicaciones, la unión de la capa externa al núcleo interno incluye unir una capa externa al núcleo interno, cada una de las nanoesferas de la capa externa tiene un diámetro que está entre 1 nm y 10 nm.

Para algunas aplicaciones, la unión de la capa externa al núcleo interno incluye unir una capa externa al núcleo interno, cada una de las nanoesferas de la capa externa tiene un diámetro que está entre 3 nm y 7 nm.

- 10 Para algunas aplicaciones, la unión de la capa externa al núcleo interno incluye unir una capa externa al núcleo interno, cada una de las nanoesferas de la capa externa está separada de todas las demás nanoesferas de la capa externa mediante una separación mínima de entre 0,3 nm y 2 nm.

Para algunas aplicaciones, la unión de la capa externa al núcleo interno incluye unir una capa externa al núcleo interno, cada una de las nanoesferas de la capa externa está separada de todas las demás nanoesferas de la capa externa mediante una separación mínima de entre 0,5 nm y 1,5 nm.

- 15 Para algunas aplicaciones, proporcionar el núcleo interno que incluye el material de cambio de fase incluye proporcionar un núcleo interno que tenga un volumen de 50000-270000 nm³.

Para algunas aplicaciones, proporcionar el núcleo interno que incluye el material de cambio de fase incluye proporcionar un núcleo interno que tenga un volumen de 85000-145000 nm³.

- 20 Para algunas aplicaciones, sintetizar la nanopartícula incluye sintetizar la nanopartícula para que tenga un volumen de 110000-700000 nm³.

Para algunas aplicaciones, sintetizar la nanopartícula incluye sintetizar la nanopartícula para que tenga un volumen de 180000-525000 nm³.

Para algunas aplicaciones, proporcionar el núcleo interno que incluye el material de cambio de fase incluye proporcionar un núcleo interno que incluye un material orgánico de cambio de fase.

- 25 Para algunas aplicaciones, proporcionar el núcleo interno que incluye el material orgánico de cambio de fase incluye proporcionar un núcleo interno que incluye parafina.

La presente invención se entenderá más completamente a partir de la siguiente descripción detallada de las realizaciones de la misma, tomada junto con los dibujos, en los cuales:

Breve descripción de las Figuras

- 30 Las Figs 1A-B son ilustraciones esquemáticas de un sujeto que padece cáncer, al que se ha administrado una pluralidad de nanopartículas que se han acoplado a un tumor que contiene células cancerosas, según algunas aplicaciones de la presente invención;

- 35 La Fig. 2A es una ilustración esquemática de una sección transversal de la nanopartícula, cuando, como se muestra con fines ilustrativos, la nanopartícula está en una forma esférica, según algunas aplicaciones de la presente invención;

Las Figs 2B-C son ilustraciones esquemáticas de secciones transversales respectivas de la nanopartícula, mientras que la nanopartícula está en una configuración alargada, en la cual la nanopartícula tiene la forma de un elipsoide, según algunas aplicaciones de la presente invención; y

- 40 La Fig. 3 es un gráfico que muestra los resultados de un experimento en el que las nanopartículas como se describe en este documento se administraron a ratones, según algunas aplicaciones de la presente invención.

Descripción detallada de las realizaciones

- 45 A continuación se hace referencia a las Figs. 1A-B, que son ilustraciones esquemáticas de un sujeto 20 que padece cáncer, al que se ha administrado una pluralidad de nanopartículas 22 que se han acumulado en el tumor 24 que contiene células cancerosas, según algunas aplicaciones de la presente invención. Como se muestra en la Fig. 1B, un dispositivo de calentamiento 26 se usa típicamente junto con la administración de las nanopartículas al sujeto. El dispositivo de calentamiento transmite energía (ilustrada esquemáticamente por las flechas 28) hacia el cuerpo del sujeto, causando que al menos algunas de las células cancerosas se calienten, de modo que las células calentadas se lesionen o rompan, lo que lleva a la muerte celular. El dispositivo de calentamiento actúa como una unidad de transmisión de energía.

Como se describe en detalle a continuación en este documento, las nanopartículas tienen típicamente las siguientes características:

- (1) Las nanopartículas se unen preferentemente a las células cancerosas en comparación con las células sanas.
- (2) Las nanopartículas absorben preferentemente la energía transmitida hacia el cuerpo del sujeto en comparación con la absorción de la energía por el tejido del sujeto.
- (3) Las nanopartículas previenen que el tejido sano que rodea las células cancerosas se caliente a una temperatura superior a una temperatura dada.
- (4) Las nanopartículas son al menos parcialmente autoajustables en forma, las nanopartículas se configuran para ser alargadas a una forma de elipsoide tal como para pasar a través de un espacio en una barrera anatómica que tiene un tamaño que es mayor de un umbral mínimo, por ejemplo, en respuesta a la presión osmótica y/o hidrostática ejercida sobre las nanopartículas.

Se observa que, por lo general, las nanopartículas no se alargarán a una forma geométrica precisa de elipsoide, sino que asumirán una forma generalmente elipsoidal cuando se alarguen al máximo.

Para algunas aplicaciones, el dispositivo de calentamiento 26 con el que se utilizan las nanopartículas es un transmisor de RF, que calienta las nanopartículas a través del calentamiento por radiofrecuencia inductiva. La Fig. 1B muestra el cuerpo del paciente dentro del dispositivo de calentamiento. Como se muestra en el ejemplo que se muestra en la Fig. 1B, el dispositivo de calentamiento (por ejemplo, el transmisor de RF) puede incluir una carcasa 27 que tiene la forma de un escáner de IRM, de manera que todo el cuerpo del sujeto, o una porción completa del cuerpo del sujeto (por ejemplo, el torso del sujeto, como se muestra) está dispuesto dentro de la carcasa. Una bobina 29 gira en espiral dentro de la carcasa y transmite energía en la dirección general del cuerpo del sujeto.

De manera alternativa o adicional, el dispositivo de calentamiento 26 puede incluir electrodos respectivos de transmisión y recepción (por ejemplo, placas de electrodo) que están dispuestos en lados opuestos del cuerpo del sujeto (por ejemplo, por encima y debajo del cuerpo del sujeto). Para tales aplicaciones, el dispositivo de calentamiento está configurado típicamente para generar un campo electromagnético que pasa a través de al menos una parte del cuerpo del sujeto, transmitiendo energía electromagnética desde el electrodo de transmisión al electrodo de recepción.

Además, alternativamente o adicionalmente, el dispositivo de calentamiento 26 tiene una forma diferente y/o transmite energía hacia el cuerpo del sujeto en una forma diferente a la energía de RF. Por ejemplo, el dispositivo de calentamiento puede estar alojado en una carcasa portátil, y la carcasa puede tener un tamaño tal que la energía se dirija hacia una parte específica del cuerpo del sujeto. El dispositivo de calentamiento puede transmitir energía sónica o ultrasónica, y/o puede transmitir un rango diferente de energía electromagnética, por ejemplo, energía óptica, energía infrarroja, energía UV o energía de microondas. Según algunas aplicaciones de la invención, el dispositivo de calentamiento puede usar calentamiento de Joule, calentamiento magnético, calentamiento electromagnético, calentamiento electroforético y/o calentamiento inductivo.

A continuación se hace referencia a la Fig. 2A, que es una ilustración esquemática de una sección transversal de la nanopartícula 22, según algunas aplicaciones de la presente invención. La Fig. 2A muestra una sección transversal de la nanopartícula cuando la nanopartícula tiene una forma esférica, con fines ilustrativos. También se hace referencia a las Figs. 2B y 2C, que son una ilustración esquemática de las respectivas secciones transversales de la nanopartícula 22, cuando la nanopartícula está alargada y tiene la forma de un elipsoide. Se observa que, con fines ilustrativos, las dimensiones relativas de los componentes respectivos de la nanopartícula no se muestran a escala en las Figs. 2A-C.

Como se muestra, la nanopartícula 22 típicamente incluye un núcleo interno 30 que es un material de cambio de fase. Una capa exterior 32 está dispuesta alrededor del núcleo interno, la capa exterior incluye una pluralidad de nanoesferas 34 de al menos un metal. Se observa que la capa externa generalmente no es una capa continua, sino que hay una separación entre cada una de las nanoesferas y las nanoesferas adyacentes a las mismas, como se describe con más detalle a continuación en este documento. Para algunas aplicaciones, las cadenas de polímero 36 que definen los respectivos extremos hidrófobos e hidrófilos están dispuestas entre el núcleo interno 30 y la capa externa 32, de manera que el núcleo hidrófobo está unido al material de cambio de fase dentro del núcleo interno, y los extremos hidrófilos están unidos a las nanoesferas de la primera capa exterior. Para algunas aplicaciones, las cadenas de polímero 37 están dispuestas alrededor del exterior de la capa externa 32, como se muestra.

Como se muestra en la parte ampliada de la Fig. 2A, típicamente, las moléculas 38 de una sustancia que se une preferentemente a las células cancerosas en comparación con las células no cancerosas están unidas a las nanoesferas 34. Normalmente, las moléculas de glucosa y/o las moléculas de un análogo de la glucosa o un derivado de la glucosa (tal como la fluorodeoxiglucosa y/o la D-glucosa), se utilizan como la sustancia que se une preferentemente a las células cancerosas en relación con las células no cancerosas. Típicamente, más de veinte veces más moléculas de glucosa (o análogos de glucosa o derivados de glucosa) pueden acoplarse a las células cancerosas que a las células sanas. La captación preferencial de moléculas de glucosa por parte de las células

cancerosas se basa en el efecto de Warburg, descrito anteriormente en este documento en los Antecedentes de la invención, y como se describe en "Cancer's Molecular Sweet Tooth and the Warburg effect", por Kim et al., Cancer Res 2006; 66: (18), 15 de septiembre de 2006. (El principio de que las células cancerosas capturan preferentemente moléculas de glucosa forma la base de ciertos protocolos de imagen de PET-CT). Para algunas aplicaciones, se usa glucosa (o un análogo de glucosa o un derivado de glucosa) ya que la glucosa se absorbe incluso por el tejido anaeróbico y el tejido canceroso suele ser anaeróbico. Además, típicamente, la glucosa, los análogos de la glucosa y los derivados de la glucosa se unen tanto a los tumores sólidos como a los tumores hematológicos. Para algunas aplicaciones, se usa un tipo diferente de molécula (por ejemplo, un anticuerpo, un fármaco y/o una hormona) que se une preferentemente a las células cancerosas en comparación con las células no cancerosas.

Para algunas aplicaciones, las nanopartículas se administran al sujeto sistémicamente (por ejemplo, por vía oral y/o mediante inyección intravenosa), y las nanopartículas están configuradas para unirse de manera preferencial con las células cancerosas, debido a que la nanopartícula incluye la sustancia que se une preferentemente a las células cancerosas en comparación con las células no cancerosas. De esta manera, las nanopartículas generalmente se acumulan en la vecindad de un tumor canceroso (por ejemplo, el tumor 24, que se muestra en la Fig. 1A), y se unen a las células del tumor. Para algunas aplicaciones, incluso en el caso de que el cáncer haya hecho metástasis, las nanopartículas se acumulan y se unen a las células cancerosas metastatizadas.

Típicamente, la capa exterior 32 incluye una pluralidad de nanoesferas 34 de al menos un metal. Típicamente, las nanoesferas 34 incluyen un metal noble tal como el rutenio, rodio, paladio, plata, osmio, iridio, platino y/u oro. Para algunas aplicaciones, la nanoesfera 34 es una nanoesfera paramagnética de oro superatómica. Para algunas aplicaciones, se utiliza una aleación que incluye una mezcla de dos o más metales, o un metal y un no metal, para las nanoesferas 34.

Como se señaló anteriormente en este documento, la capa externa 32 no suele ser una capa continua, sino que hay una separación entre cada una de las nanoesferas y las nanoesferas adyacentes a la misma. Típicamente, un diámetro de cada una de las nanoesferas es mayor de 1 nm (por ejemplo, mayor de 3 nm) y/o menor de 10 nm (por ejemplo, menor de 7 nm), por ejemplo, entre 1 y 10 nm, o entre 3 nm y 7 nm. Además, típicamente, cuando la nanopartícula 22 está en su configuración esférica (Fig. 2A), la separación S entre cada una de las nanoesferas y una nanoesfera adyacente es mayor de 0,3 nm (por ejemplo, mayor de 0,5 nm), y/o menor de 2 nm (por ejemplo, menor de 1,5 nm), por ejemplo, entre 0,3 nm y 2 nm, o entre 0,5 nm y 1,5 nm. La separación entre las nanoesferas permite que las nanoesferas se muevan respecto una de otra, lo que contribuye a que la nanopartícula tenga la propiedad de ser autoajustable en su forma. Por el contrario, si la capa externa 32 se formara como una capa continua de metal, la capa externa sería relativamente rígida. La separación entre las nanoesferas no suele ser mayor que la separación máxima descrita en este documento, para evitar que las células fagocíticas del sistema de fagocitos mononucleares del sujeto (es decir, el sistema reticuloendotelial del sujeto) penetren la capa exterior 32 y rompan las cadenas de polímero 36 y/o el material de cambio de fase del núcleo interno 30.

Como se describió anteriormente en este documento, el dispositivo de calentamiento 26 se usa típicamente para transmitir energía (por ejemplo, energía de RF) hacia el cuerpo del sujeto. Por ejemplo, el dispositivo de calentamiento puede dirigir el calentamiento por radiofrecuencia inductiva hacia el cuerpo del sujeto (y, por lo tanto, hacia las nanoesferas). Para algunas aplicaciones, el dispositivo de calentamiento dirige la energía hacia el cuerpo del sujeto a una frecuencia resonante de las nanoesferas 34, y/o una frecuencia a la que las nanoesferas tienen una alta energía de absorción en relación con la del tejido del sujeto, de manera que las nanoesferas absorban preferentemente la energía del dispositivo de calentamiento en relación con el tejido del sujeto (por ejemplo, el tejido sano del sujeto). La absorción de energía por las nanoesferas es tal que calienta las nanoesferas. Dado que las nanopartículas 22 generalmente se acumulan en la vecindad de las células cancerosas y se unen a las células cancerosas, y las nanoesferas absorben preferentemente la energía que se transmite hacia el sujeto, las células cancerosas se calientan preferentemente en comparación con las células sanas del sujeto.

Debido a que las nanopartículas 22 se acumulan cerca de las células cancerosas y se unen a las células cancerosas, el promedio de la densidad de flujo de calor (es decir, la tasa de calor por unidad de área) en las células cancerosas dentro de la región del cuerpo del sujeto que se calienta por el dispositivo de calentamiento es típicamente sustancialmente mayor (por ejemplo, más del doble de grande, más de 5 veces mayor, más de 10 veces mayor y/o más de 20 veces mayor) que el promedio de la densidad de flujo de calor de las células sanas dentro de la región que se calienta por el dispositivo de calefacción. Como resultado, el calentamiento del cuerpo del sujeto (o la porción del mismo) por el dispositivo de calentamiento es típicamente tal que daña las células cancerosas en el cuerpo del sujeto (o en la porción calentada) pero no daña sustancialmente las células sanas en el mismo.

La nanopartícula 22 típicamente incluye un núcleo interno 30, que incluye un material de cambio de fase. Típicamente, después de calentarse a una temperatura de cambio de fase del material de cambio de fase, el material de cambio de fase está configurado para sufrir un cambio de fase de sólido a líquido, de sólido a gel o de gel a líquido. Para algunas aplicaciones, el dispositivo de calentamiento está configurado para transmitir energía hacia el cuerpo del sujeto, de manera que las nanopartículas 22 se calienten a la temperatura de cambio de fase del material de cambio de fase. Normalmente, debido a que el material de cambio de fase absorbe el calor como calor latente de fusión, la temperatura de las nanopartículas y en las proximidades de las nanopartículas permanece sustancialmente constante una vez que el material de cambio de fase se ha calentado a la temperatura de cambio

de fase. Además, típicamente, debido a que el material de cambio de fase absorbe el calor como calor latente de fusión, el dispositivo de calentamiento no calienta el grupo a una temperatura que es mayor que la temperatura de cambio de fase.

5 Típicamente, el dispositivo de calentamiento está configurado para calentar las nanopartículas a la temperatura de cambio de fase de las nanopartículas, pero para evitar el calentamiento de las nanopartículas por encima de la temperatura de cambio de fase de las nanopartículas, efectuando un cambio de fase de las nanopartículas. En algunas aplicaciones, la energía es dirigida hacia el cuerpo del sujeto (o una parte del mismo) por el dispositivo de calentamiento durante un período de tiempo tal que el material de cambio de fase absorba el calor sin que todas las moléculas del material de cambio de fase dentro del núcleo interno 30 cambien de fase. De esta manera, el calor continúa siendo absorbido como calor latente de fusión por el material de cambio de fase dentro del núcleo interno, durante toda la duración de la transmisión de energía. Por ejemplo, el dispositivo de calentamiento puede detectar la temperatura de los grupos utilizando técnicas conocidas, e interrumpir la transmisión de energía en respuesta a la temperatura detectada (por ejemplo, en respuesta a la temperatura detectada que exceda la temperatura de cambio de fase, lo que indicaría que el calor ya no se absorbe como calor latente de fusión). De forma alternativa o adicional, el dispositivo de calentamiento interrumpe la transmisión de energía en respuesta a la duración de la transmisión de energía, es decir, la unidad deja de transmitir energía después de un período de tiempo determinado.

En algunas aplicaciones, durante el tratamiento del sujeto, el dispositivo de calentamiento transmite energía de manera intermitente, la unidad alterna entre los períodos de encendido (ON) durante los cuales la unidad transmite energía y los períodos de apagado (OFF) durante los cuales la unidad no transmite energía, o la unidad transmite una cantidad reducida de energía en relación con los períodos ON. En algunas aplicaciones, el dispositivo de calentamiento está configurado de tal manera que las duraciones relativas de los períodos de ON y OFF de la unidad son suficientes para el calentamiento de las nanopartículas a la temperatura de cambio de fase de las nanopartículas, pero evitan el calentamiento de las nanopartículas por encima de la temperatura de cambio de fase de las nanopartículas, de la manera descrita anteriormente en este documento.

25 Por lo general, el material de cambio de fase se elige de modo que la temperatura de cambio de fase sea una temperatura a la que las células cancerosas se dañen sustancialmente (por ejemplo, se lesionen o se rompan), pero de manera que las células sanas en el tejido circundante no se dañen sustancialmente. (Se observa que típicamente algunas células sanas pueden ser dañadas al menos parcialmente). Dado que el material de cambio de fase mantiene la temperatura de las nanopartículas a la temperatura de cambio de fase, el calentamiento de las nanopartículas es tal que daña las células cancerosas en la proximidad de las nanopartículas, pero no daña sustancialmente las células sanas en la vecindad.

Para algunas aplicaciones, el efecto del calentamiento de las nanopartículas sobre el cáncer es según la Tabla 1, que aparece en un artículo de Thomsen, titulado "Pathologic analysis of photothermal and photomechanical effects of laser-tissue interactions" (*Photochem Photobiol.* 1991 Jun; 53 (6): 825-35):

35 Tabla 1: Efecto histopatológico del calentamiento en las células.

Mecanismo del daño térmico	Temperatura de inicio: intervalo (° C)	Tiempo de calentamiento	Efecto histopatológico
Daño de temperatura baja procesos de acumulación	40 - 45	Horas	Daño celular reversible: inactivación por calentamiento de las enzimas; aceleración metabólica
	40+ Bajo	De horas a minutos	Edema e hiperemia
	43-45+	Horas	Muerte celular: desactivación de las enzimas
	Desconocida	Desconocido	Encogimiento celular e hiperchromasia
	43+	Minutos	Pérdida de birrefringencia en miocardio congelado y descongelado
	45+	De minutos a segundos	Desnaturalización térmica de las proteínas estructurales en el tejido fresco
	Desconocida	Desconocido	Ruptura de la membrana celular
	50-90	De minutos a segundos	Hialinización del colágeno
	54-78	3,6 a 0,4 segundos	Pérdida de birrefringencia en miocardio fresco irradiado con láser

ES 2 706 317 T3

	55-95+	Minutos	Cambios de birrefringencia en el colágeno
Procesos dominados por el agua	100±	Segundos	Formación de vacuolas extracelulares. Ruptura de vacuolas, efecto "palomitas"
	100-200	Segundos a milisegundos	Ablación del tejido por fragmentación explosiva
	Más de 200	Segundos a picosegundos	Ablación del tejido

5 Típicamente, como se estableció anteriormente en este documento, la región del cuerpo del sujeto en la que se ubican las células cancerosas se calienta a la temperatura de cambio de fase del material de cambio de fase. En algunas aplicaciones, se utiliza un material de cambio de fase que tiene una temperatura de cambio de fase de más de 42° C y/o menos de 80° C (por ejemplo, 42-80° C). Por ejemplo, el material de cambio de fase puede tener una temperatura de cambio de fase de más de 42° C y/o menos de 50° C (por ejemplo, de 42-50° C), más de 50° C y/o menos de 60° C (por ejemplo, de 50-60° C), o más de 60° C, y/o menos de 80° C (por ejemplo, de 60-80° C).

10 En algunas aplicaciones, uno o más de los materiales de cambio de fase que aparecen en la Tabla 2 y/o en la Tabla 3 (que se extraen de Zalba et al., Applied Thermal Engineering, 23(3), Febrero de 2003, páginas 251- 283) se utilizan como material de cambio de fase del núcleo interno 30.

Tabla 2: Temperatura de fusión de las partículas de parafina.

Compuesto	Temperatura de fusión (° C)	Calor de fusión (Kj/Kg)
Parafina C16-C28	42-44	189
Parafina C20-C33	48-50	189
Parafina C22-C45	58-60	189
Cera de parafina	64	173,6
Parafina C28-C50	66-68	189
Parafina RT40	43	181
Parafina RT50	54	195
Parafina RT65	64	207
Parafina RT80	79	209
Parafina RT90	90	197
Parafina RT110	112	213

Tabla 3: Temperatura de fusión de los materiales orgánicos de cambio de fase:

Compuesto	Temperatura de fusión (° C)	Calor de fusión (Kj/Kg)
Parafina C14	4,5	165
Parafina C15-C16	8	153
Poliglicol E400	8	99,6
Dimetilsulfóxido (DMS)	16,5	85,7
Parafina C16-C18	20-22	152
Poliglicol E600	22	189
Parafina C13-C24	22-24	189
1-Dodecanol	26	200
Parafina C18	28	244
1-Tetradecanol	26	200

Compuesto	Temperatura de fusión (° C)	Calor de fusión (Kj/Kg)
Parafina C16-C28	42-44	189
Parafina C20-C33	48-50	189
Parafina C22-C45	58-60	189
Cera de parafina	64	173,6
Poliglicol E6000	66	190
Parafina C28-C30	66-68	189
Bifenilo	71	119,2
Propionamida	79	168,2
Naftaleno	80	147,7
Eritritol	118	339,8
HDPE	100-150	200
Trans-1,4-polibutadieno (TPB)	145	144

En algunas aplicaciones, se usa uno o más de los siguientes materiales orgánicos de cambio de fase para el material de cambio de fase del núcleo interno 30: aceite crudo, parafina producida por el proceso Fischer-Tropsch, y un material orgánico que tenga partículas de cadena carbonada saturada, insaturada, lineal o ramificada. El material de cambio de fase puede incluir, por ejemplo, trilaurina, trimiristina, tripalmitina, triestearina y/o cualquier tipo adecuado de parafina o cera de parafina.

Para algunas aplicaciones, se usa un material orgánico de cambio de fase en el núcleo interno 30. Por ejemplo, se pueden usar parafina y/o partículas de ácido graso. Para algunas aplicaciones, se utiliza un material orgánico en el núcleo interno 30 porque el material de cambio de fase orgánico se congela sin un súper enfriamiento sustancial, puede fundirse de manera congruente, tiene propiedades de autonucleación, no se segrega, es químicamente estable, tiene un alto calor de fusión, y/o por un motivo diferente. Para algunas aplicaciones, uno o más de los siguientes materiales de cambio de fase se utilizan en el núcleo interno 30: octadecano (número CAS 593-45-3), ácido láurico (número CAS: 143-07-7), ácido mirístico (número CAS: 544-63-8), ácido palmítico (número CAS: 57-10-3), ácido heptadecanoico (número CAS: 506-12-7), ácido esteárico (número CAS: 57-11-4), ácido araquídico (número CAS: 506-30-9), ácido behénico (número CAS: 112-85-6), trimetiloletano (número CAS: 77-85-0), estearamina (octadecilamina) (Sigma-74750), cetilamina (hexadecilamina) (Sigma-445312).

Según las aplicaciones respectivas de la invención, los criterios de selección para seleccionar el material de cambio de fase para uso en el núcleo interno 30 incluyen las propiedades termodinámicas, cinéticas y químicas del material de cambio de fase. Para algunas aplicaciones, el material de cambio de fase se selecciona para que tenga propiedades termodinámicas específicas, tales como una temperatura de fusión en el rango de temperatura de funcionamiento deseado, un alto calor latente de fusión por unidad de volumen, alto calor específico, alta densidad, alta conductividad térmica, pequeños cambios de volumen en la transformación de fase, pequeña presión de vapor a temperaturas de funcionamiento y/o una fusión congruente. Para algunas aplicaciones, el material de cambio de fase se selecciona para que tenga propiedades cinéticas específicas, tales como una alta velocidad de nucleación y/o una alta velocidad de crecimiento de cristales. Para algunas aplicaciones, el material de cambio de fase se selecciona para que tenga propiedades químicas específicas, tales como la estabilidad química, reversibilidad del ciclo de cambio de fase sin degradación de las partículas después de un gran número de ciclos de cambio de fase, no ser corrosivo y/o no ser tóxico.

Para algunas aplicaciones, el material de cambio de fase tiene una conductividad térmica relativamente baja, y está dispuesto para tener una gran área de superficie para superar la baja conductividad térmica y aumentar el flujo de calor hacia el material de cambio de fase.

Como se describió anteriormente en este documento, y como se muestra en la transición de la Fig. 2A a la Fig. 2B, típicamente, la nanopartícula 22 tiene una forma al menos parcialmente autoajustable, las nanopartículas se configuran para ser alargadas a una forma generalmente elipsoide (por ejemplo, una forma elipsoide triaxial, o un elipsoide prolato u oblato de forma de revolución). Se observa que típicamente, la nanopartícula no se alargará hasta una forma geométrica precisa de elipsoide, sino que asumirá una forma generalmente elipsoidal cuando se alargue al máximo.

Típicamente, para que un tratamiento contra el cáncer como se describe en este documento sea efectivo, las nanopartículas 22 necesitan tener un cierto volumen mínimo, por al menos una de las siguientes razones:

(1) Las células tumorales tienden a no unirse con partículas que están por debajo de un volumen dado.

(2) Se requiere un volumen mínimo de nanoesferas 34 de metal para facilitar la absorción preferencial de energía por las nanopartículas 22. De esta manera, la densidad de flujo de calor promedio en las células cancerosas dentro de la región del cuerpo del sujeto que se calienta por el dispositivo de calentamiento es sustancialmente mayor que el de la densidad de flujo de calor promedio en las células sanas dentro de la región que se calienta por el dispositivo de calentamiento, como se describió anteriormente en este documento.

(3) Se requiere que el núcleo interno del material de cambio de fase tenga un volumen mínimo dado, para que el material de cambio de fase absorba eficazmente el calor como calor latente de fusión, a fin de evitar que la temperatura de la nanopartícula aumente por encima de la temperatura de cambio de fase.

Típicamente, el núcleo interno 30 del material de cambio de fase tiene un volumen de al menos 15000 nm³, por ejemplo, al menos 50000 nm³, o al menos 85000 nm³. Para algunas aplicaciones, el núcleo interno 30 del material de cambio de fase tiene un volumen inferior a 400.000 nm³, por ejemplo, menos de 270000 nm³, o menos de 145000 nm³. Por ejemplo, el núcleo interno 30 puede tener un volumen de 15000-400.000 nm³, por ejemplo, 50000-270000 nm³ o 85000-145000 nm³.

Para algunas aplicaciones, cuando el núcleo interno 30 tiene una forma esférica (como se muestra, para fines ilustrativos, en la Fig. 2A), el núcleo interno 30 del material de cambio de fase tiene un diámetro de al menos 30 nm, por ejemplo, al menos 45 nm, o al menos 55 nm. Para algunas aplicaciones, cuando el núcleo interno 30 tiene una forma esférica, el núcleo interno 30 del material de cambio de fase tiene un diámetro inferior a 90 nm, por ejemplo, inferior a 80 nm o inferior a 65 nm. Por ejemplo, cuando el núcleo interno 30 tiene una forma esférica, el núcleo interno 30 puede tener un diámetro de 30-90 nm, por ejemplo, 45-80 nm, o 55-65 nm.

Como se describió anteriormente en este documento, típicamente, el diámetro de cada una de las nanoesferas 34 es mayor de 1 nm (por ejemplo, mayor de 3 nm) y/o menor de 10 nm (por ejemplo, menor de 7 nm), por ejemplo, entre 1 y 10 nm, o entre 3 nm y 7 nm. La longitud de cada cadena de polímero 36, cuando la cadena está estirada al máximo, generalmente es mayor de 1 nm (por ejemplo, mayor de 1,5 nm) y/o menor de 4 nm (por ejemplo, menor de 3 nm), por ejemplo, 1-4 nm, o 1,5- 3 nm. La longitud de cada una de las cadenas de polímero 37, cuando la cadena está estirada al máximo, es típicamente mayor de 2 nm (por ejemplo, mayor de 4 nm), y/o menor de 10 nm (por ejemplo, menor de 8 nm), por ejemplo, de 2-10 nm, o 4-8 nm.

La nanopartícula 22 tiene típicamente un volumen de al menos 65000 nm³, por ejemplo, al menos 110000 nm³, o al menos 180,000 nm³. Además, típicamente, en su configuración esférica, la nanopartícula tiene un diámetro de menos de 900000 nm³, por ejemplo, menos de 700000 nm³, o menos de 525000 nm³. Para algunas aplicaciones, la nanopartícula tiene un volumen de 65000-900000 nm³, por ejemplo, 110000-700000 nm³, o 180000-525000 nm³.

Cuando tiene una forma esférica (como se muestra, con fines ilustrativos, en la Fig. 2A), la nanopartícula 22 típicamente tiene un diámetro de al menos 50 nm, por ejemplo, al menos 60 nm, o al menos 70 nm. Además, típicamente, en su forma esférica, la nanopartícula tiene un diámetro de menos de 120 nm, por ejemplo, menos de 110 nm, o menos de 100 nm. Para algunas aplicaciones, en su forma esférica, la nanopartícula tiene un diámetro de 50-120 nm, por ejemplo, 60-110 nm, o 70-100 nm. (Se observa que, aunque el término "nanopartícula" se define típicamente como una partícula de entre 1 y 100 nanómetros de tamaño, el alcance de la presente solicitud incluye una nanopartícula 22 que tiene un tamaño que es ligeramente mayor que 100 nm, por ejemplo, hasta 120 nm, como se describió.)

Se observa que, únicamente con fines ilustrativos, la nanopartícula 22 se muestra en la Fig. 2A en una configuración esférica, y las dimensiones de la nanopartícula 22 se proporcionan en este documento anteriormente, para cuando la nanopartícula tiene una forma esférica. Sin embargo, la nanopartícula 22 no necesariamente asume una forma esférica cuando está en el torrente sanguíneo del sujeto, incluso si la nanopartícula no está siendo sometida a presión osmótica, hidrostática y/o cualquier otra presión dentro del cuerpo. Más bien, la nanopartícula puede asumir, por ejemplo, una forma de lágrima, una forma de borla, una forma de elipsoide y/o puede ser amorfa. Sin embargo, la nanopartícula 22 tiene un volumen sustancialmente fijo, como se proporcionó anteriormente en este documento. Además, la nanopartícula está configurada típicamente para tener una forma al menos parcialmente autoajustable, de modo que la nanopartícula pueda pasar a través de una barrera anatómica que tenga un tamaño que sea mayor que un tamaño de umbral mínimo, por ejemplo, en respuesta a la presión hidrostática y/o la presión osmótica que se ejerce sobre la nanopartícula, como se describe con más detalle a continuación en este documento.

Típicamente, las siguientes características de la nanopartícula 22 contribuyen a que la nanopartícula sea autoajustable en su forma:

1) El núcleo interno 30 está hecho de un material de cambio de fase, como parafina, que es amorfo.

2) Las nanoesferas 34 están dispuestas en el extremo de las cadenas de polímero 36 a una separación la una de la otra, de manera que cada una de las nanoesferas pueda moverse con respecto a las otras nanoesferas.

3) Las cadenas de polímero 36 y las cadenas de polímero 37 son deformables y pueden cambiar de forma, por

ejemplo, de una línea recta a una configuración enrollada.

Típicamente, las nanopartículas 22 se administran al sujeto sistémicamente (por ejemplo, por vía oral y/o intravenosa). Para algunas aplicaciones, con el fin de evitar que el hígado, el bazo, las glándulas y/o cualquier parte del sistema de fagocitos mononucleares del sujeto (es decir, el sistema reticuloendotelial del sujeto), filtre las nanopartículas de la sangre del sujeto, las nanopartículas están configuradas para alargarse (como se muestra esquemáticamente en las Figs 2B y 2C) en una forma generalmente elipsoide, de modo que al menos dos de los semiejes del elipsoide tengan un diámetro inferior a 30 nm, por ejemplo, de menos de 25 nm. Por ejemplo, como se muestra en la Fig. 2C, uno de los semiejes de la nanopartícula SA1 suele ser inferior a 30 nm, por ejemplo, menos de 25 nm, y el segundo de los semiejes de la nanopartícula SA2 suele ser inferior a 30 nm, por ejemplo, menos de 25 nm.

Para algunas aplicaciones, incluso en su configuración alargada al máximo (es decir, en la configuración en la que la nanopartícula se alarga en una forma generalmente elipsoidal, pero no puede ser más alargada), la nanopartícula 22 se configura de manera tal que cada uno de los semiejes del elipsoide es mayor de 5 nm, por ejemplo, mayor de 10 nm. Por ejemplo, como se muestra en la Fig. 2C, ambos semiejes SA1 y SA2 son mayores de 5 nm, por ejemplo, mayores de 10 nm. Para algunas aplicaciones, de esta manera, se evita que la nanopartícula atraviese la barrera hematoencefálica. Como se describió anteriormente, la capa externa 32 incluye moléculas de una sustancia que se une preferentemente a las células cancerosas en comparación con las células no cancerosas (por ejemplo, los anticuerpos, glucosa y análogos o derivados de la glucosa (como la fluorodesoxiglucosa y/o D-glucosa)) también tienen una captación preferencial por el cerebro en relación con el resto del cuerpo. Por lo tanto, la nanopartícula 22 está configurada típicamente de tal manera que incluso en su configuración alargada al máximo, cada uno de los semiejes del elipsoide es mayor de 5 nm, por ejemplo, mayor de 10 nm, para evitar que la nanopartícula pueda atravesar la barrera hematoencefálica.

Como se describió anteriormente en este documento, típicamente, las cadenas de polímero 36 definen los respectivos extremos hidrófobos e hidrófilos, y están dispuestas entre el núcleo interno 30 y la capa externa 32. Típicamente, se usa una poliéteramina, por ejemplo, una poliéteramina Jeffamine®, tal como polietilenglicol (PEG) o polipropileno en las cadenas de polímero 36. Típicamente, las cadenas de polímero 36 actúan para unir el núcleo interno 30 a la capa externa 32, y contribuyen a la propiedad de autoajuste de la nanopartícula 22 como se describe en este documento. Además, típicamente, las cadenas de polímero 37 están dispuestas alrededor de la capa externa 32. Típicamente, se usa una poliéteramina, por ejemplo, una poliéteramina Jeffamine®, tal como polietilenglicol (PEG) o polipropileno, en las cadenas de polímero 37. Las cadenas de polímero 37 al menos parcialmente enmascaran otros componentes de la nanopartícula 22 (por ejemplo, la capa externa 32) de las células fagocíticas del sistema de fagocitos mononucleares del sujeto (es decir, el sistema reticuloendotelial del sujeto), evitando así que las células fagocíticas destruyan la nanopartícula.

Para algunas aplicaciones, los métodos descritos en este documento se aplican al sujeto mientras se toma una imagen del sujeto, por ejemplo, utilizando protocolos de imágenes por tomografía computarizada, sonidos, ultrasonidos y MRI. Para algunas aplicaciones, la sustancia se administra al sujeto, y el cuerpo del sujeto (o una región del mismo) se irradia con la energía que es absorbida preferentemente por los grupos, como se describe en este documento. Mientras se irradia el cuerpo del sujeto, se toma una imagen del cuerpo del sujeto usando un protocolo de imagen sensible al calor (por ejemplo, usando MRI) para detectar qué regiones del cuerpo del sujeto (incluidas las células cancerosas) se han calentado.

Datos experimentales

Se prepararon nanopartículas que incluían parafina envuelta con PPO-PEO-PPO/PEO (como se describió en general en este documento anteriormente) usando un método de emulsificación/evaporación del disolvente. Gotas de una solución de cera de parafina en diclorometano se añadieron a una solución acuosa de N,N-metilbisacrilamida (BIS) y una mezcla de un copolímero de tri/dibloque acrilado. Se utilizó Jeffamine® 1900 como el copolímero tri/dibloque. Jeffamine® 1900 es un copolímero de bloques compuesto de óxido de polipropileno/óxido de polietileno: NH₂-PPO-PEO-PPO-NH₂, funcionalizado con grupos de acrilamida polimerizables ya sea (a) en un extremo, tal como para proporcionar un copolímero de bloques con carga positiva de tipo acrílo-NH-A-B-NH₃⁺, o (b) en ambos extremos, como para proporcionar un copolímero de tres bloques de tipo acrílo-NH-B-A-B-NH-acrílo.

La mezcla se sometió a ultrasonificación para formar una emulsión estable de aceite en agua. Una vez que se evaporó el disolvente residual dentro de las gotitas, se obtuvieron nanopartículas de PPO-PEO-PPO/PEO envolviendo la cera de parafina, en una estructura de nanodépósito. Dado que los monómeros poseen funciones polimerizables, se usó la activación por radicales a temperatura elevada para iniciar la polimerización y la reticulación dentro de las partículas autoensambladas, lo que resultó en la formación de nanopartículas con una estructura de cubierta reticulada de PEO-PPO-PEO/PEO con un núcleo lleno de aceite en el interior. Las nanopartículas resultantes poseían grupos amino terminales que actuaban como puntos de unión para pequeñas partículas de oro coloidal. Los puntos de unión se usaron como lugares de nucleación para la coalescencia de una capa delgada de oro utilizando cloruro de tetrakis(hidroximetil)fosfonio (THPC) como agente reductor. Como se describió anteriormente en este documento, las nanoesferas de oro se unieron a las nanopartículas, de manera que cada una de las nanoesferas de oro se separó de todas las demás nanoesferas de la capa superior, de manera que

la capa superior formó una cubierta segmentada. El espesor de la envoltura segmentada se controló usando ácido cloroaúrico e hidróxido de amonio.

Se añadió isocianato de SH-PEG2K-fluoresceína (FITC) a la sal sódica de 1-tio-β-D-glucosa y se añadió la solución de la mezcla a las nanopartículas de parafina encapsuladas. La mezcla se agitó en vórtex durante 10 minutos y luego se agitó en un agitador orbital a temperatura ambiente durante 24 horas. Las nanopartículas se centrifugaron antes de ser dispersadas de nuevo y lavadas.

Habiendo preparado las nanopartículas de la manera descrita anteriormente, se usaron las nanopartículas para realizar un experimento en un conjunto de ratones. Células tumorales se inyectaron subcutáneamente en el conjunto de ratones. Los volúmenes de los tumores subcutáneos se midieron diariamente. Cuando el tumor de un ratón dado alcanzó un volumen de 300 mm³, al ratón se le inyectaron las nanopartículas. Los ratones se pesaron y se inyectó un volumen de 10 microlitros de las nanopartículas, por gramo de peso del ratón. Después de administrar las nanopartículas a los ratones, los ratones se sacrificaron en los momentos respectivos subsiguientes a la administración de las nanopartículas a los ratones respectivos. Se recolectaron órganos, tales como el hígado y el bazo, de cada uno de los ratones, así como el tumor de cada uno de los ratones. Los órganos, así como el tumor se pesaron, y posteriormente, los órganos y el tumor se colocaron en ácido, de modo que toda la materia orgánica se disolvió. La materia que quedaba de cada uno de los órganos y el tumor se analizó luego mediante espectrometría de masas de plasma acoplado inductivamente (ICP-MS), para detectar la cantidad de oro (de las nanoesferas de oro de las nanopartículas) que estaba presente en cada uno de los órganos y del tumor. De esta manera, se determinó la cantidad de oro por unidad de peso de tejido para el hígado, el bazo y el tumor. Dado que, incluso después de haber sido colocado en el ácido el oro de las nanopartículas permanece intacto, la cantidad de oro presente en los órganos y tumores de los ratones es indicativa del volumen de nanopartículas que alcanzaron los órganos y el tumor.

La Fig. 3 es una gráfica que muestra los resultados del experimento descrito anteriormente. La curva discontinua muestra una gráfica de la cantidad de oro (en microgramos de oro, por miligramo de tejido) que estaba presente en los hígados y los bazos de ratones que se sacrificaron en los periodos de tiempo respectivos después de la administración de las nanopartículas a los ratones. La línea continua muestra una gráfica de la cantidad de oro que estaba presente en los tumores de los ratones que se sacrificaron en los respectivos periodos de tiempo después de la administración de las nanopartículas a los ratones. El gráfico se basa en los datos de los ratones que se sacrificaron, respectivamente, 15 minutos, 30 minutos, 60 minutos, 120 minutos y 240 minutos después de la administración de las nanopartículas a los ratones.

Como se indicó anteriormente en este documento, la cantidad de oro que estaba presente en los órganos y tumores de los ratones es representativa del volumen de nanopartículas que alcanzaron los órganos y el tumor. Se puede observar que, con el tiempo, la cantidad de oro que está presente en el hígado y el bazo disminuye, mientras que la cantidad de oro que está presente en el tumor aumenta. Estos resultados indican que las nanopartículas como se describen en este documento (a) son capaces de pasar a través del hígado y el bazo debido al hecho de que las nanopartículas tienen una forma autoajustable, y (b) se acumulan en la vecindad de las células cancerosas, debido a la tendencia de las nanopartículas de unirse preferentemente a las células cancerosas.

Para algunas aplicaciones, el aparato y los métodos descritos en este documento se realizan en combinación con el aparato y los métodos descritos en el documento de patente de los Estados Unidos US 2012/0221081 de Hof.

Los expertos en la materia apreciarán que la presente invención no se limita a lo que se ha mostrado y descrito particularmente anteriormente en este documento. Más bien, el alcance de la presente invención se define por las reivindicaciones, y puede incluir tanto combinaciones como subcombinaciones de las diversas características descritas anteriormente en este documento, así como variaciones y modificaciones de las mismas que no se encuentran en la técnica anterior que se les podría ocurrir a los expertos en la técnica al leer la descripción anterior.

REIVINDICACIONES

1. Un aparato para uso con un sujeto que padece cáncer, el cuerpo del sujeto que contiene células cancerosas y células no cancerosas, y para uso con un dispositivo de calentamiento (26) configurado para calentar al menos una parte del cuerpo del sujeto, el aparato comprende:
- 5 una nanopartícula (22) que comprende:
- un núcleo interno (30);
 - una capa externa (32) dispuesta alrededor del núcleo interno (30), la capa externa (32) comprende:
 - una pluralidad de nanoesferas (34) de al menos un metal, y
 - una pluralidad de moléculas (38) de una sustancia que se une preferentemente a las células cancerosas en comparación con las células no cancerosas,
 - 10 las nanopartículas (22) que tienen un volumen de al menos 65000 nm^3 ,
- caracterizada por que:
- el núcleo interno (30) comprende un material de cambio de fase que se configura para absorber el calor latente de fusión al someterse a un cambio de fase seleccionado del grupo que consiste en: de sólido a líquido, y de gel a líquido, el cambio de fase ocurre a una temperatura de cambio de fase de entre 42° C y 80° C ;
 - 15 la capa externa (32) no es una capa continua, con separaciones entre cada una de las nanoesferas (34) y las nanoesferas (34) adyacentes a ella lo que permite que las nanoesferas (34) se muevan respecto una de otra; y
 - las nanopartículas (22), en virtud de cada una de las nanoesferas (34) que están separadas unas de otras de las nanoesferas (34) de la capa externa (32), se pueden alargar en un elipsoide de modo que cuando la nanopartícula (22) se alarga al máximo:
 - 20 cada uno de los semiejes definidos por el elipsoide es mayor de 5 nm, y al menos dos de los semiejes del elipsoide son menores de 30nm.
2. El aparato según la reivindicación 1, en donde la nanopartícula (22) está configurada para alargarse en respuesta a la presión hidrostática dentro del cuerpo del sujeto, y/o en respuesta a la presión osmótica dentro del cuerpo del sujeto.
- 25 3. El aparato según la reivindicación 1, en donde la nanopartícula (22) está configurada para ser bloqueada en cuanto al pasar a través de la barrera hematoencefálica del sujeto, al ser alargada en un elipsoide, de tal manera que incluso cuando la nanopartícula (22) está alargada al máximo, cada uno de los semiejes definidos por el elipsoide es mayor de 5 nm.
- 30 4. El aparato según la reivindicación 1, en donde la nanopartícula (22) está configurada para que pueda pasar a través del hígado del sujeto, glándulas del sujeto, sistema de fagocitos mononucleares del sujeto, y/o el bazo del sujeto, al ser alargada en un elipsoide, de modo que cuando la nanopartícula (22) se alarga al máximo al menos dos de los semiejes del elipsoide tienen menos de 30 nm.
- 35 5. El aparato según la reivindicación 1, en donde el material de cambio de fase está configurado para prevenir que la nanopartícula (22) se caliente a una temperatura que sea mayor que la temperatura del cambio de fase mediante la absorción del calor latente de fusión.
6. El aparato según la reivindicación 1, en donde las nanoesferas (34) del al menos un metal comprenden nanoesferas de oro.
- 40 7. El aparato según la reivindicación 1, en donde la pluralidad de moléculas (38) de la sustancia que se une preferentemente a las células cancerosas en comparación con las células no cancerosas comprende una pluralidad de moléculas de glucosa, una pluralidad de moléculas de un análogo de glucosa, una pluralidad de moléculas de derivados de glucosa, y/o una pluralidad de moléculas de un anticuerpo.
8. El aparato según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde la nanopartícula (22) comprende además una pluralidad de cadenas de polímero (36) dispuestas entre el núcleo interno (30) y la capa externa (32), estando la capa externa (32) unida al núcleo interno (30) a través de las cadenas de polímero (36).
- 45 9. El aparato según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde la nanopartícula (22) comprende además una pluralidad de cadenas de polímero (37) dispuestas alrededor de la capa externa.
10. El aparato según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde las nanopartículas (22) están configuradas para usarse con un dispositivo de calentamiento por radiofrecuencia inductiva (26), y en el que las

nanoesferas (34) están configuradas para ser calentadas por el dispositivo de calentamiento por radiofrecuencia inductiva (26).

5 11. El aparato según la reivindicación 10, en donde las nanopartículas están configuradas para ser utilizadas con un dispositivo de calentamiento por radiofrecuencia inductiva (26) que transmite energía de RF a una frecuencia dada, y en el que las nanoesferas (34) tienen una frecuencia de resonancia que coincide con la frecuencia dada.

12. El aparato según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde cada una de las nanoesferas (34) está separada de todas las demás nanoesferas (34) de la capa externa (32) por una separación mínima de entre 0,3 nm y 2 nm.

10 13. El aparato según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el núcleo interno (30) tiene un volumen de 50000-270000 nm³.

14. El aparato según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde la nanopartícula (22) tiene un volumen de 110000-700000 nm³.

15. Un método que comprende:

15 sintetizar una nanopartícula (22) para que tenga un volumen de al menos 65000 nm³, la síntesis se lleva a cabo mediante los pasos de:

proporcionar un núcleo interno (30), y

unir una capa externa (32) al núcleo interno (30), la capa externa (32) incluye:

una pluralidad de nanoesferas (34) de al menos un metal, y

20 una pluralidad de moléculas (38) de una sustancia que se une preferentemente con las células cancerosas en comparación con las no cancerosas

caracterizado por que:

la nanopartícula (22) es elongable en un elipsoide, tal que cuando la nanopartícula (22) se alarga al máximo

cada uno de los semiejes definidos por el elipsoide es mayor de 5 nm, y

al menos dos de los semiejes del elipsoide son menores de 30 nm;

25 el núcleo interno (30) incluye un material de cambio de fase que está configurado para absorber el calor latente de fusión, al someterse a un cambio de fase seleccionado del grupo que consiste en: de sólido a líquido y de gel a líquido, el cambio de fase se produce a una temperatura de cambio de fase de entre 42° C y 80° C; y

30 la capa externa (32) no es una capa continua, con separaciones entre cada una de las nanoesferas (34) y las nanoesferas (34) adyacentes a ellas, lo que facilita que las nanoesferas (34) se muevan con respecto unas de otras para de este modo facilitar la elongación de la nanopartícula (22).

