

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 734 493**

51 Int. Cl.:

A61K 41/00 (2006.01)

B82Y 5/00 (2011.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.01.2014 PCT/EP2014/051367**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.07.2014 WO14114732**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.01.2014 E 14701965 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2019 EP 2948179**

54 Título: **Composiciones que comprenden nanopartículas de óxido de Hafnio (IV) u óxido de Renio (IV) en combinación con radiaciones ionizantes para tratar el cáncer**

30 Prioridad:

25.01.2013 EP 13305087

25.01.2013 US 201361756533 P

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

10.12.2019

73 Titular/es:

NANOBIOTIX (100.0%)

60 rue de Wattignies

75012 Paris, FR

72 Inventor/es:

BORGHI, ELSA;

LEVY, LAURENT y

POTTIER, AGNÈS

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 734 493 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

Composiciones que comprenden nanopartículas de óxido de Hafnio (IV) u óxido de Renio (IV) en combinación con radiaciones ionizantes para tratar el cáncer

5 La presente descripción se refiere a nanopartículas inorgánicas activables que se pueden usar en el sector sanitario, en particular en la salud humana, para perturbar, alterar o destruir células cancerosas, tejidos u órganos objetivo. Más en particular, se refiere a nanopartículas que pueden generar un efecto terapéutico sorprendentemente eficaz cuando se concentran dentro del tumor y se exponen a radiaciones ionizantes. La descripción también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una población de nanopartículas como se definieron previamente, así como a sus usos.

10 Antecedentes

El cáncer es una de las principales causas de muerte en todo el mundo, y supuso 7,6 millones de muertes (alrededor del 13% de todas las muertes) en 2008 (Organización Mundial de la Salud). El cáncer es un término genérico para un gran grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del cuerpo. Otros términos usados son los tumores malignos y las neoplasias. El cáncer es el crecimiento y la diseminación descontrolada de células anormales. El crecimiento a menudo invade el tejido circundante, y puede metastatizar hacia lugares distantes. Las metástasis son la causa principal de la muerte por cáncer. Se prevé que las muertes por cáncer continúen aumentando en todo el mundo, con una estimación de 13,1 millones de muertes en 2030.

20 El tratamiento del cáncer requiere una selección cuidadosa de una o más intervenciones, tales como cirugía, radioterapia y/o quimioterapia. El objetivo es curar la enfermedad o prolongar considerablemente la vida, y a la vez mejorar la calidad de vida del paciente.

25 Se han usado radiaciones de diversas formas, tales como rayos X, rayos gamma, rayos UV, luz láser, microondas, haces de electrones, así como haces de partículas, por ejemplo, de neutrones, iones de carbono y protones, para tratar las enfermedades malignas. Algunas de dichas radiaciones se han usado en tales aplicaciones en combinación con agentes radiosensibilizantes. Las radiaciones electromagnéticas e ionizantes son capaces, de hecho, de romper la molécula de ADN de la célula, y de ese modo impiden que dicha célula crezca y se divida. Este efecto se puede explicar por la acción de partículas u ondas que crearán una ionización que libera electrones y radicales libres que se desplazan dentro de un volumen definido, y que generarán un depósito de energía en este volumen.

30 El documento US 7.367.934 B2 se refiere a un método para mejorar el efecto de las radiaciones dirigidas a un tejido o una población de células en un animal. Este método comprende una etapa de administración de una cantidad de nanopartículas metálicas a dicho animal para alcanzar una concentración en dicho tejido o dicha población de células del animal de al menos alrededor del 0,1% de metal en peso; y después una etapa de irradiación del animal con una radiación dirigida a dicho tejido o dicha población de células, en la que dicha radiación está en forma de rayos X de alrededor de 1 keV a alrededor de 25.000 keV.

35 El documento WO 2011/127061 A1 se refiere a un método para mejorar el efecto de la radiación dirigida a un tejido o una población de células, que comprende las etapas de: (1) administrar a un animal una cantidad de partículas de Z elevado, y las partículas de Z elevado comprenden una molécula de selección del objetivo con una afinidad por un tejido objetivo o una población de células objetivo y un elemento de Z elevado; y (2) posteriormente irradiar el tejido objetivo o la población de células objetivo con radiaciones ionizantes; en el que las partículas de Z elevado se administran al animal en una cantidad suficiente para alcanzar una concentración en el tejido objetivo o la población de células objetivo de menos del 0,05% de metal en peso.

45 Los inventores proporcionan en la presente memoria una estrategia nueva y potente para usar sus nanopartículas (descritas más adelante en la presente memoria), que son capaces de conseguir una alteración o destrucción muy eficaz de las células cancerosas objetivo en combinación con radiaciones ionizantes, cuando dichas nanopartículas se seleccionan y se concentran de manera adecuada dentro de la localización del cáncer objetivo, como se demuestra en la presente memoria.

Sumario de la invención

50 Los inventores proporcionan ahora una composición ventajosa que comprende partículas inorgánicas para el uso en el tratamiento del cáncer, en particular una composición que permite la destrucción de más de alrededor del 30%, preferiblemente más de alrededor del 44% o más de alrededor del 47%, incluso más preferiblemente más de alrededor del 70%, de células cancerosas en un volumen tumoral de un sujeto (evaluación de la respuesta histológica), o que induce al menos más de un 20% de reducción del tamaño tumoral (evaluación de la respuesta anatómica) en un sujeto, o que induce al menos más de un 20% de disminución del SUV (valor de captación estandarizado) de ¹⁸F-FDG del tumor (evaluación de la respuesta metabólica) en un sujeto, cuando el tumor de dicho sujeto se expone a radiaciones ionizantes.

55 Una vez administrado, el volumen (Vc) de la composición de la invención ocupa entre un 2 y un 50% del volumen tumoral (Vt). Cada nanopartícula inorgánica de la composición tiene un volumen (Vin) que tiene una densidad de

- electrones de al menos 5 veces la densidad de electrones del volumen 1 (V_{w1}) correspondiente de agua. En la presente memoria se reivindica una composición que comprende nanopartículas inorgánicas, en la que la composición tiene un volumen (V_c) que es de entre un 2,5% y un 15% de un volumen tumoral (V_t), el material inorgánico de las nanopartículas es óxido de hafnio (IV) (HfO_2) u óxido de renio (IV) (ReO_2), y las nanopartículas proporcionan más de 7×10^{22} electrones al volumen tumoral (V_t), para el uso en el tratamiento del cáncer en un sujeto humano que tiene un tumor sólido maligno de volumen V_t induciendo la destrucción de más del 70% de las células cancerosas en el tumor sólido de volumen V_t (respuesta tumoral histológica) o induciendo una contracción de más del 20% del tumor sólido de volumen V_t (respuesta tumoral anatómica), y la composición se administra de manera intratumoral al sujeto humano, y el tumor de dicho sujeto se expone a radiaciones ionizantes.
- 5
- 10 En un aspecto particular, en la presente memoria se describe un método para inducir en un sujeto que padece un cáncer (i) la destrucción de más del 30% de las células cancerosas en un volumen tumoral o (ii) al menos más de un 20% de reducción del tamaño tumoral. Este método comprende:
- administrar en un sujeto que padece un cáncer una composición que comprende nanopartículas inorgánicas, y cada una de dichas nanopartículas inorgánicas tiene un volumen (V_{in}) que tiene una densidad de electrones de al menos 5 veces la densidad de electrones del volumen 1 (V_{w1}) correspondiente de agua, y
 - exponer al tumor (tejido objetivo o población de células objetivo) del sujeto a radiaciones ionizantes,
- por lo que se induce (i) la destrucción de más del 30% de las células cancerosas en un volumen tumoral o (ii) al menos más de un 20% de reducción del tamaño tumoral cuando el volumen (V_c) de dicha composición ocupa entre un 2 y un 50% del volumen tumoral (V_t).
- 20 El presente documento describe además el uso de nanopartículas inorgánicas para preparar una composición para inducir en un sujeto que padece un cáncer (i) la destrucción (respuesta patológica) de más de alrededor del 30%, preferiblemente más de alrededor del 44% o 47%, incluso más preferiblemente más de alrededor del 70%, de células cancerosas en un volumen tumoral o (ii) al menos más del 20% de reducción del tamaño tumoral (contracción tumoral), cuando el volumen (V_c) de dicha composición ocupa entre un 2 y un 50% del volumen tumoral (V_t) y cuando el tumor se expone a radiaciones ionizantes, en el que cada nanopartícula inorgánica tiene un volumen (V_{in}) que tiene una densidad de electrones de al menos 5 veces la densidad de electrones del volumen 1 (V_{w1}) correspondiente de agua.
- 25
- En un aspecto preferido, dicho volumen de la composición (V_c) tiene una densidad de electrones de al menos un 3% de la densidad de electrones del volumen 2 (V_{w2}) correspondiente de agua, e incluso más preferiblemente dichas nanopartículas inorgánicas proporcionan más de 3×10^{22} electrones, preferiblemente más de 7×10^{22} electrones, a la masa tumoral.
- 30
- En un aspecto preferido adicional, estas nanopartículas inorgánicas proporcionan más de 3×10^{22} electrones, preferiblemente más de 7×10^{22} electrones a la masa tumoral. En otro aspecto preferido, el volumen de la composición (V_c) (de manera ventajosa adicionalmente) tiene una densidad de electrones de al menos un 3% de la densidad de electrones del volumen 2 (V_{w2}) correspondiente de agua (Figura 1).
- 35
- Los resultados presentados por primera vez en el contexto de la presente invención demuestran ahora que una composición que comprende nanopartículas inorgánicas de elevada densidad de electrones que ocupa entre un 2 y un 50% del volumen tumoral son capaces de inducir al menos más de alrededor del 30%, preferiblemente más de alrededor del 44% o 47%, incluso más preferiblemente más de alrededor del 70% de destrucción de células cancerosas cuando las nanopartículas inorgánicas proporcionan al menos preferiblemente más de 3×10^{22} electrones, por ejemplo más de alrededor de $3,2 \times 10^{22}$ electrones, preferiblemente más de 7×10^{22} electrones a la masa tumoral. Cada nanopartícula de la composición tiene de manera ventajosa una densidad de electrones al menos 5 veces la densidad de electrones de la misma nanopartícula compuesta de moléculas de agua.
- 40

Descripción detallada de la invención

NANOPARTÍCULA INORGÁNICA

45 TAMAÑO

En el espíritu de la invención, el término "nanopartícula" se refiere a un producto, en particular un producto sintético, con un tamaño en el intervalo de nanómetros, en general entre 1 nm y 500 nm.

El término "cristalito" se refiere en la presente memoria a un producto cristalino. El tamaño del cristalito y su estructura y composición se pueden analizar a partir de un difractograma de rayos X.

50 La expresión "agregado de cristalitos" se refiere a un ensamblaje de cristalitos unidos entre sí fuertemente, en general de manera covalente.

La nanopartícula descrita en la presente memoria es en general un cristalito y/o un agregado de cristalitos.

Las expresiones "tamaño de la nanopartícula" y "mayor tamaño de la nanopartícula" se refieren en la presente memoria

a la "mayor dimensión de la nanopartícula" o "diámetro de la nanopartícula". Se puede usar la microscopía electrónica de transmisión (TEM) para medir el tamaño de la nanopartícula. También se puede usar la dispersión de luz dinámica (DLS) para medir el diámetro hidrodinámico de las nanopartículas en disolución. Se pueden usar adicionalmente estos dos métodos uno después del otro para comparar las medidas del tamaño y confirmar dicho tamaño. Un método preferido es DLS (Ref. Norma Internacional ISO22412, Análisis del Tamaño de Partículas - Dispersión de Luz Dinámica, Organización Internacional de Normalización (ISO) 2008).

La mayor dimensión de una nanopartícula definida en la presente memoria es en general de entre alrededor de 5 nm y alrededor de 250 nm, preferiblemente entre alrededor de 10 nm y alrededor de 100 nm o alrededor de 200 nm, incluso más preferiblemente entre alrededor de 20 nm y alrededor de 150 nm.

10 FORMA

Como la forma de la partícula puede influir en su "biocompatibilidad", se prefiere una partícula que tenga una forma bastante homogénea. Por razones farmacocinéticas, se prefieren las nanopartículas que son de forma básicamente esférica, redonda u ovoide. Tal forma favorece además la interacción de las nanopartículas con las células, o la captación por parte de las células. Se prefiere especialmente una forma esférica o redonda.

15 En general, la mayor dimensión es el diámetro de una nanopartícula de forma redonda o esférica, o la mayor longitud de una nanopartícula de forma ovoide u ovalada.

COMPOSICIÓN/ESTRUCTURA

20 El material inorgánico de la nanopartícula presente en la composición descrita en la presente memoria tiene preferiblemente una densidad (aparente) teórica de al menos 7, y se puede seleccionar de cualquier material que exhiba esta propiedad e identificado en la tabla de Constantes Físicas de Compuestos Inorgánicos que aparece en la página 4-43 del Handbook of Chemistry and Physics (David R. Lide, redactor jefe, 88ª edición, 2007-2008).

El material inorgánico que constituye la nanopartícula es preferiblemente un material que tiene un número atómico efectivo (Z_{ef}) de al menos 25, preferiblemente al menos 40 o 41, más preferiblemente al menos 50 o 51, más preferiblemente al menos 60, 61, 62 o incluso 63.

25 El número atómico efectivo es una expresión que es similar al número atómico, pero se usa para compuestos (p.ej. agua) y mezclas de diferentes materiales (tales como tejido y hueso), en vez de para átomos. El número atómico efectivo calcula el número atómico medio para un compuesto o mezcla de materiales. Se abrevia como Z_{ef} .

El número atómico efectivo se calcula tomando la proporción fraccionaria de cada átomo del compuesto y multiplicándola por el número atómico del átomo. La fórmula para el número atómico efectivo, Z_{ef} , es la siguiente:

$$30 \quad Z_{ef} = \frac{f_1 \times (Z_1)^{2,94} + f_2 \times (Z_2)^{2,94} + f_{32} \times (Z_3)^{2,94} + \dots}{2,94}$$

en la que

f_n es la fracción del número total de electrones asociados a cada elemento, y

Z_n es el número atómico de cada elemento.

35 El número atómico (también conocido como número de protones) es el número de protones hallados en el núcleo de un átomo. Se representa tradicionalmente mediante el símbolo Z . El número atómico identifica de manera exclusiva un elemento químico. En un átomo de carga neutra, el número atómico es igual al número de electrones. Un ejemplo es el agua (H_2O), que está constituida por dos átomos de hidrógeno ($Z=1$) y un átomo de oxígeno ($Z=8$). El número total de electrones es $1+1+8 = 10$. La fracción de electrones que corresponde a los dos hidrógenos es $2/10$, y la fracción de electrones que corresponde al único oxígeno es $(8/10)$. El Z_{ef} del agua es, por lo tanto:

$$40 \quad Z_{ef} = \frac{2 \times 1^{2,94} + 8 \times 8^{2,94}}{2,94} = 7,42$$

Z_{ef} participa en la capacidad de absorción de radiaciones incidentes de las nanopartículas.

El material inorgánico que constituye la nanopartícula se selecciona en general de un óxido, un metal, un sulfuro y cualquier mezcla de los mismos.

45 Cuando el material inorgánico que constituye la nanopartícula es un óxido, este óxido se selecciona de manera ventajosa de óxido de cerio (IV) (CeO_2), óxido de neodimio (III) (Nd_2O_3), óxido de samario (III) (Sm_2O_3), óxido de europio (III) (Eu_2O_3), óxido de gadolinio (III) (Gd_2O_3), óxido de terbio (III) (Tb_2O_3), óxido de disprosio (III) (Dy_2O_3), óxido de holmio (Ho_2O_3), óxido de erbio (Er_2O_3), óxido de tulio (III) (Tm_2O_3), óxido de iterbio (Yb_2O_3), óxido de lutecio (Lu_2O_3), óxido de hafnio (IV) (HfO_2), óxido de tantalio (V) (Ta_2O_5), óxido de renio (IV) (ReO_2), óxido de bismuto (III) (Bi_2O_3). En el contexto de la presente invención, también se puede usar una mezcla de óxidos inorgánicos para preparar la

50 nanopartícula de la invención.

5 Cuando el material inorgánico que constituye la nanopartícula es un metal, este metal se selecciona de manera ventajosa de oro (Au), plata (Ag), platino (Pt), paladio (Pd), estaño (Sn), tantalio (Ta), iterbio (Yb), circonio (Zr), hafnio (Hf), terbio (Tb), tulio (Tm), cerio (Ce), disprosio (Dy), erbio (Er), europio (Eu), holmio (Ho), hierro (Fe), lantano (La), neodimio (Nd), praseodimio (Pr), lutecio (Lu) y mezclas de los mismos. En el contexto de la presente descripción, también es posible una mezcla de metales. También se puede usar una mezcla de un óxido inorgánico y de un metal para preparar la nanopartícula descrita en la presente memoria.

Cuando el material inorgánico que constituye la nanopartícula descrita es un sulfuro, este sulfuro es preferiblemente sulfuro de plata (Ag₂S).

DENSIDAD DE ELECTRONES

10 La densidad de electrones del material que constituye la nanopartícula (cristalitos o agregados de cristalitos) es el número de electrones por volumen de material expresado en electrones/cm³ (e⁻/cm³).

La densidad de electrones se calcula mediante el uso de la ecuación siguiente:

$$\rho_{e\text{-material}} = d_{\text{material}} \times e^{-\text{material}}$$

En la que

15 i. $\rho_{e\text{-material}}$ corresponde a la densidad de electrones del material que constituye la nanopartícula, expresada como el número de electrones por cm³ (e⁻/cm³);

ii. d_{material} corresponde a la densidad (aparente) teórica del material que constituye la nanopartícula (véase la tabla de Constantes Físicas de Compuestos Inorgánicos, página 4-43, en el Handbook of Chemistry and Physics; David R. Lide, redactor jefe, 88ª edición, 2007-2008) y se expresa en g/cm³;

20 iii. $e^{-\text{material}}$ corresponde al número de electrones por gramo de material que constituye la nanopartícula (véase, por ejemplo, la Tabla 5.1 de la página 63, en The Physics of Radiation Therapy, cuarta edición, Faiz M. Khan 2010), y se expresa en electrones/g (e⁻/g).

Cuando el material inorgánico que constituye la nanopartícula es un metal, el número de electrones por gramo de cualquier elemento metálico se puede calcular mediante el uso de la siguiente fórmula:

25
$$N_0 = N \times Z / A$$

N_0 = número de electrones por gramo del elemento

N = número de Avogadro

Z = número atómico del elemento

A = peso atómico del elemento

30 Por ejemplo:

- para el elemento oro, el número de electrones por gramo es $N_0 = 6,022 \times 10^{23} \times 79 / 196,96 = 2,41 \times 10^{23}$

- para el elemento plomo, el número de electrones por gramo es $N_0 = 6,022 \times 10^{23} \times 82 / 207,2 = 2,38 \times 10^{23}$

- para el elemento hierro, el número de electrones por gramo es $N_0 = 6,022 \times 10^{23} \times 26 / 55,845 = 2,80 \times 10^{23}$

35 Por ejemplo, para una nanopartícula de oro (GNP) esférica con un diámetro igual a 100 nm, la densidad de electrones de las nanopartículas es 13,9 veces la densidad de electrones del volumen correspondiente de agua (es decir, una esfera de diámetro igual a 100 nm rellena de moléculas de agua).

$$\frac{\rho_{e\text{-GNP}}}{\rho_{e\text{-agua}}} = \frac{d_{\text{GNP}} \times e^{-\text{GNP}}}{d_{\text{agua}} \times e^{-\text{agua}}} = \frac{19,3 \times 2,41 \times 10^{23}}{1,0 \times 3,34 \times 10^{23}} = 13,9$$

40 Por ejemplo, para una nanopartícula de hierro esférica con un diámetro igual a 100 nm, la densidad de electrones de las nanopartículas es 6,6 veces la densidad de electrones del volumen correspondiente de agua (es decir, una esfera de diámetro igual a 100 nm rellena de moléculas de agua).

$$\frac{\rho_{e\text{-hierroNP}}}{\rho_{e\text{-agua}}} = \frac{d_{\text{hierroNP}} \times e^{-\text{hierroNP}}}{d_{\text{agua}} \times e^{-\text{agua}}} = \frac{7,87 \times 2,80 \times 10^{23}}{1,0 \times 3,34 \times 10^{23}} = 6,6$$

Cuando el material inorgánico que constituye la nanopartícula es en general un óxido o un sulfuro, el número de electrones por gramo de cualquier material que constituye la nanopartícula se puede calcular mediante el uso de la siguiente fórmula

ES 2 734 493 T3

$$e^-_{material} = N \times (\sum Z_{elemento}) / M$$

$e^-_{material}$ = número de electrones por gramo del material que constituye la nanopartícula

N = número de Avogadro

$Z_{elemento}$ = número atómico de cada elemento que constituye el material

5 M = Peso molecular del material que constituye la nanopartícula

Por ejemplo:

- Para las moléculas de agua, el número de electrones por gramo es $e^-_{agua} = 6,022 \times 10^{23} \times (1+1+8) / 18 = 3,34 \times 10^{23}$

- Para un material de óxido de hafnio, el número de electrones por gramo es $e^-_{HfO_2} = 6,022 \times 10^{23} \times (72+8+8) / 210,49 = 2,52 \times 10^{23}$

10 - Para un material de óxido de bismuto, el número de electrones por gramo es $e^-_{Bi_2O_3} = 6,022 \times 10^{23} \times (83+83+8+8+8) / 465,96 = 2,45 \times 10^{23}$

- Para un material de óxido de tantalio, el número de electrones por gramo es $e^-_{Ta_2O_5} = 6,022 \times 10^{23} \times (73+73+8+8+8+8+8) / 441,9 = 2,53 \times 10^{23}$

15 - Para un material de óxido de cerio, el número de electrones por gramo es $e^-_{CeO_2} = 6,022 \times 10^{23} \times (58+8+8) / (172,12) = 2,59 \times 10^{23}$

Por ejemplo, para una nanopartícula de óxido de hafnio (HfO₂) esférica con un diámetro igual a 100 nm, la densidad de electrones de las nanopartículas es 7,3 veces la densidad de electrones del volumen correspondiente de agua (es decir, una esfera de diámetro igual a 100 nm rellena de moléculas de agua).

$$\frac{\rho_{e-HfO_2}}{\rho_{e-agua}} = \frac{d_{HfO_2} \times e^-_{HfO_2}}{d_{agua} \times e^-_{agua}} = \frac{9,7 \times 2,52 \times 10^{23}}{1,0 \times 3,34 \times 10^{23}} = 7,3$$

20 Por ejemplo, para una nanopartícula de óxido de bismuto (Bi₂O₃) esférica con un diámetro igual a 100 nm, la densidad de electrones de las nanopartículas es 6,5 veces la densidad de electrones del volumen correspondiente de agua (es decir, una esfera de diámetro igual a 100 nm rellena de moléculas de agua).

$$\frac{\rho_{e-Bi_2O_3}}{\rho_{e-agua}} = \frac{d_{Bi_2O_3} \times e^-_{Bi_2O_3}}{d_{agua} \times e^-_{agua}} = \frac{8,24 \times 2,53 \times 10^{23}}{1,0 \times 3,34 \times 10^{23}} = 6,5$$

25 Por ejemplo, para una nanopartícula de óxido de tantalio (Ta₂O₅) esférica con un diámetro igual a 100 nm, la densidad de electrones de las nanopartículas es 6,25 veces la densidad de electrones del volumen correspondiente de agua (es decir, una esfera de diámetro igual a 100 nm rellena de moléculas de agua).

$$\frac{\rho_{e-Ta_2O_5}}{\rho_{e-agua}} = \frac{d_{Ta_2O_5} \times e^-_{Ta_2O_5}}{d_{agua} \times e^-_{agua}} = \frac{8,9 \times 2,45 \times 10^{23}}{1,0 \times 3,34 \times 10^{23}} = 6,25$$

30 Por ejemplo, para una nanopartícula de óxido de cerio (CeO₂) esférica con un diámetro igual a 100 nm, la densidad de electrones de las nanopartículas es 5,6 veces la densidad de electrones del volumen correspondiente de agua (es decir, una esfera de diámetro igual a 100 nm rellena de moléculas de agua).

$$\frac{\rho_{e-CeO_2}}{\rho_{e-agua}} = \frac{d_{CeO_2} \times e^-_{CeO_2}}{d_{agua} \times e^-_{agua}} = \frac{7,2 \times 2,59 \times 10^{23}}{1,0 \times 3,34 \times 10^{23}} = 5,6$$

REVESTIMIENTO BIOCOMPATIBLE

35 En una realización preferida, la nanopartícula usada en el contexto de la presente invención para preparar una composición de interés se puede revestir con un material biocompatible seleccionado de un agente que exhibe una propiedad de circulación prolongada. De hecho, cuando las nanopartículas de la presente invención se administran a un sujeto por medio de una vía intravenosa (IV), es especialmente ventajoso un revestimiento biocompatible con un material seleccionado de un agente que exhibe la propiedad de circulación prolongada para optimizar la biodistribución de las nanopartículas. Dicho revestimiento es responsable de la denominada "propiedad de circulación prolongada" de la nanopartícula.

40 Un agente que exhibe propiedades de circulación prolongada puede ser un agente que tiene un grupo estérico. Tal un grupo se puede seleccionar, por ejemplo, de polietileno glicol (PEG); poli(óxido de etileno); poli(alcohol vinílico); poli(acrilato); poli(acrilamida (poli(N-isopropilacrilamida))); policarbamida; un biopolímero; un polisacárido tal como dextrano, xilano y celulosa; colágeno; un compuesto dipolar, tal como polisulfobetaina; etc.

5 En otra realización preferida, las nanopartículas se pueden revestir con un material biocompatible seleccionado de un agente que permite la interacción con un objetivo biológico. Tal agente puede proporcionar, en general, una carga positiva o negativa en la superficie de la nanopartícula. Esta carga se puede determinar mediante medidas del potencial zeta, llevadas a cabo en general en suspensiones de nanopartículas cuya concentración varía entre 0,2 y 10 g/L, estando las nanopartículas suspendidas en un medio acuoso con un pH comprendido entre 6 y 8.

Un agente que forma una carga positiva sobre la superficie de la nanopartícula puede ser, por ejemplo, aminopropiltriethoxisilano o polilisina. Un agente que forma una carga negativa sobre la superficie de la nanopartícula puede ser, por ejemplo, un fosfato (por ejemplo un polifosfato, un metafosfato, un pirofosfato, etc.), un carboxilato (por ejemplo citrato o ácido dicarboxílico, en particular ácido succínico) o un sulfato.

10 Un revestimiento biocompatible completo de la nanopartícula o agregado puede ser ventajoso, en particular en el contexto intravenoso (IV), para evitar la interacción de la superficie de la partícula con cualquier elemento de reconocimiento (macrófago, opsoninas, etc.). El "revestimiento completo" implica la presencia de una compactibilidad muy elevada de moléculas biocompatibles capaces de crear al menos una monocapa completa en la superficie de la partícula.

15 El revestimiento biocompatible posibilita en particular la estabilidad de la nanopartícula en un fluido, tal como un fluido fisiológico (sangre, plasma, suero, etc.), cualquier medio isotónico o medio fisiológico, por ejemplo medios que comprenden glucosa (5%) y/o NaCl (0,9%), que es necesario para una administración farmacéutica.

20 La estabilidad se puede confirmar mediante la cuantificación de un extracto seco mediante el uso de un horno de secado, y medirlo en una suspensión de nanopartículas antes y después de una filtración, en general en un filtro de 0,22 o 0,45 µm.

De manera ventajosa, el revestimiento conserva la integridad de la partícula *in vivo*, asegura o mejora la biocompatibilidad de la misma, y facilita una funcionalización opcional de la misma (por ejemplo, con moléculas espaciadoras, polímeros biocompatibles, agentes de selección del objetivo, proteínas, etc.).

SELECCIÓN DEL OBJETIVO

25 Una nanopartícula particular descrita en la presente memoria puede comprender además un agente de selección del objetivo que permita su interacción con un elemento de reconocimiento presente en la célula objetivo. Tal agente de selección del objetivo actúa en general una vez que las nanopartículas se acumulan en el sitio objetivo. El agente de selección del objetivo puede ser cualquier estructura biológica o química que muestre afinidad hacia moléculas presentes en el cuerpo humano o animal. Por ejemplo, puede ser un péptido, oligopéptido o polipéptido, una proteína, 30 un ácido nucleico (ADN, ARN, siARN, tARN, miARN, etc.), una hormona, una vitamina, una enzima, el ligando de una molécula expresada por una célula patológica, en particular el ligando de un antígeno tumoral, un receptor de hormonas, un receptor de citocinas o un receptor de factores de crecimiento. Dichos agentes de selección del objetivo se pueden seleccionar, por ejemplo, del grupo que consiste en LHRH, EGF, un folato, anticuerpo anti-B-FN, E-selectina/P-selectina, anticuerpo anti-IL-2R α , GHRH, etc.

35 COMPOSICIÓN

Otro objetivo particular descrito en la presente memoria se refiere a una composición farmacéutica que comprende nanopartículas tales como las definidas anteriormente en la presente memoria, preferiblemente junto con un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable.

40 Un objetivo típico descrito en la presente memoria es una composición que induce en un sujeto mamífero que tiene un tumor, preferiblemente en un sujeto humano que tiene un tumor, (i) la destrucción de más del 30% de células cancerosas en un volumen tumoral o (ii) al menos más de un 20% de reducción del tamaño tumoral cuando el volumen (Vc) de dicha composición ocupa entre un 2 y un 50% del volumen tumoral (Vt), y cuando el tumor se expone a radiaciones ionizantes, en la que la composición comprende nanopartículas inorgánicas que tienen un volumen (Vin) que tienen una densidad de electrones de al menos 5 veces la densidad de electrones del volumen 1 (Vw1) correspondiente de agua.

45 En una realización típica, el volumen del tumor del mamífero es de entre 3 cm³ (3 cc) y 5000 cm³ (5000 cc).

La composición puede estar en forma de un sólido, líquido (partículas en suspensión), aerosol, gel, pasta, y similares. Las composiciones preferidas están en forma líquida o en forma de gel. Las composiciones especialmente preferidas están en forma líquida.

50 El vehículo que se emplea puede ser cualquier soporte clásico para la persona experta, tal como, por ejemplo, una solución salina, isotónica, estéril, disolución tamponada, una disolución portadora no acuosa, y similares.

La composición también puede comprender estabilizantes, edulcorantes, tensioactivos, polímeros y similares.

Se puede formular, por ejemplo, como una ampolla, aerosol, botella, comprimido, cápsula, mediante el uso de técnicas de formulación farmacéutica conocidas por la persona experta.

En general, la composición, en forma líquida o en forma de gel, comprende entre alrededor de 0,05 g/L y alrededor de 450 g/L de nanopartículas, entre alrededor de 0,05 g/L y alrededor de 150 g/L de nanopartículas, preferiblemente al menos alrededor de 10 g/L, 20 g/L, 40 g/L, 45 g/L, 50 g/L, 55 g/L, 60 g/L, 80 g/L, 100 g/L, 150 g/L, 200 g/L, 250 g/L, 300 g/L, 350 g/L o 400 g/L de nanopartículas.

- 5 La concentración de nanopartículas en la composición se puede medir mediante el extracto seco. Un extracto seco se mide de manera ideal tras una etapa de secado de la suspensión que comprende las nanopartículas en un horno de secado.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN

- 10 Las nanopartículas descritas en la presente memoria se pueden administrar al sujeto mediante el uso de diferentes vías posibles, tales como por vía local (intratumoral (IT), intraarterial (IA)), subcutánea, intravenosa (IV), intradérmica, por las vías respiratorias (inhalaación), por vía intraperitoneal, intramuscular, intraarticular, intratecal, intraocular u oral (*per os*), preferiblemente mediante el uso de la vía IT, IV o IA.

Se pueden llevar a cabo inyecciones o administraciones repetidas de nanopartículas, cuando sea adecuado.

TUMOR SÓLIDO

- 15 La invención se puede usar para tratar cualquier tipo de tumor sólido maligno, en particular de origen epitelial, neuroectodérmico o mesenquimatoso, así como tumores linfáticos. Las nanopartículas también se pueden usar para tumores en estadio avanzado que no se pueden eliminar quirúrgicamente.

- 20 Las nanopartículas descritas en la presente memoria están destinadas en particular al uso para tratar el cáncer cuando la radioterapia es un tratamiento clásico o es el tratamiento más adecuado para un sujeto particular, o cuando la radioterapia podría estar indicada. Tal cáncer se puede seleccionar en particular del grupo que consiste en cáncer de piel, que incluye las neoplasias malignas asociadas al SIDA, melanoma; cáncer escamoso; tumores del sistema nervioso central, que incluyen de cerebro, cerebelo, hipófisis, médula espinal, bulbo raquídeo, ojo y órbita; tumores de cabeza y cuello; cánceres de pulmón; cánceres de mama; tumores gastrointestinales, tales como cánceres de hígado y del tracto hepatobiliar, cánceres de colon, recto y anal, cáncer de estómago, páncreas, esófago; tumores genitourinarios masculinos, tales como cánceres de próstata, testículos, pene y uretra; tumores ginecológicos, tales como cánceres de cuello uterino, endometrio, ovario, trompa de Falopio, vagina y vulva; tumores suprarrenales y retroperitoneales; sarcomas de hueso y tejidos blandos, independientemente de la localización; y tumores pediátricos, tales como tumor de Wilm, neuroblastoma, tumores del sistema nervioso central, sarcoma de Ewing, etc.

EVALUACIÓN DEL VOLUMEN TUMORAL (V_t) ANTES DEL TRATAMIENTO

- 30 La imagenología del volumen tumoral incluye la radiografía, tomografía computarizada (CT), imagenología de resonancia magnética (MRI), ultrasonidos (US), tomografía computarizada de emisión de fotón único (SPECT), y tomografía de emisión de positrones (PET), como conoce la persona experta. Todas esas técnicas se usan para evaluar el volumen tumoral. CT y MRI son los procedimientos usados con más frecuencia para la planificación del tratamiento.

- 35 MRI usa la potencia de radiofrecuencia en presencia de un campo magnético intenso para perturbar los protones, en el agua o en las cadenas de ácidos grasos, y para permitir que produzcan a su vez una señal de radiofrecuencia. Esta señal se puede registrar mediante el uso de bobinas receptoras. Se pueden aplicar gradientes durante la aplicación del pulso de radiofrecuencia o durante la recepción de esta señal para codificarla espacialmente y crear un mapa de la señal en el cuerpo. Las características del tejido, tales como T1, T2, la susceptibilidad magnética, y las frecuencias resonantes producidas por la grasa, el agua, y otros compuestos se pueden detectar en la imagen.

- 40 La imagenología de tomografía computarizada (CT) se basa en la absorción variable de rayos X en diferentes tejidos, y proporciona una imagenología transversal. El origen de la palabra "tomografía" es la palabra griega "tomos", que significa "porción" o "sección" y "grafos" que significa "dibujo". Un sistema de imagenología CT produce imágenes transversales de los huesos y tejidos blandos dentro del cuerpo. Las imágenes de CT se pueden combinar para crear imágenes en 3D.

EVALUACIÓN DEL VOLUMEN DE LA COMPOSICIÓN (V_c) DENTRO DEL VOLUMEN TUMORAL

Las nanopartículas de la presente invención están compuestas por un material de elevada densidad de electrones. Son intrínsecamente radio-opacas (es decir, absorben los rayos X) y se pueden visualizar fácilmente cuando se usa en general radiografía y tomografía computarizada.

- 50 Se puede calcular el volumen de la composición (V_c) dentro del volumen tumoral (V_t) mediante el uso de la técnica de imagenología de tomografía computarizada (CT). Las nanopartículas usadas para preparar la composición crearán un contraste notable en las imágenes de CT debido a la diferencia de densidad de electrones entre el tejido tumoral y las nanopartículas.

El número Hounsfield es un valor normalizado del coeficiente de absorción de rayos X calculado de un píxel (elemento

gráfico) en un tomograma computarizado, expresado en unidades Hounsfield (HU), en el que el número de CT del aire es -1000 (HU = -1000) y el del agua es cero (HU=0). Para las nanopartículas inorgánicas con una densidad de electrones elevada, la separación entre los tejidos y las nanopartículas se da en general alrededor de valores de HU de 120 o 150. Por encima de valores de HU en general de 120 o 150 hasta 200, no se pueden hallar más densidades de tejidos blandos.

Así, se puede calcular el volumen de la composición (Vc) - el volumen ocupado por las nanopartículas (HU en general por encima de 120 o 150).

La Figura 2 muestra imágenes de CT típicas de un tumor con presencia de nanopartículas de densidad elevada (compuestas de un material de óxido de hafnio). En esta figura, se inyectó una suspensión acuosa de nanopartículas (compuestas de un material de óxido de hafnio) directamente en el tumor (administración intratumoral). No se ha demostrado un escape de nanopartículas de la masa tumoral (< 10%) tras la inyección de las mismas, y se ha demostrado la persistencia de dichas nanopartículas dentro de la estructura tumoral (L. Maggiorella et al. Nanoscale radiotherapy with hafnium oxide nanoparticles. Future Oncology, 2012, 8(9);1167-1181).

En general, el volumen de la composición (Vc) ocupa entre un 2% y un 55% del volumen tumoral. Más preferiblemente, el volumen de la composición ocupa entre un 2% y 50%, 2% y 45%, 2% y 40%, 2% y 35%, 2% y 30%, 2% y 25%, e incluso más preferiblemente entre un 2%, 2,5%, 3% o 5% y 20%, 15% o 10% del volumen tumoral.

CÁLCULO DE LA DENSIDAD DE ELECTRONES EN EL VOLUMEN OCUPADO POR LAS NANOPARTÍCULAS, ES DECIR, EL VOLUMEN DE LA COMPOSICIÓN (Vc) DENTRO DEL VOLUMEN TUMORAL

La densidad de electrones del volumen de la composición (Vc) se calcula mediante el uso de una curva de calibración establecida mediante el uso de un escáner de CT.

En una primera etapa, se calcula el volumen de la composición (Vc) - el volumen ocupado por las nanopartículas (HU en general por encima de 120 o 150 o 200).

En una segunda etapa, dentro del volumen calculado (Vc), se establece un histograma que corresponde a la distribución de valores de HU en general por encima de 120 o 150 o 200. El histograma representa las apariciones de vóxeles relacionados con valores de HU específicos por encima de un umbral específico, en general 120 HU o 150 HU o 200 HU. El valor de HU medio para la distribución de nanopartículas se obtiene mediante el uso de la siguiente ecuación:

$$HU \text{ medio} = \Sigma (HU \times \text{aparición}) / \Sigma \text{apariciones}$$

Se usa una curva de calibración en la que el número Hounsfield (HU) se representa respecto de una concentración incrementada de las nanopartículas en una suspensión o en un gel. Se presenta un ejemplo típico de curva de calibración para nanopartículas de oro con un tamaño que oscila de 15 nm hasta 105 nm (GNPs) en la Figura 3.

A partir de la curva de calibración, se calcula una concentración media de nanopartículas (X_{media} en g/L).

En una tercera etapa, se calcula el volumen de nanopartículas ($V_{NP} = \Sigma V_{in}$) dentro de Vc como sigue:

$$V_{NP} (cm^3) = X_{\text{media}} \times Vc (cm^3) / d_{\text{material}} (g/cm^3) / 1000 (cm^3)$$

Después se usa la siguiente ecuación para calcular la densidad de electrones (número de electrones por volumen) del volumen de la composición:

$$\rho_{e-C} = [(Vc - V_{NP}) \rho_{e-agua} + V_{NP} \times \rho_{e-material}] / Vc$$

En la que,

ρ_{e-C} = densidad de electrones del volumen de la composición (número de electrones por cm^3);

ρ_{e-agua} = densidad de electrones del agua

$\rho_{e-material}$ = densidad de electrones del material que constituye la nanopartícula

Debido a la ausencia de pérdida de nanopartículas desde la masa tumoral tras la inyección local de la suspensión de nanopartículas, el volumen de la composición corresponde al volumen de la suspensión de nanopartículas que se ha inyectado en el tumor; y la concentración media de nanopartículas en el volumen de la composición corresponde a la concentración de la suspensión de nanopartículas que se ha inyectado en el tumor.

CÁLCULO DE LA CANTIDAD DE ELECTRONES PROPORCIONADA POR LAS NANOPARTÍCULAS AL VOLUMEN TUMORAL

La cantidad de electrones proporcionada por las nanopartículas se calcula mediante el uso de la siguiente ecuación

$$\text{Cantidad de electrones} = V_{NP} \text{ (cm}^3\text{)} \times \rho_{e\text{-material}}$$

FUENTES DE RADIOTERAPIA

- Las nanopartículas descritas en la presente memoria se pueden usar en muchos campos, especialmente en la medicina humana o veterinaria. Las nanopartículas y las composiciones descritas en la presente memoria son preferiblemente para el uso en un animal, preferiblemente en un mamífero (por ejemplo, en el contexto de la medicina veterinaria), incluso más preferiblemente en un ser humano, como agente terapéutico, en particular en oncología, preferiblemente cuando la nanopartícula se expone a radiaciones ionizantes. Las radiaciones ionizantes incluyen en general los rayos X, rayos gamma, rayos UV, haces de electrones, así como haces de partículas, por ejemplo, neutrones, iones de carbono y protones.
- En un aspecto particular, la presente descripción se refiere a un método para inducir en un sujeto que padece un cáncer (i) la destrucción de más de alrededor del 30%, por ejemplo más de alrededor del 35%, 40%, 44% o 45%, preferiblemente más de alrededor del 47%, por ejemplo más de alrededor del 50%, 55%, 60%, 65% y 68%, incluso más preferiblemente más de alrededor del 70% de células cancerosas en un volumen tumoral, o (ii) al menos un 15%, 20%, preferiblemente más de un 20% de reducción del tamaño tumoral, que comprende:
- administrar a un sujeto una composición que tiene un volumen (V_c) que ocupa entre un 2 y un 50% del volumen tumoral (V_t), y dicha composición comprende nanopartículas inorgánicas, y cada nanopartícula inorgánica tiene un volumen (V_{in}) que tiene una densidad de electrones al menos 5 veces la densidad de electrones del volumen 1 (V_{w1}) correspondiente de agua; y
 - exponer al tumor del sujeto a radiaciones ionizantes.
- En un aspecto preferido, el volumen de la composición (V_c) tiene una densidad de electrones de al menos un 3% la densidad de electrones del volumen 2 (V_{w2}) correspondiente de agua. Incluso más preferiblemente, las nanopartículas inorgánicas proporcionan al menos preferiblemente más de 3×10^{22} electrones, por ejemplo más de alrededor de $3,2 \times 10^{22}$ electrones, preferiblemente más de 7×10^{22} electrones a la masa tumoral.
- Bajo el efecto de las radiaciones ionizantes, en particular los rayos X, rayos gamma, isótopos radiactivos y/o haces de electrones, las nanopartículas se activan, o, en otras palabras, se excitan, y producen electrones y/o fotones de alta energía. Esos electrones y/o fotones de alta energía emitidos tras la ionización se implicarán en el daño celular directo y/o indirecto, posiblemente por medio de la generación de radicales libres, y finalmente en la destrucción de las células, lo que proporciona un mejor resultado para el paciente. Sorprendentemente, los inventores descubrieron que la densidad de electrones elevada de cada nanopartícula junto con la cantidad de electrones proporcionada por las nanopartículas a la masa tumoral son responsables de una eficacia notablemente incrementada de la radioterapia.
- Las partículas se pueden excitar dentro de un gran intervalo de dosis total de radiación.
- Las cantidades y calendarios (planificación y administración de irradiaciones, cualquiera que sea la dosis fraccionada, el esquema de administración fraccionada, la dosis total sola o en combinación con otros agentes antineoplásicos, etc.) se define para cualquier enfermedad/sitio anatómico/estadio de la enfermedad del paciente/edad del paciente (paciente infantil, adulto, anciano), y constituye el tratamiento de referencia para cualquier situación específica.
- La irradiación se puede aplicar en cualquier momento tras la administración de las nanopartículas, en una o más ocasiones, mediante el uso de cualquier sistema disponible en la actualidad de radioterapia o radiografía.
- Como se indicó previamente, las radiaciones o fuentes de excitación adecuadas son preferiblemente las radiaciones ionizantes, y se pueden seleccionar de manera ventajosa del grupo que consiste en rayos X, rayos gamma, haces de electrones, haces de iones e isótopos radiactivos o emisiones de radioisótopos. Los rayos X son una fuente especialmente preferida de excitación.
- Las radiaciones ionizantes son en general de alrededor de 2 KeV a alrededor de 25000 KeV, en particular de alrededor de 2 KeV a alrededor de 6000 KeV (es decir, 6 MeV) (fuente LINAC), o de alrededor de 2 KeV a alrededor de 1500 KeV (tal como una fuente de cobalto 60).
- En general y de una manera no limitante, se pueden aplicar los siguientes rayos X en diferentes casos para excitar las partículas:
- Rayos X superficiales de 2 a 50 keV: para excitar nanopartículas cercanas a la superficie (penetración de unos cuantos milímetros);
 - Rayos X de 50 a 150 keV: en el diagnóstico, pero también en la terapia;
 - Rayos X (ortovoltaje) de 200 a 500 keV que pueden penetrar en un grosor de tejido de 6 cm;
 - Rayos X (megavoltaje) de 1000 keV a 25.000 keV.

De manera alternativa, se pueden usar isótopos radiactivos como fuente de radiación ionizante (denominado curieterapia o braquiterapia). En particular, se puede usar de manera ventajosa yodo I^{125} ($t_{1/2} = 60,1$ días), paladio Pd^{103} ($t_{1/2} = 17$ días), cesio Cs^{137} , estroncio ^{89}Sr ($t_{1/2} = 50,5$ días), samario ^{153}Sm ($t_{1/2} = 46,3$ horas), e iridio Ir^{192} .

5 También se pueden usar partículas cargadas, tales como haces de protones, haces de iones tales como carbono, en particular haces de iones de alta energía, como fuente de radiación ionizante y/o haces de neutrones.

También se pueden usar haces de electrones como fuente de radiación ionizante con una energía comprendida entre 4 MeV y 25 MeV.

10 Se podría usar una fuente de irradiación monocromática específica para generar selectivamente radiación de rayos X a una energía cercana o que corresponda al límite de absorción de rayos X deseado de los átomos que constituyen el material metálico.

De manera preferente, las fuentes de radiaciones ionizantes se pueden seleccionar de un acelerador lineal (LINAC), Cobalto 60 y fuentes de braquiterapia.

ESTUDIO DE LA RESPUESTA DEL TUMOR OBJETIVO

Evaluación del tamaño tumoral (criterios de respuesta anatómicos)

15 El estudio del cambio de la masa tumoral es una característica importante de la evaluación clínica de la terapia del cáncer: tanto la contracción tumoral (respuesta objetivo) como la progresión de la enfermedad son criterios de valoración útiles en los ensayos clínicos.

20 El uso de la regresión tumoral (reducción del tamaño tumoral) como criterio de valoración significativo para cribar los agentes nuevos en busca de indicios de un efecto anti-tumoral está apoyado por años de indicios, lo que sugiere que, para muchos tumores sólidos, los agentes que producen una contracción tumoral en una proporción de pacientes tienen una probabilidad razonable (aunque imperfecta) de mostrar posteriormente una mejora en la supervivencia total o la calidad de vida, ambos criterios de referencia para medir el beneficio clínico.

25 En 1981, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó por primera vez los criterios de respuesta tumoral. Se publicaron criterios nuevos, conocidos como RECIST (Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos), en 2000 y 2009. En los criterios de respuesta tumoral mencionados anteriormente, se usan técnicas de imagenología tales como CT, MRI, u otras tecnologías para la evaluación del tamaño tumoral.

Evaluación del porcentaje (%) de destrucción de células cancerosas

30 Se usa un examen histológico para detectar las células cancerosas residuales en general tras la terapia preoperatoria. En la actualidad, se puede llevar a cabo la evaluación de la respuesta patológica de la lesión primaria mediante el uso de la definición empleada en los ensayos clínicos, tal como, y no exhaustivamente, los criterios japoneses de respuesta patológica, la clasificación de Andersen, la clasificación GEPARDO, y la clasificación NSABP B18.

Imagenología molecular (criterios de respuesta metabólica)

35 Entre varias aproximaciones deseadas de imagenología molecular para la monitorización del tratamiento, tales como MRI con realce de contraste dinámico, MRI por difusión, espectroscopía MR, imagenología óptica y ultrasonidos con realce de contraste, el más usado clínicamente es PET con el análogo de glucosa ^{18}F -FGD (tomografía de emisión de positrones con (18)fluorodesoxiglucosa).

40 Se observó menos o ninguna disminución en la captación de ^{18}F -FGD en el tumor como signo de ausencia de respuesta tumoral. Los tumores con una disminución continuada de la captación de ^{18}F -FGD a lo largo del tiempo fueron los que más probablemente tuvieron respuestas patológicas completas mediante histología al final de la terapia. La captación tumoral de ^{18}F -FGD también disminuyó más rápidamente que el tamaño tumoral con un tratamiento eficaz.

45 Se pueden considerar dos aproximaciones básicas para estudiar los cambios metabólicos del tratamiento: cualitativo y cuantitativo. Para el análisis cuantitativo, el SUV (valor de captación estandarizado) es la medida usada de manera generalizada para estudiar la acumulación tisular de los marcadores. El SUV se puede normalizar respecto de la masa corporal, la masa corporal magra (SUL) o el área de superficie corporal. En general, el porcentaje de disminución del SUV tumoral se puede usar como método de cuantificación para estudiar la respuesta del tumor objetivo a la terapia. Sin embargo, también se pueden usar determinaciones del SUV absoluto.

Marcadores moleculares para monitorizar la respuesta tumoral al tratamiento

50 Se puede usar la medida de marcadores secretados específicamente por las células cancerosas en la sangre para monitorizar la respuesta tumoral a la terapia. En ciertos tumores malignos, que incluyen los cánceres de próstata, ovario, y tiroides, se usan los marcadores tumorales (antígeno específico de próstata, CA125, y tiroglobulina) para monitorizar la respuesta tumoral al tratamiento.

El tratamiento clásico del cáncer implica sistemáticamente la concurrencia de tratamientos multimodales (combinación de radioterapia y quimioterapia, por ejemplo).

5 Se pueden usar las nanopartículas descritas en la presente memoria sometidas a radiaciones, en particular en el contexto de la radioterapia, junto con los diferentes protocolos de terapia contra el cáncer. Tal protocolo se puede seleccionar del grupo que consiste en cirugía, radiocirugía, quimioterapia, un tratamiento que comprende la administración de agente(s) citostático(s), citotóxico(s), una terapia selectiva, una inmunoterapia, radionúclidos, en particular inmunorradionúclidos, y cualquier otro producto biológico o inorgánico destinado a tratar el cáncer.

Otros aspectos y ventajas de la invención serán más evidentes en los siguientes ejemplos, que se proporcionan con fines ilustrativos y no como limitación.

10 Figuras

15 La FIGURA 1 muestra que, una vez administrado, el volumen (V_c) de la composición de la invención ocupa entre un 2 y un 50% del volumen tumoral (V_t). Cada nanopartícula inorgánica de la composición tiene un volumen (V_{in}) que tiene una densidad de electrones de al menos 5 veces la densidad de electrones del volumen 1 (V_{w1}) correspondiente de agua. Estas nanopartículas inorgánicas proporcionan al menos preferiblemente más de 3×10^{22} electrones, por ejemplo más de alrededor de $3,2 \times 10^{22}$ electrones, preferiblemente más de 7×10^{22} electrones a la masa tumoral. El volumen de la composición (V_c) (además) tiene una densidad de electrones de al menos un 3% la densidad de electrones del volumen 2 (V_{w2}) correspondiente de agua.

20 La FIGURA 2 muestra la distribución y la dispersión a lo largo del tiempo de una suspensión biocompatible de nanopartículas de HfO_2 tras la inyección intratumoral en ratones suizos atímicos que tenían un tumor HCT116. Se ha llevado a cabo una tomografía computarizada del tumor 2 y 15 días tras la inyección.

La FIGURA 3 muestra la atenuación de rayos X en función de la concentración de oro para nanopartículas de oro con un tamaño igual a 15 nm (Oro-15), 30 nm (Oro-30), 60 nm (Oro-60), 80 nm (Oro-80) y 105 nm (Oro-105).

Valor de HU en función de [Au] (g/L) de Oro-15: rombos

Valor de HU en función de [Au] (g/L) de Oro-30: cuadrados

25 Valor de HU en función de [Au] (g/L) de Oro-60: triángulos

Valor de HU en función de [Au] (g/L) de Oro-80: aspas

Valor de HU en función de [Au] (g/L) de Oro-105: cruces

30 La FIGURA 4 muestra el % de destrucción celular (examen patológico postoperatorio) tras el tratamiento en el momento de la cirugía. Se observó más del 70% de destrucción celular por paciente que había recibido la suspensión de nanopartículas de alta densidad de electrones inyectada de manera intratumoral en la masa tumoral, de forma que la cantidad de electrones proporcionada por las nanopartículas a la masa tumoral es más de 7×10^{22} .

35 La FIGURA 5 muestra la distribución y la dispersión a lo largo del tiempo (durante todas las sesiones de radioterapia: 2×25 Gy) de una suspensión biocompatible de nanopartículas de HfO_2 después de la inyección intratumoral en un sujeto humano que tenía un sarcoma de tejidos blandos en una extremidad. Se ha llevado a cabo una tomografía computarizada del tumor 1 día (antes de la primera sesión de radioterapia) y 65 días (después de todas las sesiones de radioterapia, antes de la cirugía) tras la inyección. La reducción del tamaño tumoral (evolución del volumen tumoral) es del 53%.

Ejemplo

40 Una composición que comprende nanopartículas de óxido de hafnio con una concentración igual a 53 g/L se inyecta de manera intratumoral en pacientes con sarcoma de tejidos blandos avanzado en las extremidades. El volumen de inyección corresponde al 2,5% del volumen tumoral inicial. Los pacientes recibieron 50 Gy de radioterapia durante 5 semanas, y después se sometieron a la extirpación del tumor.

La siguiente tabla resume

- El volumen tumoral inicial (cm^3);
- 45 • El volumen de la composición, que es el volumen de la suspensión de nanopartículas (compuestas de un material de óxido de hafnio) que se ha inyectado de manera intratumoral y corresponde al 2,5% del volumen tumoral inicial (cm^3);
- La concentración de nanopartículas, igual a 53 g/L;
- 50 • La densidad de electrones de cada nanopartícula (con un volumen V_{in}) con respecto a la densidad de electrones de la misma nanopartícula (con un volumen V_{w1}) compuesta de moléculas de agua;

$$\frac{\rho_{e-HfO2}}{\rho_{e-agua}} = \frac{d_{HfO2} \times e^{-HfO2}}{d_{agua} \times e^{-agua}} = \frac{9,7 \times 2,52 \times 10^{23}}{1,0 \times 3,34 \times 10^{23}} = 7,3$$

- La densidad de electrones del volumen de la composición (Vc) con respecto a la densidad de electrones del mismo volumen (Vw2) compuesto de moléculas de agua;

$$\frac{(Vc - V_{HfO2})\rho_{e-agua} + V_{HfO2} \times \rho_{e-HfO2}}{Vc \times \rho_{e-agua}} = 1,034$$

- 5 • La cantidad de electrones proporcionada por las nanopartículas a la masa tumoral;

$$\text{Cantidad de electrones} = V_{HfO2} \text{ (cm3)} \times \rho_{e-HfO2} \text{ (e-/cm3)}$$

- % de nanopartículas en el tumor expresado como el peso de las nanopartículas respecto del peso del tumor (p.ej. 0,13% se refiere a 0,13 g de nanopartículas por 100 g de tumor).

Vt: Volumen tumoral (cm3)		55,0	55,0	95,9	158,0	212,0	476,0	1814,4
Vc: Volumen de la composición (2,5% del volumen tumoral) (cm3)		1,4	1,4	2,4	4,0	5,3	11,9	45,0
Xmedia: Concentración media (g/L)		53,0	53,0	53,0	53,0	53,0	53,0	53,0
Densidad de electrones de cada nanopartícula con respecto a la densidad de electrones de la misma nanopartícula compuesta de moléculas de agua: e-densidad (Vin)/ e-densidad (Vw1)	$\frac{\rho_{e-Vin}}{\rho_{e-Vw1}}$	7,3	7,3	7,3	7,3	7,3	7,3	7,3
Densidad de electrones del volumen de la composición (Vc) con respecto a la densidad de electrones del mismo volumen compuesto de moléculas de agua: e-densidad (Vc)/e-densidad (Vw2)	$\frac{\rho_{e-Vc}}{\rho_{e-Vw2}}$	1,03442	1,03442	1,03442	1,03442	1,03442	1,03442	1,03442
		3,4%	3,4%	3,4%	3,4%	3,4%	3,4%	3,4%
cantidad de e- proporcionada por las nanopartículas a la masa tumoral		1,87E+22	1,87E+22	3,20E+22	5,27E+22	7,07E+22	1,59E+23	6,00E+23
% de nanopartículas dentro del tumor expresado en peso de nanopartículas respecto del peso del tumor		0,13%	0,13%	0,13%	0,13%	0,13%	0,13%	0,13%
% de destrucción de células cancerosas		44	47	10	55	93	72	93

- 10 La Figura 4 muestra el % de destrucción celular (examen patológico postoperatorio) tras el tratamiento en el momento de la cirugía. Se observó más del 70% de destrucción celular por paciente que había recibido la suspensión de nanopartículas de alta densidad de electrones inyectada de manera intratumoral en la masa tumoral, de forma que la cantidad de electrones proporcionada por las nanopartículas a la masa tumoral es de al menos 7×10^{22} .

- 15 De manera interesante, el porcentaje (%) de nanopartículas dentro del tumor expresado como el peso de las nanopartículas respecto del peso del tumor es igual al 0,13% (0,13% se refiere a 0,13 g de nanopartículas por 100 g de tumor). Este valor corresponde al 0,11% del elemento hafnio dentro del tumor (es decir, 0,11 g del elemento hafnio por 100 g de tumor). Este % de nanopartículas en peso no mejora notablemente la respuesta del tumor a la radioterapia, a menos que la cantidad de electrones proporcionada por las nanopartículas a la masa tumoral sea mayor de 3×10^{22} , preferiblemente mayor de 7×10^{22} .

- 20 Los resultados presentados en la presente memoria demuestran que solamente una composición que comprende nanopartículas inorgánicas de alta densidad de electrones (es decir, cada nanopartícula tiene una densidad de electrones de al menos 5 veces la densidad de electrones de la misma nanopartícula compuesta de moléculas de agua) que ocupa entre un 2 y un 50% del volumen tumoral son capaces de inducir más del 44% o 47%, preferiblemente más del 70% de destrucción de células cancerosas cuando las nanopartículas inorgánicas proporcionan más de 3×10^{22} , preferiblemente más de 7×10^{22} electrones a la masa tumoral.
- 25

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende nanopartículas inorgánicas, en la que la composición tiene un volumen (V_c) que es de entre un 2,5% y un 15% de un volumen tumoral (V_t), el material inorgánico de las nanopartículas es óxido de hafnio (IV) (HfO_2) u óxido de renio (IV) (ReO_2), y las nanopartículas proporcionan más de 7×10^{22} electrones al volumen tumoral (V_t), para el uso en el tratamiento del cáncer en un sujeto humano que tiene un tumor sólido maligno de volumen V_t induciendo la destrucción de más del 70% de las células cancerosas en el tumor sólido de volumen V_t (respuesta tumoral histológica) o induciendo una contracción de más del 20% del tumor sólido de volumen V_t (respuesta tumoral anatómica), y la composición se administra de manera intratumoral al sujeto humano, y el tumor de dicho sujeto se expone a radiaciones ionizantes.
- 5 2. Una composición para el uso según la reivindicación 1, en la que el volumen (V_c) de la composición es de entre un 2,5% y un 10% del volumen tumoral (V_t).
3. Una composición para el uso según la reivindicación 1, en la que el volumen (V_c) de la composición es del 2,5% del volumen tumoral (V_t).
- 15 4. La composición para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la mayor dimensión de una nanopartícula es de entre alrededor de 5 nm y alrededor de 250 nm.
5. La composición para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la composición es una composición farmacéutica en forma líquida o en forma de gel.
- 20 6. La composición para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que las fuentes de radiaciones ionizantes se seleccionan de rayos X, en general rayos X de entre 50 KeV y 6 MeV, haces de iones, haces de electrones, rayos gamma, un isótopo radiactivo.

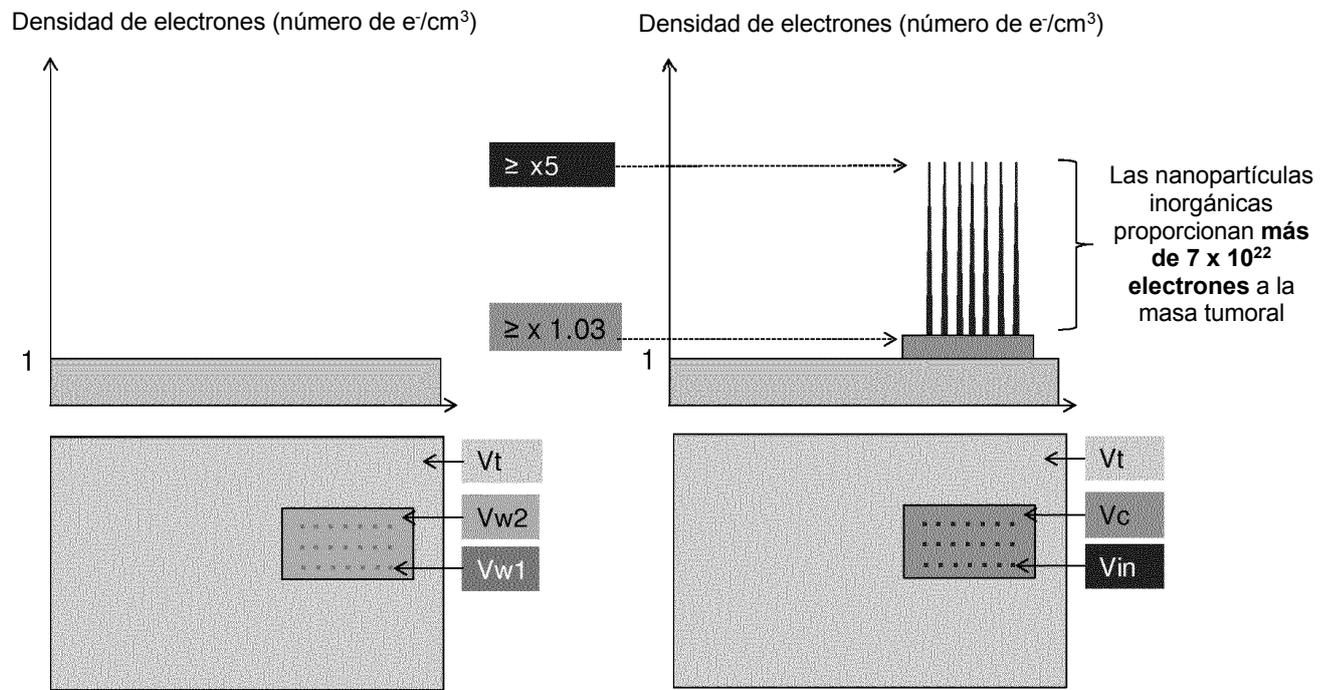


FIGURA 1

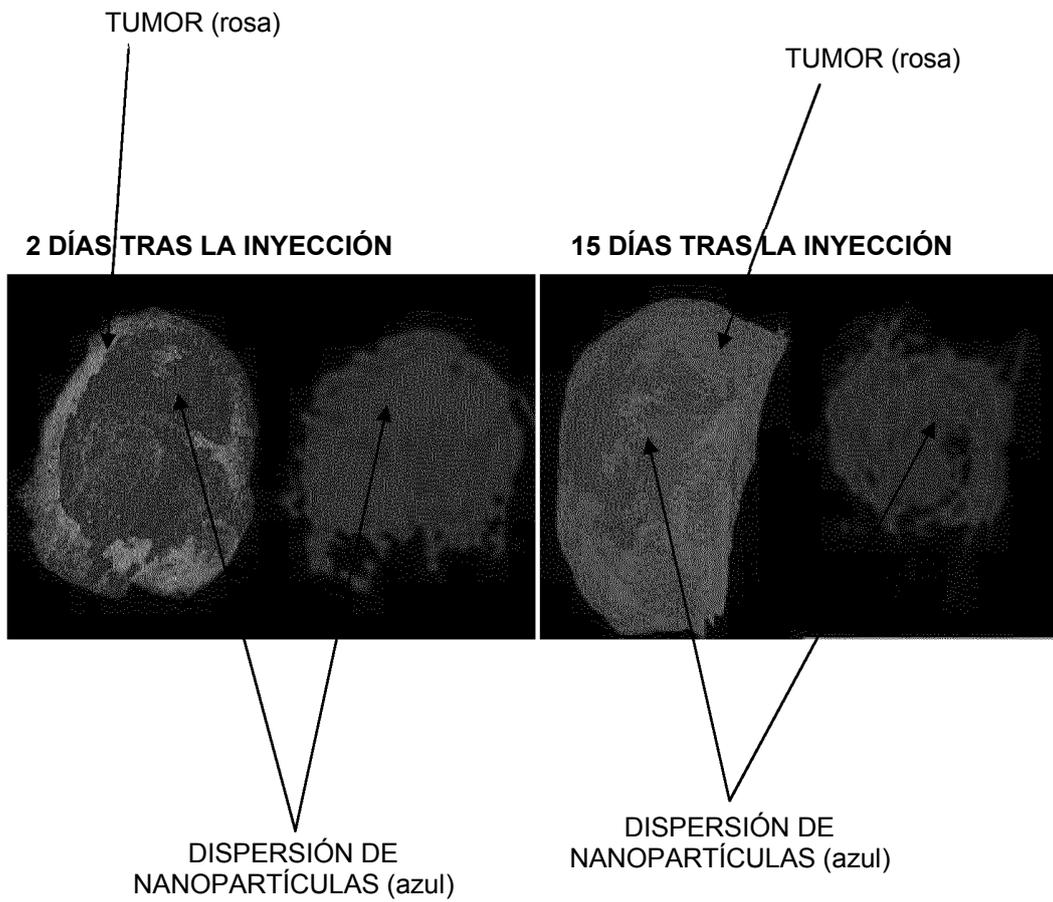


FIGURA 2

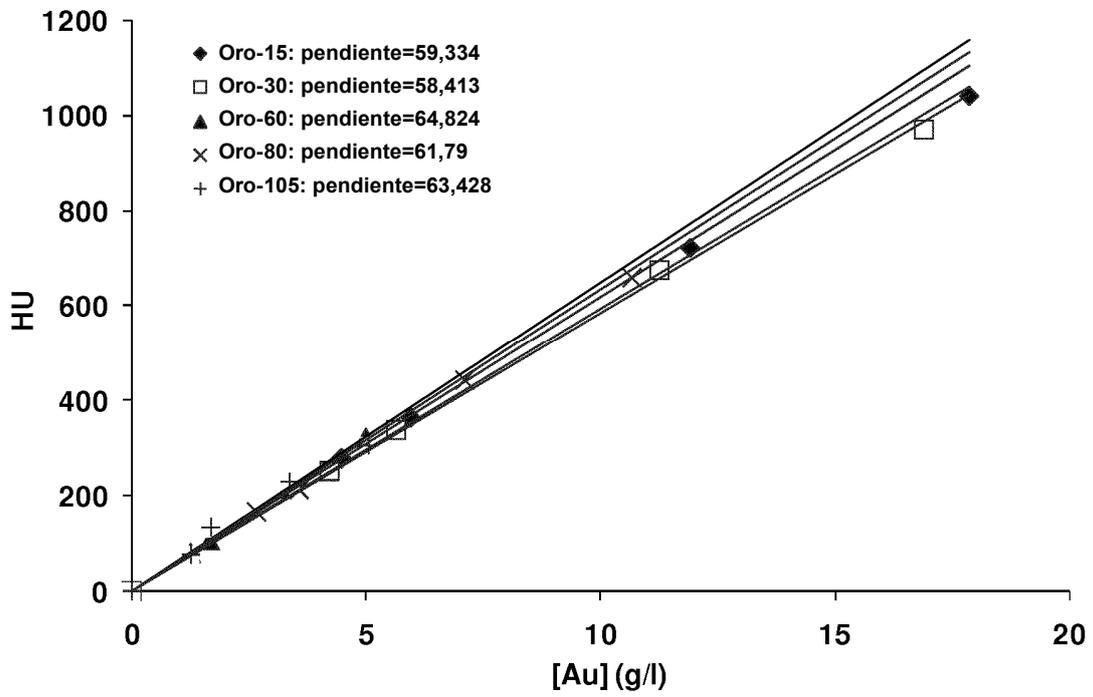


FIGURA 3

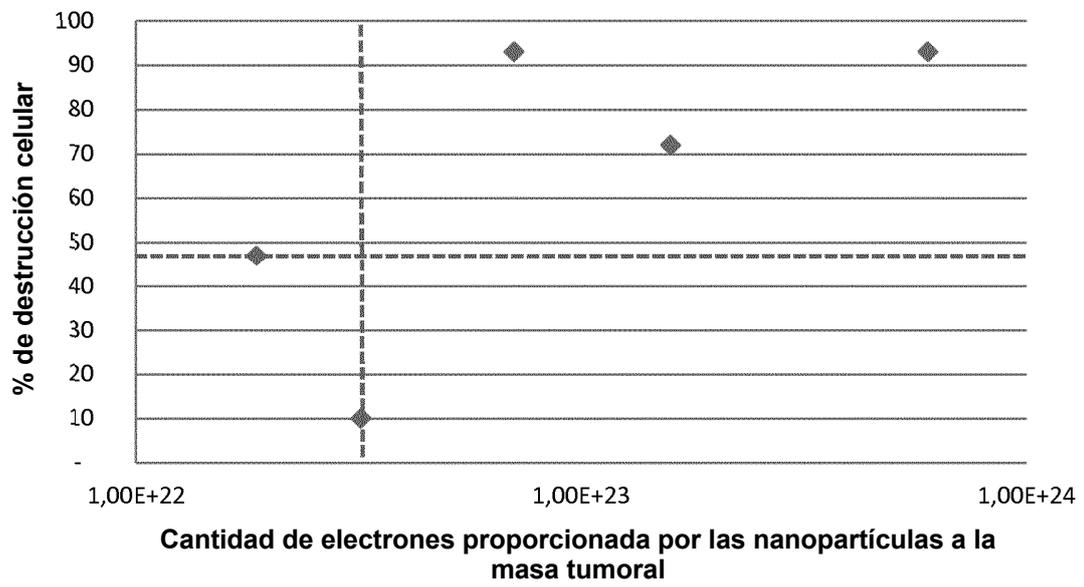


FIGURA 4

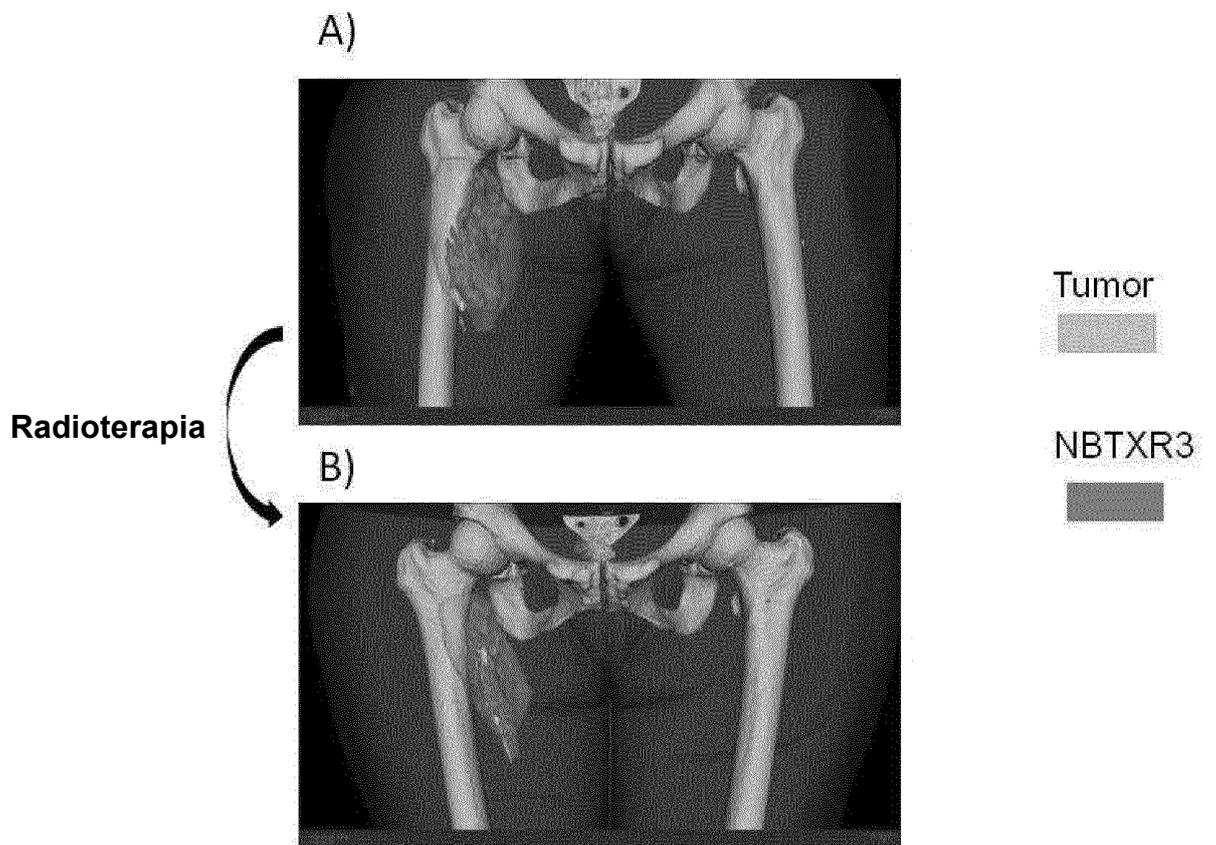


FIGURA 5