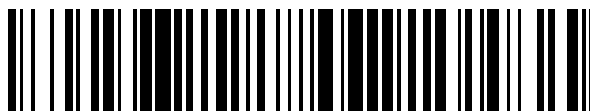


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 711 818**

51 Int. Cl.:

A61K 41/00 (2006.01)

A61K 51/12 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.11.2011** **PCT/NL2011/050754**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.05.2012** **WO12060707**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.11.2011** **E 11782244 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.12.2018** **EP 2635306**

54 Título: **Microesfera que comprende un complejo de metal lantánido**

30 Prioridad:

05.11.2010 EP 10190254

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

07.05.2019

73 Titular/es:

UMC UTRECHT HOLDING B.V. (100.0%)
Yalelaan 40
3584 CM Utrecht, NL

72 Inventor/es:

BULT, WOUTER;
NIJSEN, JOHANNES FRANCISCUS WILHELMUS
y
VAN HET SCHIP, ALFRED DIRK

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 711 818 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

Microesfera que comprende un complejo de metal lantánido

La invención está dirigida a un procedimiento para preparar una microesfera a que comprende un complejo de fosfato de metal lantánido, a una microesfera, a un polvo que comprende una cantidad de las microesferas, a una suspensión que comprende la microesfera o el polvo, al uso de la microesfera, a un procedimiento de adquisición de datos y a una composición terapéutica que comprende la microesfera, el polvo o la suspensión.

Han sido propuestas microesferas de poliácido láctico-(L) (PLLA) cargado con holmio-166 radiactivo como un nuevo tratamiento promisorio para neoplasias hepáticas a los comienzos de los años 1990 (Mumper et al., J. Nucl. Med. 1991, 32, 2139-2143). Desde entonces, estas microesferas han sido estudiadas ampliamente (Nijsen et al., Eur. J. Nucl. Med. 1999, 26, 699-704; Nijsen et al., Biomaterials 2001, 22 3073-3081; Zielhuis et al., Biomaterials 2005, 26, 925-932; y Zielhuis et al., Biomacromolecules 2006, 7, 2217-2223). ¹⁶⁶Ho (166-holmio) es un emisor de beta y gamma combinado. Estas microesferas radiactivas tienen propiedades físicas y químicas superiores a las de las microesferas de ⁹⁰Y (90-itrío) actualmente disponibles (Murthy et al., Radiographics 2005, 25 Suppl. 1, página 41- página 55). Pueden tomarse imágenes de las microesferas cargadas con holmio, por ejemplo, usando imágenes nucleares gracias a la radiación gamma que emite ¹⁶⁶Ho e imágenes de RM gracias al alto valor paramagnético (valor χ) de holmio.

Las microesferas de PLLA (poliácido láctico (L)) cargadas con holmio pueden prepararse incorporando acetilacetato de holmio a poliácido láctico (L) mediante evaporación del disolvente. Se cree que la estabilidad de las microesferas obtenidas de esta manera es el resultado de la interacción de los grupos carbonilos del poliácido láctico (L) con el ion de Ho en el complejo de acetilacetato de holmio (Nijsen et al., Biomaterials 2001, 22 3073-3081). Por lo tanto, el poliácido láctico (L) funciona como un aglutinante o estabilizante para la formación de las microesferas.

Una desventaja de las microesferas de PLLA cargadas con holmio es la capacidad de carga limitada de estas microesferas. La carga promedio de holmio de estas microesferas es de alrededor de 17% en peso (p/p) (Nijsen et al., Biomaterials 2001, 22 3073-3081 y Zielhuis et al., Biomaterials 2005, 26, 925-932).

En la publicación WO-A-2009/011589 se divulgan microesferas con un contenido sustancialmente más alto de metal lantánido. De acuerdo con la invención allí divulgada, las microesferas con alto contenido de metal lantánido se preparan usando un compuesto orgánico de metal lantánido, mientras que no se usa aglutinante, o solo cantidades muy pequeñas de aglutinante, tal como poliácido láctico-(L). Los iones de lantánido forman un complejo con una cantidad de moléculas orgánicas, tales como acetilacetato, 3,5-heptanodiona, y/o metacrilato de 2-(acetoacetoxietilo). La invención de la publicación WO-A-2009/011589 muestra que la reducción de material aglutinante no conduce a una desintegración de las microesferas. En lugar de esto, las microesferas resultantes son altamente estables y contienen una alta cantidad de lantánido mientras que no se necesita aglutinante (o casi no se necesita). Por consiguiente, pueden prepararse microesferas que tienen un contenido de metal lantánido de más de 20% en peso con base en la microesfera total. Estas microesferas tienen una cantidad de ventajas que incluyen un tiempo de activación de neutrones más breve y una actividad específica más alta. Esto a su vez conduce a una cantidad reducida de microesferas que deban administrarse a pacientes y a señales mejoradas de IRM (imágenes de resonancia magnética).

Sin embargo, sería deseable diseñar microesferas en las cuales los ligandos que forman complejos con el metal lantánido se basen en compuestos que existan naturalmente en el cuerpo de modo que, al aplicarse a un paciente, se minimicen los posibles efectos tóxicos de las microesferas.

El objetivo de la invención es cumplir esta necesidad existente en la técnica y suministrar microesferas mejoradas de metal lantánido.

Los inventores encontraron que este objetivo puede cumplirse, al menos en parte, proporcionando nanoesferas o microesferas de metal lantánido en las cuales el lantánido se encuentre presente en un complejo específico diferente.

En un primer aspecto, la invención está dirigida a un procedimiento para preparar una microesfera que comprende un complejo de fosfato de metal lantánido y el procedimiento comprende

(a) proporcionar una microesfera de complejo orgánico de metal lantánido, en la cual el metal lantánido se encuentra presente en una cantidad de más de 20% en peso con base en el peso total de las microesferas, y en la cual el complejo orgánico de metal lantánido comprende un ion lantánido y ligandos orgánicos con los cuales el ion lantánido forman complejos; y después

(b) reemplazar al menos parte de los ligandos orgánicos en la microesfera de complejo orgánico de metal lantánido con fosfato en una reacción de química suave ("verde") donde el metal lantánido se encuentra presente en la microesfera resultante en una cantidad de más de 20% en peso con base en el peso total de la microesfera y donde el complejo de metal lantánido en la microesfera resultante comprende un ion de lantánido y fosfato.

El ligando orgánico presente originalmente en la microesfera de complejo orgánico de metal lantánido es reemplazado en el procedimiento de la invención con un fosfato según una reacción de química suave, más particularmente en una

reacción de química suave de intercambio iónico. Las reacciones de química suave (*chimie douce*) (Rouxel et al., *Solid State Ionics* 1996, 84, 141-149) son topotácticas, lo que significa que sus productos retienen una memoria de la geometría precursora. El intercambio del ligando orgánico original por fosfato no afecta (o casi) la estructura y la geometría de la microesfera de complejo orgánico original de metal lantánido. Por lo tanto, la microesfera final con ligandos de fosfato tiene esencialmente la misma estructura y geometría que la microesfera de complejo orgánico original de metal lantánido. Usualmente, las reacciones de química suave tienen lugar en condiciones suaves, lo cual es ventajoso cuando participan compuestos orgánicos.

Los inventores encontraron sorprendentemente que cuando se reemplaza el ligando orgánico por fosfato, se mejora aún más la estabilidad de las microesferas de metal lantánido.

- 10 Además, una persona experta que busca microesferas de complejo de fosfato de metal lantánido no prepararía de modo intuitivo una microesfera con otro ligando, sino empezaría directamente con un material de iniciación de fosfato. No es obvio preparar primero microesferas que carezcan de fosfato y sólo luego introducir el fosfato. Sin embargo, al hacer esto se obtienen microesferas de complejo de fosfato de metal lantánido con estructura y propiedades únicas.

- 15 La reacción de *chimie douce* (química suave) de la etapa (b) anterior involucra normalmente suspender la microesfera de complejo orgánico de metal lantánido de la etapa (a) en un regulador de pH de fosfato. La reacción de química suave normalmente ocurre a una temperatura de 100 °C o menos, tal como 90 °C o menos. El regulador de pH de fosfato puede ser, por ejemplo, un regulador de pH de fosfato a un pH de 5.0-10.0, tal como a un pH 7.0-8.0, pH 7.2-7.6, o a pH de aproximadamente 7.4. La concentración de fosfato del regulador de pH puede ser de 100 mM o más. El límite superior de la concentración de fosfato no es crítico. Se espera que la reacción vaya más rápido a concentraciones más altas de fosfato, tales como de 200 mM o más, o 500 mM o más. La reacción de química suave puede realizarse durante 5 horas o más, como 10 horas o más o 24 horas o más. Esto dará lugar, al menos parcialmente, a un intercambio del compuesto orgánico con fosfato. La reacción puede completarse dentro de 10 días o menos, como de 6 días o menos, o incluso 4 días o menos.

- 25 El material de iniciación de complejo orgánico de metal lantánido puede prepararse tal como se describe en la publicación WO-A-2009/011589, es decir:

- disolviendo un compuesto orgánico de metal lantánido en un disolvente orgánico
- emulsionando la fase orgánica en una solución acuosa que comprende un emulsionante;
- agitar, y calentar opcionalmente, la emulsión obtenida de esta manera para reducir el volumen de la emulsión evaporando al menos parte del disolvente orgánico, por lo cual se obtiene una mezcla; y

- 30 - recuperar de la mezcla obtenida de esta manera la microesfera de complejo orgánico de metal lantánido.

De manera ventajosa, el ligando orgánico es un compuesto de betadicarbonilo que exhibe tautomería ceto-enol, tal como acetilacetionato, 2,4-heptanodiona o metacrilato de 2-(acetoacetoxietilo). Estos ligandos permiten la preparación de microesferas con alto contenido de lantánido y estabilidad mejorada. Este alto contenido de lantánido y esta estabilidad mejorada son un resultado de la estructura de la microesfera que se retiene al intercambiar el ligando orgánico por fosfato.

- 35 El material iniciador de la microesfera de complejo orgánico de metal lantánido es preferiblemente libre o sustancialmente libre de un material aglutinante tal como poliácido láctico (L). La cantidad de material aglutinante puede ser, por ejemplo, de menos de 1% en peso, con base en el peso total de la microesfera. En el contexto de esta solicitud, un aglutinante se define como una matriz polimérica a la cual puede incorporarse el complejo de metal, por lo cual el aglutinante sirve para estabilizar y formar la microesfera.

Puesto que la microesfera final con ligandos de fosfato tiene esencialmente la misma estructura y geometría que la microesfera original de complejo orgánico de metal lantánido, la invención está dirigida además a una microesfera que puede obtenerse mediante el procedimiento de la invención. Este procedimiento proporciona microesferas de complejo de fosfato de metal lantánido con estructuras geometrías únicas que se derivan de diferentes ligandos orgánicos.

- 45 En una forma preferida de realización, después de reemplazar al menos parte de los ligandos orgánicos en la microesfera de complejo orgánico de metal lantánido con fosfato en una reacción de química suave, la cantidad de ligando orgánico original en la microesfera resultante es de 20% en peso o menos con base en el peso total de la microesfera, tal como 10% en peso o menos, preferiblemente 5% en peso o menos o 1% en peso o menos. Del modo más preferible, esencialmente todo el ligando orgánico original ha sido reemplazado por fosfato.

- 50 La invención proporciona una microesfera que comprende un complejo de fosfato de metal lantánido, en el cual el metal lantánido se encuentra presente en una cantidad de más de 20 % en peso con base en el peso total de la microesfera y en cuyo caso el complejo de metal lantánido comprende un ion de lantánido y fosfato y dicha microesfera tiene un diámetro en el intervalo de 200 nm a 300 µm.

Los fosfatos de lantánido se conocen como sales ligeramente solubles (Kijkowska et al., Key Engineering Materials 2005, 284-286, 79-82). Estos fosfatos pueden obtenerse por precipitación a partir de soluciones acuosas de sus sales. Sin embargo, esta estrategia no da lugar a formación de microesferas y más en particular no da lugar a la formación de microesferas con características predefinidas (en particular el tamaño, la esfericidad, la rugosidad superficial y la estabilidad). Los inventores encontraron sorprendentemente que las microesferas de la invención tienen excelentes esfericidad y estabilidad y tienen una superficie lisa. Además, puede adaptarse el tamaño.

De acuerdo con la invención, puede usarse cualquiera de los metales lantánidos. De modo adecuado, el metal lantánido comprende uno o más seleccionados del grupo que consiste en holmio, gadolinio, disprosio, lutecio, samario o itrio. Más preferiblemente, el metal lantánido es holmio o itrio. Del modo más preferible, el metal lantánido es holmio.

De manera adecuada, el metal lantánido que ha de usarse según la invención se encuentra presente en una cantidad de más de 22% en peso, con base en el peso total de la microesfera. El lantánido puede estar presente preferiblemente en la microesfera en una cantidad en el intervalo de 25-70 % en peso, con base en el peso total de la microesfera. Cuando el metal lantánido es itrio, el lantánido se encuentra presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de 22-45 % en peso, más preferiblemente en el intervalo de 25-40 % en peso, con base en el peso total de la microesfera. Cuando el metal lantánido no es itrio, preferiblemente se encuentra presente en una cantidad en el intervalo de 30-70% en peso, con base en el peso total de la microesfera, preferiblemente en el intervalo de 40-65 % en peso, tal como en el intervalo de 50-60 % en peso

La diferencia entre las cantidades que van a usarse en caso de que el metal lantánido sea itrio o de que el metal lantánido sea otro tipo de metal lantánido se debe a la diferencia entre la respectiva masa atómica de itrio y los respectivos otros metales lantánidos.

Preferiblemente, la microesfera de la invención tiene un contenido de fósforo atómico de 3 % en peso o más, tal como 5 % en peso o más, o incluso de 10 % en peso o más, con base en el peso total de la microesfera. Debido a la diferencia entre la respectiva masa atómica de itrio y los otros lantánidos respectivos, el contenido de fósforo atómico de las microesferas donde el metal lantánido es itrio puede ser tan alto como 14.1% en peso, mientras que el contenido de fósforo atómico de las microesferas donde el metal lantánido no es itrio puede ser tan alto como 11% en peso.

La microesfera de la invención puede comprender opcionalmente un ligando orgánico. Este ligando orgánico puede pertenecer adecuadamente a los compuestos de betadicarbonilo que exhiben la tautomería ceto-enol, tal como acetilacetato, 2,4-heptanodiona y metacrilato de 2-(acetacetoxietilo). Preferiblemente, el ligando orgánico opcional es acetilacetato. Cuando esta presente, el ligando orgánico se encuentra presente en la microesfera preferiblemente en una cantidad de 20 % en peso o menos con base en el peso total de la microesfera, tal como 10 % en peso o menos, más preferiblemente 5 % en peso o menos, o 1 % en peso o menos.

La microesfera de la invención tiene un diámetro en el intervalo de 200 nm a 300 µm. Tales microesferas pueden usarse de manera atractiva como agente terapéutico local y, además, para propósitos de diagnóstico. Para propósitos terapéuticos locales, la(s) microesfera(s) pueden administrarse adecuadamente de modo local, por ejemplo, por medio de un catéter o por medio de inyección directa, mientras que para propósitos de diagnóstico la o las microesferas pueden introducirse al cuerpo de un individuo mediante administración parenteral, por ejemplo, mediante inyección, infusión, etc. En otra forma de realización, la microesfera según la invención tiene un diámetro en el intervalo de 1-10 µm, tal como en el intervalo de 3-5 µm. En otras formas de realización, la microesfera según la invención tiene un diámetro en el intervalo de 10-200 µm, tal como en el intervalo de 20-50 µm.

En otro aspecto, la invención esta dirigida a un polvo que comprende una cantidad de microesferas tal como se define aquí.

Las microesferas en el polvo tienen preferiblemente una esfericidad promedio, S , de más de 0.90. Más preferiblemente, la esfericidad, S , de las microesferas en el polvo de la invención es de más de 0.92, incluso de modo más preferible de más de 0.95, y del modo más preferible de más de 0.97. La esfericidad, S , se define por medio de la siguiente ecuación

$$S = \frac{4\pi A}{P^2},$$

en la cual

A es el área proyectada de la microesfera en una imagen microscópica; y

P es el perímetro de la microesfera en una imagen microscópica.

La esfericidad promedio del polvo puede determinarse, por ejemplo, introduciendo imágenes de microesferas obtenidas mediante el uso de un microscopio (tal como un microscopio de barrido electrónico) y similares en un dispositivo de análisis de imágenes. Específicamente, el área proyectada A y el perímetro P de cada microesfera puede determinarse con base en las microfotografías obtenidas de esta manera. Por ejemplo, pueden inspeccionarse

200 microesferas arbitrariamente seleccionadas para las esfericidades según el procedimiento anterior y los resultados se promedian y el valor promedio resultante se define como la esfericidad promedio del polvo.

En una forma de realización, la microesfera según la invención ha sido hecha radiactiva. Las microesferas radiactivas contienen un elemento radiactivo que emite radiación adecuada para diagnóstico y/o terapia. Los radionúclidos se descomponen (rápidamente) (vida media de unos cuantos minutos a unas cuantas semanas) para obtener un núclido generalmente estable después de emitir radiación ionizante. Los tipos más comunes de radiaciones ionizantes son (i) partículas alfa, (ii) partículas beta, es decir electrones que se emiten del núcleo atómico, y (iii) rayos gamma (γ) y rayos X. Para propósitos terapéuticos, se aplican los radionúclidos que emiten radiación beta (β) o radiación de electrones y en algunas aplicaciones excepcionales radiación alfa (α). La radiación β daña el ADN en las células, lo cual da lugar a muerte celular.

Preferiblemente, las microesferas según la invención mantienen esencialmente su estructura durante la activación de neutrones.

El registro de imágenes nucleares es extremadamente sensible a anomalías en la estructura o función de un órgano. Los compuestos de diagnóstico radiactivo pueden identificar anomalías de manera temprana en el progreso de una enfermedad, mucho antes de que se vuelvan manifiestos los problemas clínicos. Además, los radio fármacos comprenden la capacidad única de que pueden suministrar una opción de tratamiento intercambiando el núclido diagnóstico por uno terapéutico, der usando el mismo portador. En la mayoría de los lantánidos, sólo la radioactividad del radiofármaco tiene que incrementarse a medida que estos radionúclidos emiten frecuentemente radiación tanto γ , como β para diagnóstico y terapia, respectivamente. La distribución y la vida media biológica del compuesto terapéutico específico son entonces generalmente muy similares a aquellas del compuesto diagnóstico. Por ejemplo, el uso de microesferas de ^{166}Ho para aplicación de diagnóstico en una dosis de cribado contendrá normalmente 100-500 MBq y para tratamiento de diferentes tipos de tumores, por ejemplo, carcinoma hepatocelular (HCC), metástasis en el hígado, una dosis hasta de 16 GBq.

Por lo tanto, en otro aspecto, la invención está dirigida a una composición terapéutica que comprende una microesfera radiactiva o un polvo radioactivo según la invención. Tal composición terapéutica puede llevarse convenientemente a la forma de una suspensión antes de que se administre a un individuo.

Puesto que las microesferas de la invención tienen una cantidad sustancialmente más alta de holmio en comparación con las microesferas de PLLA cargadas con holmio (Nijsen et al., Eur. J.Nucl. Med. 1999, 26, 699-704; Nijsen et al., Biomaterials 2001, 22, 3073-3081; Nijsen et al., Biomaterials 2002, 23, 1831-1839; Zielhuis et al., Biomaterials 2005, 26, 925-932; y Zielhuis et al., Biomacromolecules 2006, 7, 2217-2223) y las microesferas de acetilacetato cargadas con holmio divulgadas en la publicación WO-A-2009/011589, las composiciones terapéuticas de las microesferas de la invención tienen la ventaja de que requieren un tiempo más breve de activación de neutrones y que exhiben una actividad específica más alta. Adicionalmente, se necesita administrar una cantidad reducida de microesferas a los pacientes.

Dicha microesfera de la presente invención puede generarse directamente usando un componente radiactivo, tal como holmio radiactivo. Sin embargo, preferiblemente primero se genera una microesfera radiactiva de la invención, seguido por irradiación de neutrones de dicha microesfera, lo cual disminuye la exposición innecesaria a radiación del personal. Esto puede impedir el uso de altas dosis de componentes radiactivos y la necesidad de instalaciones especialmente equipadas (caras), tales como instalaciones de celdas calientes y de transporte.

La microesfera de la invención puede usarse para visualizar lesiones benignas en esclerosis tuberosa mediante IRM. Las microesferas se usan sin volverlas más radiactivas por medio de irradiación de neutrones.

En otro aspecto más, la invención está dirigida a una suspensión que comprende una microesfera o un polvo según la invención.

La suspensión de la invención comprende adecuadamente una suspensión de barrido, por medio de lo cual la o las microesferas son capaces de perturbar, al menos parcialmente, un campo magnético. Dicha o dichas microesferas pueden detectarse mediante un procedimiento de barrido no radiactivo, tal como imágenes de resonancia magnética (IRM). Preferiblemente dicha suspensión de barrido comprende una suspensión de barrido de IRM o una suspensión de barrido nuclear.

Las imágenes de resonancia magnética (IRM) proporcionan información del status interno de un individuo. Frecuentemente se usa un agente de contraste para poder obtener una imagen de barrido. Por ejemplo, frecuentemente se usan complejos de partículas de ferita y DTPA (ácido dietilaminatriaminapentaacético) de gadolinio en agentes de contraste para barrido de IRM. De esta manera puede obtenerse una buena impresión de los trastornos internos, como la presencia de uno o varios tumores.

Después del diagnóstico, frecuentemente se inicia un tratamiento que incluye administración de una composición farmacéutica a un paciente. Frecuentemente también es importante monitorear el estatus de un paciente durante el tratamiento. Por ejemplo, el curso de un tratamiento y selección de un medicamento pueden monitorearse, así como

también posibles efectos laterales que pueden implicar la necesidad de terminar, o interrumpir temporalmente, cierto tratamiento.

Algunas veces se prefiere tratamiento local en sólo una parte específica del cuerpo. Por ejemplo, el crecimiento tumoral puede contrarrestarse a veces mediante radioterapia interna que comprende la administración de microesferas radioactivas a un individuo. Si dichas microesferas radioactivas se acumulan dentro y/o alrededor del tumor es posible un tratamiento local específico.

La invención también se refiere al uso de una microesfera según la invención para la preparación de una suspensión de barrido. Preferiblemente, la imagen de barrido obtenida usando la microesfera o el polvo es una imagen de barrido de resonancia magnética o una imagen de barrido nuclear. En esta solicitud, tiene que entenderse que el significado de la palabra suspensión incluye al menos las dispersiones.

Una suspensión de barrido de la invención puede usarse para determinar un comportamiento de flujo de una microesfera.

También puede usarse una suspensión de barrido de la invención para detectar un sitio de angiogénesis. Un sitio de angiogénesis puede detectarse determinando el comportamiento de flujo de la o las microesferas según la invención. Normalmente la microesfera tiene un diámetro de aproximadamente 3-5 μm para una aplicación de este tipo.

Por lo tanto, la invención también proporciona el uso de la microesfera según la invención para detectar un sitio de angiogénesis.

Una suspensión de barrido de la invención también es muy adecuada para detectar una neoplasia, por ejemplo, un tumor. Preferiblemente, dicho tumor comprende una metástasis de hígado.

Por lo tanto, a la invención también proporciona el uso de una microesfera según la invención para detectar una neoplasia, tal como un tumor. Un tumor así puede detectarse sin la necesidad de usar material radiactivo. De manera alternativa, pueden usarse microesferas con baja radiactividad. Después de que ha sido detectado un tumor, el tumor puede tratarse con una composición terapéutica según la invención que comprende el mismo tipo de microesferas que dicha suspensión de barrido. En tal composición terapéutica, sin embargo, dichas microesferas se vuelven preferiblemente (más) radiactivas. A pesar de la diferencia en radiactividad, las microesferas de la composición diagnóstica para detectar el tumor y las microesferas de dicha composición terapéutica puede ser químicamente iguales.

En un aspecto, la invención proporciona un procedimiento de adquisición de datos que comprende

- administrar a un individuo una suspensión de barrido que comprende una microesfera según la invención que es capaz de perturbar al menos parcialmente un campo magnético; y
- obtener una imagen de barrido.

En otra forma atractiva de realización de la invención, una microesfera de la invención tiene un diámetro en el intervalo de 15-200 μm , más específicamente en el intervalo de 15-100 μm , incluso más específicamente en el intervalo de 20-100 μm y de la forma más preferible en el intervalo de 20-50 μm o el intervalo de 80-100 μm . Una microesfera de tal tamaño es muy adecuada para propósitos radioterapéuticos. Tal microesfera comprende un diámetro suficientemente grande para permitir que dicha microesfera se aloje dentro de arteriolas. La invención también se refiere al uso de una microesfera según la invención, en cuyo caso la microesfera tiene un diámetro en el intervalo de 20-100 μm , para provocar embolia de un vaso sanguíneo. Al usar microesferas relativamente grandes, por ejemplo, en el intervalo de 50-200 μm , es posible la formación de embolias en tumores, por ejemplo, cáncer óseo y tumores debidos a esclerosis tuberosa. Cuando se usan microesferas que tienen un diámetro en el intervalo de 50-200 μm , la formación de embolia de los vasos que conducen a dicho tumor puede conducir al retardo del crecimiento tumoral.

Como será claro de lo anterior, el tamaño de la microesfera según la invención puede variar considerablemente dependiendo del uso particular destinado. La persona experta en la materia entenderá que el tamaño deseado de la microesfera puede obtenerse ajustando las condiciones relevantes del procedimiento en las condiciones del procedimiento de preparación tal como se han descrito antes, tales como las condiciones del procedimiento de evaporación del disolvente.

En otra forma de realización de la invención se administra una microesfera de la invención a un complejo de interés.

Preferiblemente, un complejo de interés tal comprende un complejo con una función deseada que éste puede realizar dentro de un organismo.

Más preferiblemente, tal complejo de interés comprende una organela o una célula de un organismo. Del modo más preferible, tal complejo de interés comprende un liposoma o un glóbulo sanguíneo blanco. Después de administrar una microesfera de la invención a tal complejo de interés, el complejo de interés puede detectarse mediante un procedimiento de barrido, tal como IRM. De esta manera puede detectarse una presencia y/o migración del complejo de interés. Por ejemplo, un liposoma es útil para entregar un ácido nucleico de interés a un sitio adecuado para terapia

- génica. Si tal liposoma ha sido provisto de una microesfera de la invención, puede determinarse donde se encuentra dicho liposoma dentro de un organismo. Puede estimarse si un ácido nucleico de interés se entrega a un sitio deseado. Como otro ejemplo, después de administrar una microesfera de la invención a un glóbulo sanguíneo blanco, puede detectarse la migración de dicho glóbulo sanguíneo blanco a un sitio de inflamación o a un tumor usando un procedimiento de barrido tal como IRM.
- 5 Por lo tanto, la invención también proporciona el uso de una microesfera de la invención para detectar una presencia y/o migración de un complejo de interés.
- De lo anterior será claro que la suspensión según la invención puede usarse de esta manera en calidad de composición terapéutica y/o composición diagnóstica. Además, dicha suspensión puede usarse para la preparación de una composición diagnóstica.
- 10 Preferiblemente, una suspensión así es esencialmente no radiactiva.
- Preferiblemente, la presente microesfera es biodegradable, lo cual permite la degradación en un cuerpo animal después de haberse usado, por ejemplo, para radioterapia y/o IRM.
- 15 Además, la invención proporciona el uso de una microesfera de la invención para la preparación de una composición terapéutica radiactiva. Además, la invención proporciona el uso de una microesfera según la invención para la preparación de una composición diagnóstica.
- El término "individuo", tal como se usa en esta solicitud, se refiere a un animal, preferiblemente a un humano.
- Preferiblemente, la microesfera según la invención es paramagnética, por ejemplo, que comprende holmio, gadolinio y/o disprosio.
- 20 También se divulga un procedimiento para tratar un individuo que sufre de una neoplasia, por ejemplo, un tumor, que comprende:
- administrar a dicho individuo una suspensión de barrido que comprende una microesfera que es capaz de perturbar, al menos en parte, un campo magnético;
 - obtener una imagen de barrido del individuo;
 - 25 - determinar la distribución de la microesfera dentro del individuo;
 - administrar al individuo una composición terapéutica que comprende la microesfera.
- La microesfera en la composición terapéutica es más radiactiva que la microesfera en la suspensión de barrido.
- La composición terapéutica radiactiva según la invención es particularmente adecuada para tratamiento de un tumor hepático, por ejemplo, una metástasis hepática.
- 30 Por supuesto, también pueden tratarse otros tipos de tumores generando embolias de un vaso sanguíneo por medio de una microesfera de la invención o mediante inyección directa al tumor, conocida como microbraquiterapia intersticial.
- La invención proporciona, además, un procedimiento para preparar una composición terapéutica para el tratamiento de una neoplasia, por ejemplo, un tumor, que comprende las etapas de:
- 35 - en una primera etapa obtener una imagen de barrido, más específicamente una imagen de IRM o una imagen nuclear de una persona a la que se ha proporcionado una suspensión de barrido de la invención;
- en una segunda etapa preparar una suspensión terapéutica para tratamiento de un tumor usando microesferas con esencialmente la misma estructura química que las microesferas en la suspensión de barrido; tales microesferas se hacen más radioactivas que las microesferas en la suspensión de barrido.
- 40 En una forma de realización de la invención, una cantidad de microesferas se prepara antes de obtener dicha imagen de barrido, en cuyo caso se usa una primera parte de dicha cantidad de microesferas para preparar la suspensión de barrido y se usa una segunda parte de la cantidad de microesferas para preparar la suspensión terapéutica.
- La invención proporciona además un procedimiento para obtener una imagen de barrido, el cual comprende administrar una suspensión de barrido a un individuo y, a continuación, generar una imagen de barrido del individuo, en cuyo caso la suspensión de barrido comprende una suspensión de barrido según la invención.
- 45

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar una microesfera que comprende un complejo de fosfato de metal lantánido, y el procedimiento comprende:
 - 5 (a) proporcionar una microesfera de complejo orgánico de metal lantánido, en cuyo caso el metal lantánido se encuentra presente en una cantidad de más de 20% en peso con base en el peso total de las microesferas y el complejo orgánico de metal lantánido comprende un ion de lantánido y ligandos orgánicos con los cuales el ion de lantánido forma un complejo; y después
 - 10 (b) reemplazar al menos parte de los ligandos orgánicos en la microesfera de complejo orgánico de metal lantánido con fosfato en una reacción de química suave, en cuyo caso el metal lantánido se encuentra presente en la microesfera resultante en una cantidad de más de 20% en peso con base en el peso total de la microesfera y el complejo de metal lantánido en la microesfera resultante comprende un ion de lantánido y fosfato.
2. Un procedimiento según la reivindicación 1, que comprende
 - (a) disolver un compuesto orgánico de metal lantánido en un disolvente orgánico
 - (b) emulsionar la fase orgánica en una solución acuosa que comprende un emulsionante;
 - 15 (c) agitar y opcionalmente calentar la emulsión obtenida en (b) para reducir el volumen de la emulsión evaporando al menos parte del disolvente orgánico, por lo cual se obtiene una mezcla que comprende microesferas de complejo orgánico de metal lantánido;
 - (d) recuperar de la mezcla obtenida en la etapa(c) las microesferas; y
 - 20 (e) suspender las microesferas en un regulador de pH de fosfato e incubar las microesferas durante un lapso de 5 horas o más, tal como 10 horas o más para reemplazar al menos en parte los ligandos orgánicos en la microesfera de complejo orgánico de metal lantánido con fosfato.
3. Un procedimiento según la reivindicación 1 o 2, en el cual los ligandos orgánicos comprenden un compuesto de betadicarbonilo que presenta tautomería ceto-enol, tal como acetilacetato, 2,4-heptanodiona o metacrilato de 2-(acetoacetoxietilo); preferiblemente, los ligandos orgánicos son ligandos de acetilacetato.
- 25 4. Una microesfera que puede obtenerse preferiblemente mediante un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, dicha microesfera comprende un complejo de fosfato de metal lantánido en el cual el metal lantánido se encuentra presente en una cantidad de más de 20 % en peso, con base en el peso total de la microesfera, y donde el complejo de metal lantánido comprende un ion de lantánido y fosfato; dicha microesfera tiene un diámetro en el intervalo de 200 nm a 300 μ m.
- 30 5. Una microesfera según la reivindicación 4, que tiene
 - i) un contenido de ligando orgánico de 20 % en peso o menos, tal como 10 % en peso o menos, preferiblemente 5 % en peso o menos, tal como 1 % en peso o menos;
 - ii) un contenido de fósforo atómico de 3 % en peso o más, tal como 5 % en peso o más, o incluso 10 % en peso o más, con base en el peso total de la microesfera;
 - 35 y/o
 - iii) un contenido de metal lantánido de más de 22 % en peso, con base en el peso total de la microesfera, preferiblemente en el intervalo de 22-70 % en peso.
6. Una microesfera según la reivindicación 4 o 5, en la cual
 - el metal lantánido es itrio y en la cual la microesfera tiene un contenido de itrio en el intervalo de 22-45 % en peso, más preferiblemente en el intervalo de 25-40 % en peso, con base en el peso total de la microesfera; o
 - el metal lantánido no es itrio y en cuyo caso la microesfera tiene un contenido de lantánido en el intervalo de 30-70 % en peso, con base en el peso total de la microesfera, preferiblemente en el intervalo de 40-65 % en peso, tal como en el intervalo de 50-60 % en peso
- 45 7. Una microesfera según cualquiera de las reivindicaciones 4-6, en la cual el metal lantánido comprende uno o más del grupo que consiste en itrio, holmio, gadolinio, disprosio, lutecio y samario; preferiblemente el metal lantánido comprende uno o más del grupo que consiste en holmio, gadolinio, disprosio, lutecio, itrio y samario, más preferiblemente el metal lantánido es holmio.
8. Una microesfera según cualquiera de las reivindicaciones 4-7, en la cual la microesfera tiene un diámetro en el intervalo de 1-10 μ m, o en el intervalo de 10-200 μ m.

9. Una microesfera según cualquiera de las reivindicaciones 4-8, en la cual la microesfera se ha hecho radiactiva.

10. Un polvo que comprende una cantidad de microesferas tal como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones 4-9.

5 11. Un polvo según la reivindicación 10, donde dichas microesferas tienen una esfericidad promedio, S , de más de 0.90, preferiblemente más de 0.92, más preferiblemente de más de 0.95, incluso más preferiblemente de más de 0.97, en cuyo caso la esfericidad, S , es definida por

$$S = \frac{4\pi A}{P^2},$$

en la cual

A es el área proyectada de la microesfera en una imagen microscópica; y

10 P es el perímetro de la microesfera en una imagen microscópica.

12. Una suspensión que comprende la microesfera según cualquiera de las reivindicaciones 4-9 o un polvo según la reivindicación 10 u 11; dicha suspensión es preferiblemente una suspensión terapéutica, una suspensión de barrido de IRM y/o una suspensión de barrido nuclear.

15 13. Uso de una microesfera según cualquiera de las reivindicaciones 4-9, de un polvo según la reivindicación 10 o 11, o de una suspensión según la reivindicación 12 para detectar una neoplasia, en cuyo caso dicha neoplasia comprende preferiblemente una metástasis en el hígado.

14. Microesfera según cualquiera de las reivindicaciones 4-9, un polvo según la reivindicación 10 o 11, o una suspensión según la reivindicación 12 para tratar una neoplasia, en cuyo caso dicha neoplasia comprende preferiblemente una metástasis en el hígado.

20 15. Un procedimiento de adquisición de datos el cual comprende

- administrar a un individuo una suspensión de barrido según la reivindicación 12; y
- obtener una imagen de barrido.

25 16. Una composición terapéutica que comprende una microesfera según cualquiera de las reivindicaciones 4-9, un polvo según la reivindicación 10 o 11, o una suspensión según la reivindicación 12, donde la(s) microesfera(s) es (son) radiactiva(s).