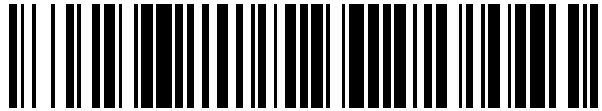


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 920 515**

51 Int. Cl.:

A61K 9/51	(2006.01)
A61K 9/50	(2006.01)
A61K 9/00	(2006.01)
A61K 41/00	(2010.01)
A61K 49/18	(2006.01)
A61P 35/00	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.08.2018 PCT/GB2018/052282**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **14.02.2019 WO19030535**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.08.2018 E 18769418 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.04.2022 EP 3664784**

54 Título: **Estructuras magnéticas**

30 Prioridad:

10.08.2017 GB 201712879

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

04.08.2022

73 Titular/es:

**HIPERMAG LIMITED (100.0%)
Keepers Longfords, Minchinhampton
Stroud, Gloucestershire GL6 9AN, GB**

72 Inventor/es:

**BINNS, CHRISTOPHER ROBIN;
BINNS, ROBERT DAVIDSON y
KINMONT, PATRICK WILLIAM JOHN**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 920 515 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

Estructuras magnéticas

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un agente de contraste para la obtención de imágenes por resonancia magnética y su procedimiento de producción. También se divulga, pero no se reivindica, un aparato y un procedimiento para identificar y tratar simultánea o secuencialmente una enfermedad, afección o dolencia de un paciente. En particular, se divulga un aparato y un procedimiento para combinar la obtención de imágenes por resonancia magnética, MRI, y la hipertermia para diagnosticar y tratar simultánea o secuencialmente una enfermedad de un paciente.

Antecedentes de la invención

10 La obtención de imágenes por resonancia magnética (MRI) es una técnica de obtención de imágenes médicas utilizada en el diagnóstico de un paciente que sufre dolor o malestar. La MRI se utiliza en radiología para generar imágenes de la anatomía y los procedimientos fisiológicos del cuerpo de un paciente. La MRI se ha convertido en una de las herramientas más utilizadas para el diagnóstico clínico no invasivo debido a su alto grado de contraste con los tejidos blandos, su profundidad de penetración y su resolución espacial.

15 El cuerpo humano está compuesto en gran parte por moléculas de agua, cada una de las cuales contiene dos núcleos de hidrógeno, o protones. Cuando están dentro del campo magnético (B_0) del escáner, los momentos magnéticos de estos protones se alinean con la dirección del campo.

20 A continuación se aplica un pulso de radiofrecuencia que hace que los protones alteren su alineación de magnetización con respecto al campo. En respuesta a la fuerza que los devuelve a su orientación de equilibrio, los protones experimentan un movimiento de rotación (precesión). Estos cambios en la alineación de la magnetización causan un flujo magnético cambiante, que produce un voltaje cambiante en las bobinas del receptor para dar la señal. La frecuencia a la que resuena un protón o un grupo de protones en un vóxel depende de la fuerza del campo magnético local alrededor del protón o del grupo de protones. Mediante la aplicación de campos magnéticos adicionales (gradientes) que varían linealmente en el espacio, se pueden seleccionar cortes específicos o porciones de un cuerpo para obtener imágenes, y se obtiene una imagen tomando la transformada de Fourier bidimensional de las frecuencias espaciales de la señal (también conocida como espacio k). Los tejidos enfermos, como los tumores, pueden detectarse porque los protones de los distintos tejidos vuelven a su estado de equilibrio a ritmos diferentes (es decir, tienen tiempos de relajación distintos). Cambiando los parámetros del aparato de MRI, este efecto se utiliza para crear un contraste entre los distintos tipos de tejido corporal.

30 La MRI puede implicar la administración de un agente de contraste con propiedades magnéticas a un paciente antes de la exploración. El agente de contraste puede inyectarse y circular por el torrente sanguíneo y puede ser absorbido por ciertos tejidos del paciente. Los agentes de contraste suelen comprender nanopartículas inorgánicas como, por ejemplo, nanopartículas de óxido de hierro o ferritas. Al aplicar fuertes campos magnéticos, el agente de contraste, de forma similar a los protones de las moléculas de agua, emite señales que son visibles en la imagen generada. La localización de los agentes de contraste puede ayudar al médico a diagnosticar una enfermedad o dolencia del paciente.

La MRI se utiliza para obtener imágenes de todas las partes del cuerpo, y es especialmente útil para las afecciones neurológicas, para los trastornos de los músculos y las articulaciones, para evaluar los tumores y para mostrar las anomalías del corazón y los vasos sanguíneos.

40 Convencionalmente, se evalúa primero a un paciente mediante obtención de imágenes por resonancia magnética (MRI) para diagnosticar una enfermedad, afección o dolencia. Una vez realizado el diagnóstico, se trata al paciente por separado. En consecuencia, el procedimiento de diagnóstico y tratamiento de un paciente implica múltiples citas en el hospital y puede requerir una cantidad significativa de tiempo del médico.

45 La presente invención puede proporcionar ventajosamente un aparato mejorado y un procedimiento de diagnóstico y tratamiento de un paciente que tiene una eficiencia mejorada en comparación con los procedimientos convencionales y reduce significativamente el tiempo requerido. La presente invención puede proporcionar ventajosamente además un aparato mejorado para y un procedimiento para diagnosticar y tratar simultánea o secuencialmente a un paciente. La presente invención también puede proporcionar ventajosamente un aparato mejorado y un procedimiento para diagnosticar y tratar simultánea o secuencialmente a un paciente utilizando la resonancia magnética de un agente de contraste que comprende nanopartículas. La presente invención también puede proporcionar ventajosamente un agente de contraste mejorado que comprende nanopartículas para su uso en la obtención de imágenes por resonancia magnética.

55 El documento US2008057001 A1 divulga agentes de contraste y procedimientos para fabricarlos que utilizan nanopartículas de Fe que producen una mayor claridad y particularidad en la obtención de imágenes por MRI. Se divulgan varias aleaciones y compuestos de núcleo que pueden utilizarse para producir imágenes por MRI de mayor claridad.

El documento US2012168669 A1 divulga una nanopartícula compuesta, por ejemplo una nanopartícula que contiene uno o una pluralidad de núcleos incrustados en otro material. Una nanopartícula compuesta puede formarse mediante un procedimiento de una sola etapa que incluye: expulsar material de un material objetivo a granel utilizando una fuente de energía física, con el material objetivo a granel dispuesto en un líquido. Las nanopartículas compuestas se forman enfriando al menos una parte del material expulsado en el líquido. Las partículas finas compuestas pueden entonces recogerse del líquido. Un producto que incluye partículas finas compuestas puede formarse con ablación láser, y puede utilizarse la ablación láser ultracorta para preservar la estequiometría de las nanopartículas compuestas. Para las aplicaciones de las partículas finas compuestas, se pueden aprovechar las propiedades ópticas y/o magnéticas para diversas aplicaciones.

El documento US2016271274 A1 divulga nanopartículas de óxido de hierro magnético (MION) que tienen nano cubiertas de sílice (SiMION) y oro-sílice (AuSiMION), procedimientos de su preparación, y su uso en aplicaciones de obtención de imágenes y terapia del cáncer.

El documento GB2543604 A divulga un polvo que puede dispersarse en líquidos que comprende granos a nanoescala de un material matriz que contiene una o más nanopartículas aisladas. También se divulga una composición para el tratamiento por hipertermia de nanopartículas magnéticas (MNH) de tumores que comprende granos a nanoescala de un material matriz que contiene una o más nanopartículas aisladas. Las nanopartículas tienen preferentemente un tamaño de unos 15 nm. Preferiblemente, al menos una parte de las nanopartículas comprenden nanopartículas magnéticas de un núcleo magnético seleccionado de uno o más de hierro o una aleación de hierro y cobalto encajado en una cubierta biocompatible que puede ser una cubierta de FeO. Un procedimiento de producción de un polvo que puede dispersarse en líquidos que comprende las etapas de: (a) proporcionar nanopartículas preparadas en condiciones de fase gaseosa de ultra alto vacío (UHV); (b) co-depositar las nanopartículas dentro de un material matriz en condiciones de fase gaseosa UHV; y (c) moler la película hasta obtener un polvo fino que comprenda granos de grupos de nanopartículas aislados de la matriz, también se divulga. Preferentemente, la etapa de molienda comprende la molienda por bolas.

Declaración de invención

Según un primer aspecto de la presente invención se proporciona un procedimiento según la reivindicación 9 de producción de un agente de contraste para su uso en obtención de imágenes por resonancia magnética, comprendiendo el procedimiento:

formar nanopartículas magnéticas depositando al menos en parte una capa de metal sobre un núcleo de material ferromagnético, en el que el núcleo y la capa de metal están comprendidos o compuestos de materiales diferentes.

Los materiales magnéticos se utilizan ampliamente en la tecnología moderna y se encuentran en casi todos los aparatos electromecánicos. El rendimiento de los materiales magnéticos con respecto a sus parámetros secundarios, como la coercitividad y el producto energético, ha mejorado mucho en el último siglo. Sin embargo, apenas se ha mejorado la propiedad más fundamental, la magnetización de saturación, que determina la intensidad del campo magnético producido. El material más magnético para su uso en aparatos electromecánicos, es decir, la aleación Fe₆₀CO₄₀, está disponible desde la década de 1920 y hasta hace poco no se había encontrado ningún material con una magnetización mayor.

La medida más directa de la magnetización de saturación es el momento magnético por átomo que se especifica en magnetones de Bohr (μ_B). El momento magnético del Fe puro es de 2,22 μ_B por átomo, mientras que en la aleación Fe₆₀CO₄₀ el momento magnético es de 2,45 μ_B por átomo. Este último valor, es decir, 2,45 μ_B por átomo, se denomina límite Slater-Pauling y se creía que era la magnetización máxima disponible en las aleaciones de metales de transición. En general, la eficacia de los aparatos electromecánicos mejora con el cuadrado de la magnetización del material magnético. Por ello, incluso los pequeños aumentos de la magnetización son valiosos, especialmente en las tecnologías ecológicas, como los vehículos eléctricos y las turbinas eólicas.

Tras el desarrollo, a principios de los años 90, de fuentes de nanopartículas en fase gaseosa capaces de depositar nanopartículas con diámetros en el rango de 1 a 5 nm, se descubrió que los momentos magnéticos por átomo de las nanopartículas de Fe, Co y Ni con diámetros no superiores a unos 5 nm son significativamente mayores que los de las estructuras a granel formadas a partir del mismo material. En vista de ello, se han desarrollado estructuras magnéticas en las que se incrustan nanopartículas de uno de los Fe y Co en una matriz del otro de los Fe y Co, teniendo dichas estructuras magnéticas una magnetización que supera la magnetización de la aleación Fe₆₀CO₄₀ para romper así el límite de Slater-Pauling por primera vez. La figura 1A ilustra la formación de una de estas estructuras magnéticas. Como se muestra en la figura 1A, una estructura magnética 10 se forma mediante la codeposición sobre un sustrato 12 de nanopartículas de Fe 14 procedentes de una fuente de racimos 16 y de material matriz de Co 18 procedente de una fuente de epitaxia por haces moleculares (MBE) 20. La codeposición de las nanopartículas de Fe y el material de la matriz de Co da lugar a una estructura en la que las nanopartículas de Fe se distribuyen a través de la matriz de Co y se incrustan en ella. Según un enfoque alternativo, se forma una estructura magnética en la que las nanopartículas de Co se distribuyen a través de una matriz de Fe y se incrustan en ella, mediante la codeposición de nanopartículas de Co procedentes de la fuente de racimos y de material de matriz de Fe procedente de la fuente de MBE.

El momento magnético por átomo para cada una de las estructuras que tienen nanopartículas de Fe en una matriz de Co y una estructura que tiene nanopartículas de Co en una matriz de Fe se muestran en la Figura 1B como una función de la fracción de volumen de Fe. La Figura 1B también muestra la curva Slater-Pauling para la aleación $\text{Fe}_{60}\text{Co}_{40}$ en función de la fracción de volumen de Fe. Como puede verse en la Figura 1B, los mejores resultados se obtienen con las nanopartículas de Co incrustadas en una matriz de Fe, que arrojan valores cercanos a los $3 \mu_B$ por átomo. A fracciones de volumen de Fe más bajas, el momento magnético por átomo de las nanopartículas de Fe incrustadas en una matriz de Co supera el valor correspondiente definido por la curva de Slater-Pauling. La mejora se debe a que los bloques fundamentales del material ya tienen una magnetización mejorada y también a que la propia matriz tiene una nanoestructura que da lugar a momentos mejorados. Más concretamente, hay una mayor proporción de átomos en una superficie o interfaz en una nanoestructura (cercana al 50% en la estructura descrita actualmente) con cada uno de esos átomos con momentos orbitales y de espín mejorados. Por otro lado, y como puede verse en la mitad izquierda del gráfico de la Figura 1B, la magnetización cae por debajo de la curva de Slater-Pauling en fracciones de volumen de Fe superiores al 20% aproximadamente, que es el umbral de percolación.

Los presentes inventores han apreciado que el alto nivel de agregación de las nanopartículas de Fe a niveles más altos de fracciones de volumen de Fe produce una mezcla de granos macroscópicos separados por fases y la magnetización cae como consecuencia a una media ponderada de los momentos magnéticos del Co ($1,7 \mu_B$ por átomo) y del Fe ($2,22 \mu_B$ por átomo). Esta es la razón de la caída de la magnetización por debajo de la curva de Slater-Pauling como se ve en la Figura 1B. Como se divulga en la Solicitud de Patente Internacional nº PCT/GB2013/052426, los presentes inventores han apreciado además que se puede obtener una mejora en el rendimiento al proporcionar un aumento en la fracción de volumen de las nanopartículas sin una marcada agregación. La invención ha sido concebida a la luz de la apreciación antes mencionada.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proporciona un procedimiento según la reivindicación 9 de producción de un agente de contraste para su uso en obtención de imágenes por resonancia magnética, comprendiendo el procedimiento:

depositar un material matriz sobre un sustrato para formar una matriz; y

depositar nanopartículas magnéticas sobre la matriz a medida que ésta se forma para incrustar así las partículas magnéticas en la matriz, en la que cada nanopartícula magnética comprende un núcleo cubierto al menos en parte por una capa de metal, y en la que al menos uno de los materiales de la matriz y el núcleo es de material ferromagnético, y el núcleo y la capa de metal son de materiales diferentes.

En uso, la fuente de material de matriz y la fuente de partículas magnéticas pueden ser operadas simultáneamente para depositar así el material de matriz y las partículas magnéticas simultáneamente. La fuente de material matriz y la fuente de partículas magnéticas pueden estar configuradas para dirigir un haz de material matriz y un haz de partículas magnéticas hacia el sustrato. De este modo, se forma una matriz en la que se incrustan las partículas magnéticas. La fuente de partículas magnéticas puede comprender una fuente en fase gaseosa y, más concretamente, una fuente de haz de racimos, como una fuente de agregación gaseosa. La fuente de material de la matriz puede comprender un evaporador, por ejemplo, un evaporador térmico como una fuente MBE o un aparato de pulverización catódica. El aparato puede comprender además un evaporador, como por ejemplo un evaporador térmico, que es operable para depositar la capa de metal en el núcleo de cada partícula magnética. El evaporador puede estar dispuesto entre una fuente de núcleos de partículas y el sustrato. Además, el evaporador puede estar configurado para definir un espacio a través del cual pasa un haz de núcleos de partículas, siendo el evaporador operativo para formar un vapor de metal en el espacio mediante el cual el vapor incide sobre una superficie de cada núcleo de partículas. El aparato puede comprender además una disposición, como un tubo de Venturi, operable para acelerar un haz de partículas magnéticas antes de su deposición en la matriz. El aparato puede comprender además un dispositivo de reducción de la temperatura, como un aparato de refrigeración, que es operable para reducir una temperatura de la matriz a medida que se forma en el sustrato.

En su uso, el material de la matriz y las partículas magnéticas se depositan para formar una matriz en el sustrato en el que se incrustan las partículas magnéticas. El material de la matriz y las partículas magnéticas pueden depositarse simultáneamente, por ejemplo, mediante el funcionamiento simultáneo de una fuente de material de la matriz, como una fuente de epitaxia por haces moleculares (MBE), y una fuente de partículas magnéticas, como una fuente de agregación de gas térmico. De este modo, se puede formar una estructura magnética en la que las partículas magnéticas se distribuyen a través de la matriz y se incrustan en ella. La estructura magnética suele formarse como una fina película sobre el sustrato. Cubrir el núcleo, al menos en parte, con una capa de metal de composición material diferente a la del núcleo reduce la probabilidad de que los núcleos entren en contacto en fracciones de volumen de partículas superiores al umbral de percolación. Por lo tanto, se reduce la agregación de las partículas magnéticas y se observa un aumento de la magnetización sobre las estructuras formadas por partículas magnéticas que carecen de la capa de metal.

El procedimiento es adecuado para la deposición de nanopartículas sobre la matriz. Por lo tanto, la etapa de depósito de partículas magnéticas puede comprender el depósito de nanopartículas magnéticas. Cada partícula magnética puede tener un diámetro no superior a 100 nm, 60 nm, 30 nm, 20 nm, 15 nm o 10 nm. Se ha comprobado que el momento magnético por átomo de las nanopartículas magnéticas de un diámetro comprendido entre 1 nm y 5

nm es significativamente mayor que el de las estructuras a granel formadas con el mismo material. Por lo tanto, cada partícula magnética puede tener un diámetro no superior a 5 nm, 4 nm, 3 nm, 2 nm o 1 nm. Cada partícula magnética puede tener un diámetro superior a 0,5 nm, 1 nm, 2 nm, 3 nm o 4 nm. Las partículas magnéticas que tienen un diámetro inferior a 2 nm pueden ser excretadas ventajosamente por los riñones. La capa de metal puede tener un grosor no superior a 4 nm, 2 nm, 1 nm, 0,8 nm, 0,6, 0,4 nm o 0,2 nm. Considerando el grosor de la capa metálica en términos de capas atómicas, el grosor puede estar entre 1 y 10 capas atómicas, como por ejemplo no más de 10, 8, 6, 4, 2 o 1 capas atómicas. Por ejemplo, cuando un núcleo tiene un diámetro de 5 nm, la capa de metal puede ser de una sola capa atómica, como por ejemplo de 0,2 nm de espesor. La capa de metal puede cubrir sustancialmente el núcleo. Una superficie de la capa de metal puede definir una superficie exterior de la partícula magnética. El material de la matriz puede ser del mismo material que la capa de metal. Por ejemplo, cada partícula magnética puede comprender un núcleo de Fe cubierto al menos en parte con una capa de Co y el material de la matriz puede ser Co. A modo de ejemplo adicional, cada partícula magnética puede comprender un núcleo de Co cubierto al menos en parte con una capa de Au y el material de la matriz puede ser Au. Utilizar el mismo material para la capa y la matriz puede ser ventajoso en aplicaciones hipermagnéticas (estructuras magnéticas de alto rendimiento). El uso del mismo material puede reducir la probabilidad de que los núcleos de las partículas entren en contacto incluso en fracciones de volumen mucho más altas que el umbral de percolación.

El núcleo comprende un material ferromagnético, como un elemento ferromagnético. Más específicamente, el material ferromagnético es un metal de transición ferromagnético, como uno de Fe, Co y Ni. El material de la matriz puede ser un metal y, más concretamente, uno de los metales de transición y un metal de tierras raras. El núcleo y el material de la matriz pueden estar formados por materiales diferentes. Cuando el material de la matriz es un metal de transición, éste puede ser ferromagnético o diamagnético. La capa metálica puede ser uno de los metales de transición y un metal de tierras raras. La capa metálica puede ser un metal de transición ferromagnético o diamagnético. Para aplicaciones hipermagnéticas se prefiere que cada partícula magnética comprenda un núcleo formado por un metal de transición ferromagnético y una capa de metal de transición ferromagnético o una capa de metal de transición diamagnético. El metal de transición diamagnético puede ser un metal del grupo 11, como el oro o la plata. Por lo tanto, la composición del núcleo/capa para aplicaciones hipermagnéticas puede ser Fe/Co, Co/Fe, Fe/Ag, Co/Ag, Fe/Au o Co/Au. Como se ha mencionado anteriormente, el uso del mismo material para la capa y la matriz puede ser ventajoso en las aplicaciones hipermagnéticas, de manera que la matriz está formada por una capa metálica que coincide con el metal de transición ferromagnético o diamagnético. La deposición de las partículas magnéticas puede realizarse mediante la deposición asistida por vacío de partículas magnéticas en fase gaseosa y, más concretamente, mediante la deposición de un haz de partículas magnéticas en fase gaseosa. El procedimiento puede comprender, por lo tanto, hacer que un haz de partículas magnéticas incida sobre la matriz mientras ésta se forma. El haz puede ser generado por una fuente en fase gaseosa y, más concretamente, por una fuente de haz de racimos, como una fuente de agregación de gases. La fuente en fase gaseosa puede ser operativa para producir un haz de núcleos de partículas ausentes de su capa de metal. Se puede proporcionar una capa de metal en cada núcleo como se describe a continuación. Las diferentes formas de fuente en fase gaseosa generan partículas en diferentes rangos de tamaño cuando se operan a niveles óptimos de flujo (salida). Una fuente de agregación de gas de pulverización catódica genera normalmente partículas con un diámetro de unos 10 nm cuando funciona a un nivel de flujo óptimo. Una fuente de agregación térmica de gas genera normalmente partículas más pequeñas de unos 2 nm de diámetro cuando funciona a un nivel de flujo óptimo. La fuente de agregación de gas térmico suele ser la preferida para la formación de estructuras magnéticas de alto rendimiento (las llamadas hipermagnéticas). La deposición del material de la matriz puede ser por medio de la deposición asistida por vacío del material de la matriz en la fase gaseosa y más específicamente por medio de la deposición de un haz atómico de material de la matriz. El procedimiento puede comprender, por tanto, hacer incidir un haz atómico de material matriz sobre el sustrato. El haz atómico puede ser generado por un evaporador, por ejemplo, un evaporador térmico como una fuente MBE o por pulverización catódica. La formación de la estructura magnética mediante un haz atómico de material matriz procedente de un evaporador y un haz de partículas magnéticas procedente de una fuente de racimos puede conferir la ventaja de proporcionar un control independiente sobre el tamaño de grano y la fracción de volumen en la estructura magnética.

El procedimiento comprende depositar la capa de metal en el núcleo de cada partícula magnética. La deposición de la capa de metal puede ser por deposición asistida por vacío de vapor de metal. Por lo tanto, el vapor de metal puede proporcionarse en un mismo vacío como fuente de núcleos de partículas. El vapor de metal puede ser generado por un evaporador, como un evaporador térmico. La temperatura del evaporador térmico puede estar determinada por el metal a depositar, por ejemplo, 800 °C para la plata y 1000 °C para el hierro. El grosor de la capa de metal puede controlarse variando la temperatura operativa del evaporador térmico, ya que normalmente es imposible cambiar la velocidad del haz de partículas del núcleo. El evaporador puede estar dispuesto entre la fuente de núcleos de partículas y el sustrato. Además, el evaporador puede estar configurado para definir un espacio a través del cual pasa un haz de núcleos de partículas, siendo el evaporador operativo para formar un vapor de metal en el espacio mediante el cual el vapor incide sobre una superficie de cada núcleo de partículas. El evaporador puede estar configurado para rodear el haz de núcleos de partículas. Por lo tanto, el evaporador puede proporcionar una mejor cobertura de toda la superficie de los núcleos de partículas. El evaporador puede, por ejemplo, definir un tubo a través del cual pasa el haz de núcleos de partículas. El procedimiento puede comprender además la aceleración de un haz de partículas magnéticas antes de su deposición en la matriz. La aceleración puede ser

posterior a la deposición de una capa de metal. La aceleración puede lograrse mediante un aparato configurado para interactuar con el haz de partículas magnéticas. Se puede utilizar, por ejemplo, un tubo de Venturi.

5 Cada partícula magnética puede comprender una pluralidad de capas sobre el núcleo. Las capas pueden estar formadas por el mismo material entre sí o por un material diferente entre sí. Por lo tanto, el procedimiento puede comprender una etapa de deposición para cada capa. La deposición de cada capa puede ser por deposición asistida por vacío desde un evaporador térmico como se ha descrito anteriormente. Los evaporadores plurales pueden estar dispuestos en línea por lo que, por ejemplo, un primer evaporador proporciona la deposición de una primera capa y un segundo evaporador proporciona la deposición de una segunda capa.

10 Los metales pesados de tierras raras tienen momentos magnéticos mucho más altos que los metales de transición. Por ejemplo, el momento magnético del Dy alcanza $10 \mu_B$ por átomo. En general, los metales de tierras raras tienen un uso limitado para la tecnología debido a su baja temperatura de Curie, que para la mayoría de los metales de tierras raras está por debajo de la temperatura ambiente, y a su dureza magnética, que requiere campos magnéticos muy altos para lograr la saturación. La incorporación de metales de transición eleva la temperatura de Curie y hace que la composición de tierras raras y metales de transición sea más blanda desde el punto de vista magnético. Por
15 otro lado, el metal de transición se polariza magnéticamente en la dirección opuesta al metal de tierras raras, por lo que el momento de la composición disminuye rápidamente a medida que aumenta la fracción de volumen del metal de transición. Este problema puede abordarse proporcionando partículas magnéticas que tengan la estructura descrita anteriormente. Por lo tanto, cada partícula magnética puede comprender un núcleo formado por un metal de transición cubierto, al menos en parte, por una capa de un material antiferromagnético y, más concretamente, por un
20 metal de transición antiferromagnético, como el Cr o el Mn. El material de la matriz comprende un metal de tierras raras, como el Dy o el Ho. El núcleo comprende un metal de transición ferromagnético, como el Fe o el Co. La capa de material antiferromagnético puede inducir una alineación paralela del momento magnético de la matriz de tierras raras y del núcleo de metal de transición. El espesor de la capa de material antiferromagnético puede estar entre 1 y 10 capas atómicas, como por ejemplo no más de 10, 8, 6, 4, 2 o 1 capas atómicas. Además, cada partícula magnética puede comprender una segunda capa que cubre la capa de material antiferromagnético al menos en parte, estando la segunda capa formada por un metal de tierras raras. Más concretamente, la segunda capa y la matriz pueden ser del mismo metal de tierras raras. El grosor de la segunda capa puede estar entre 1 y 10 capas atómicas, como por ejemplo no más de 10, 8, 6, 4, 2 o 1 capas atómicas. La provisión de la segunda capa puede disminuir la aglomeración de partículas magnéticas en la estructura magnética.

30 El sustrato sobre el que se forma la estructura magnética puede constituir un componente que forme parte o para formar parte de un producto. Por ejemplo, la estructura magnética puede formarse en parte de un rollo de material en un aparato de recubrimiento de bobina a bobina. A modo de otros ejemplos, el sustrato puede ser un componente que forma parte o que formará parte de un motor eléctrico o de un teléfono móvil. Como se ha mencionado anteriormente, la estructura magnética suele formarse como una fina película sobre el sustrato. La formación de la
35 estructura magnética como una estructura a granel es normalmente mucho menos fácil de lograr. No obstante, la estructura magnética puede formarse en un componente magnético crítico, por ejemplo, en lugares estratégicos, en el tipo de aparato electromecánico para amplificar el campo magnético del componente magnético. Los presentes inventores han apreciado que la formación de una estructura magnética que comprende partículas magnéticas con un núcleo y una capa de metal tiene una aplicación más amplia que la descrita hasta ahora. Por ejemplo, una ventaja del uso de Au o Ag como capa primera o posterior sobre el núcleo de las partículas magnéticas es que dichas partículas magnéticas pueden depositarse en una matriz de hielo enfriada con nitrógeno líquido. Cuando la matriz con sus partículas magnéticas incrustadas está completa, se deja que la temperatura aumente y el líquido resultante que contiene partículas magnéticas puede rociarse sobre una superficie deseada para depositar así las partículas magnéticas sobre la superficie. Por lo tanto, el procedimiento puede comprender el depósito de un material matriz sobre un sustrato para formar una matriz sólida, el depósito de partículas magnéticas que comprenden una capa de metal de transición diamagnético sobre la matriz a medida que ésta se forma y el aumento de la temperatura de la estructura magnética así formada para formar así un líquido que contiene partículas magnéticas. El metal de transición diamagnético puede ser un metal del grupo 11, como el oro o la plata. El procedimiento puede comprender el depósito de un material de matriz en forma líquida en el ambiente, por ejemplo,
40 a temperatura ambiente, sobre un sustrato en un entorno tal que forme una matriz sólida. Se puede crear un entorno tal que forme una matriz sólida en función del control de al menos una de las temperaturas y la presión. El entorno puede crearse mediante un dispositivo de reducción de la temperatura, como un aparato de refrigeración. El material de la matriz puede comprender un compuesto y, más concretamente, un compuesto molecular polar como el agua.

55 Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona un agente de contraste según la reivindicación 1 para la obtención de imágenes por resonancia magnética, comprendiendo el agente de contraste una pluralidad de nanopartículas magnéticas, en la que cada nanopartícula magnética comprende un núcleo que comprende o está compuesto de material ferromagnético cubierto al menos en parte con una capa de metal, y en la que el núcleo y la capa de metal están comprendidos o compuestos de materiales diferentes.

60 Según un aspecto de la presente invención, se proporciona un agente de contraste según la reivindicación 1 para la obtención de imágenes por resonancia magnética, en el que el agente de contraste comprende:

una pluralidad de nanopartículas magnéticas, en la que cada nanopartícula magnética comprende un núcleo cubierto, al menos en parte, por una capa de metal; y

una matriz,

5 en la que las nanopartículas magnéticas están incrustadas en la matriz, y en la que al menos una de las matrices y el núcleo es de material ferromagnético, y en la que el núcleo y la capa de metal están comprendidos o compuestos por materiales diferentes.

10 Según otro aspecto, que no se reivindica, la divulgación proporciona un agente de contraste en forma de polvo que puede dispersarse en líquidos que comprende granos a nanoescala de un material matriz que contiene una pluralidad de nanopartículas aisladas, en el que al menos una parte de las nanopartículas comprenden nanopartículas magnéticas, en las que cada nanopartícula magnética comprende un núcleo magnético seleccionado entre uno o más de Fe o una aleación de Fe/Co encajado en una cubierta de FeO biocompatible. El término "nanopartículas" utilizado aquí pretende incluir estructuras elementales simples, de núcleo/cubierta y de aleación.

15 Otro aspecto, que no se reivindica, proporciona un procedimiento de producción de un agente de contraste en forma de polvo que puede dispersarse en líquidos, como se describe en el presente documento, comprendiendo el procedimiento las etapas de:

- a. proporcionar nanopartículas preparadas en condiciones de ultra alto vacío (UHV) en fase gaseosa;
- b. co-depositar las nanopartículas dentro de una matriz en condiciones de fase gaseosa UHV;
- c. moler la película hasta obtener un polvo fino que comprenda granos de grupos de nanopartículas aisladas de la matriz.

20 La etapa de molienda puede comprender la molienda por bolas, sin embargo, se puede utilizar cualquier procedimiento adecuado para moler la película siempre que se obtenga un polvo adecuadamente fino. Dicho polvo debe ser lo suficientemente fino como para pasar por el más pequeño capilar del cuerpo.

25 Normalmente, las nanopartículas tienen un diámetro de unos 15 nm. Como un grano a nanoescala del material de la matriz puede tener una anchura de hasta 100 nm, se puede apreciar que cada grano del material de la matriz puede retener varias nanopartículas incrustadas en él, permitiendo así la dispersión de las nanopartículas, y en particular de las nanopartículas magnéticas, dentro de un líquido como, por ejemplo, el agua, pero sin limitarse a ello, minimizando la aglomeración.

30 La dispersión de las nanopartículas magnéticas en el líquido conduce a la aglomeración con la consiguiente alteración de las propiedades deseables de las partículas. Al incrustar las nanopartículas dentro de un material matriz, las nanopartículas están intrínsecamente separadas entre sí y se minimiza la aglomeración. La naturaleza nanoescalar de los granos del material de la matriz es lo suficientemente grande como para contener una o más nanopartículas por grano y, al mismo tiempo, lo suficientemente pequeña como para poder dispersarse en líquidos, por ejemplo, en agua, y, por tanto, útil en aplicaciones médicas.

35 El agente de contraste se proporciona preferentemente en forma de polvo que puede dispersarse en líquidos, por ejemplo un polvo que puede dispersarse en agua. Alternativamente, el agente de contraste puede proporcionarse en forma de una solución de base líquida, por ejemplo una solución de base acuosa, en la que los granos de matriz ya han sido dispersados.

40 Otro aspecto, que no se reivindica, es un procedimiento para reducir la aglomeración en agua de las nanopartículas del agente de contraste en forma de polvo que puede dispersarse en líquidos, comprendiendo el procedimiento el aislamiento de las nanopartículas en granos a nanoescala de un material matriz. Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un agente de contraste como se describe en el presente documento. La composición farmacéutica puede comprender además al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

45 Tal como se utiliza en el presente documento, "vehículo farmacéuticamente aceptable" significa un vehículo que es útil en la preparación de una composición o formulación farmacéutica que es generalmente seguro, no tóxico y no es biológicamente ni de otra manera indeseable, y puede incluir vehículos líquidos convencionales como agua, solución salina, etanol, polioles (como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares), aceites vegetales, como el aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables, como el oleato de etilo, y mezclas adecuadas de los mismos.

50 El vehículo debe ser adecuado para la administración intravenosa, intramuscular, subcutánea, parenteral, espinal o epidérmica (por ejemplo, por inyección o infusión). El vehículo es ventajosamente estéril en el momento de la administración del agente de contraste.

La composición farmacéutica puede ser para uso en terapia, para el diagnóstico y tratamiento de una enfermedad, afección o dolencia de un paciente.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un agente de contraste o una composición farmacéutica como se describe en el presente documento para su uso en el diagnóstico y tratamiento de una enfermedad, afección o dolencia de un paciente. La enfermedad, afección o dolencia puede seleccionarse, por ejemplo, entre una o varias de las siguientes: tumores (es decir, causados por el cáncer), virus, infecciones bacterianas, afecciones inflamatorias o cualquier combinación de ellas. En una realización, el agente de contraste o la composición farmacéutica pueden utilizarse para el diagnóstico y el tratamiento de la hipertermia de nanopartículas magnéticas (MNH) de los tumores.

El agente de contraste o la composición farmacéutica pueden ser administrados al paciente por cualquier medio adecuado. Por ejemplo, el agente de contraste o la composición farmacéutica puede administrarse por vía tópica, por ejemplo, en forma de aerosol, ingerirse, administrarse por vía intravenosa, o cualquier combinación de los mismos.

El agente de contraste de la presente invención puede concentrarse en el tejido dañado adyacente debido a uno o más de los siguientes factores: efecto de permeabilidad mejorada (EPR) de los tumores; inyección directa en el tejido deseado; y/o mediante la aplicación de un campo magnético externo, por ejemplo un campo magnético estático externo.

La MNH es un tratamiento emergente contra el cáncer, basado en el hecho de que las nanopartículas magnéticas producen calor cuando se exponen a un campo magnético alterno. Las nanopartículas del agente de contraste o de la composición farmacéutica de la presente invención pueden estar configuradas para dirigirse a los tumores, ya sea mediante los procedimientos naturales del organismo, como el EPR, la orientación magnética o la orientación biológica. Al exponer las células a un campo magnético alterno de amplitud y frecuencia predeterminadas, la temperatura de las células aumentaría, lo que favorecería la apoptosis de las mismas sin dañar los tejidos circundantes.

Las nanopartículas pueden estar configuradas para dirigirse específicamente a determinadas dianas o receptores biológicos. Las nanopartículas pueden comprender un recubrimiento adicional de ligandos biológicos específicos de la diana, anticuerpos, células madre o cualquier combinación de los mismos. Las nanopartículas pueden, por ejemplo, estar recubiertas con una capa de liposomas, anticuerpos, células madre o cualquier combinación de los mismos. Los liposomas, los anticuerpos o las células madre pueden ser modificados en su superficie para dotarlos de múltiples funcionalidades, incluyendo una mayor acumulación en el tejido diana, por ejemplo, el tejido tumoral y la administración de fármacos específicos para cada orgánulo.

Se sabe que, debido a la naturaleza de los vasos sanguíneos asociados a los tumores, las biomacromoléculas y los sistemas de administración de fármacos de tamaño nanométrico se translocan fácilmente a través del endotelio capilar y entran en el espacio intersticial. El tamaño de los huecos entre las células endoteliales que recubren los capilares tumorales oscila entre 100 y 780 nm según el tipo de tumor. Un endotelio normal típico tiene huecos de entre 5 y 10 nm. También se sabe que los tumores tienden a carecer de un drenaje linfático adecuado. Como resultado, se ha descubierto que hay una acumulación de macromoléculas y nanopartículas en el microentorno tumoral debido a la mayor retención de permeabilidad de un tumor. Por lo tanto, el agente de contraste de la presente invención puede utilizarse para localizar tumores dentro de un paciente basándose únicamente en las propiedades patofisiológicas de los tejidos tumorales. Esto se denomina orientación pasiva del fármaco. Las nanopartículas pueden comprender una capa de liposomas para mejorar la captación a través del endotelio capilar.

Las nanopartículas pueden comprender una capa de liposomas activamente dirigidos que han sido específicamente modificados o seleccionados para minimizar los efectos fuera del objetivo y para optimizar la afinidad por el tejido corporal objetivo. La capa de liposomas activamente dirigidos puede comprender, por ejemplo, moléculas conjugadas que incluyen ligandos de moléculas pequeñas, péptidos y anticuerpos monoclonales, en la superficie de la capa de liposomas. Los liposomas que se acumulan en el microentorno tumoral pueden ser endocitados posteriormente en las células al interactuar con receptores específicos de la superficie celular. Para dirigir eficazmente el agente de contraste de la presente invención a las células cancerosas, la capa de liposomas puede comprender elementos de orientación específicos en cantidades suficientes para proporcionar una afinidad óptima por los receptores de la superficie celular del tumor o del tejido corporal objetivo.

La capa de liposomas puede ser, por ejemplo, una capa de liposomas conjugados con folatos. Se sabe que los receptores de folato están muy sobreexpresados por muchos tipos de células tumorales. Además, la sobreexpresión de los receptores de folato en los macrófagos es un indicio de enfermedades inflamatorias como la psoriasis, la enfermedad de Chron, la artritis reumatoide y la aterosclerosis. Como tal, el agente de contraste de la presente invención también puede utilizarse para diagnosticar y tratar enfermedades inflamatorias.

Según otro aspecto, que no se reivindica, se proporciona un aparato de obtención de imágenes por resonancia magnética para diagnosticar y tratar simultánea o secuencialmente una enfermedad o afección de un paciente al que se ha administrado el agente de contraste o la composición farmacéutica de los aspectos anteriores de la invención, comprendiendo el aparato:

una fuente de un pulso de radiofrecuencia operable para exponer a un paciente situado dentro del aparato a un pulso de radiofrecuencia; y

un controlador operable para variar la amplitud de campo del pulso de radiofrecuencia.

El controlador es preferiblemente operable para variar la amplitud del campo entre al menos una primera amplitud y una segunda amplitud. El controlador puede ser operable para variar la amplitud del campo entre una pluralidad de amplitudes. El controlador puede ser operable para variar la amplitud del campo entre una pluralidad de amplitudes discretas. El controlador puede ser operable para variar la amplitud del campo entre un rango continuo de amplitudes.

El término "secuencialmente" se utiliza aquí para referirse al aparato que se utiliza en un procedimiento de una sola etapa para proporcionar tanto el diagnóstico como el tratamiento y en el que el diagnóstico se produce antes del tratamiento.

El aparato puede comprender además una fuente de agente de contraste que comprende un agente de contraste o una composición farmacéutica como se describe en el presente documento.

Según otro aspecto, que no se reivindica, se proporciona un procedimiento para diagnosticar y tratar simultánea o secuencialmente una enfermedad, dolencia o afección de un paciente, comprendiendo el procedimiento:

administrar a un paciente un agente de contraste o una composición farmacéutica como la descrita en el presente documento;

posicionar al paciente dentro de un aparato como el descrito en el presente documento;

hacer funcionar el controlador de manera que la fuente de un pulso de radiofrecuencia se proporcione a una primera amplitud de campo y una primera frecuencia de campo suficientes para generar una o más imágenes de una o más partes del cuerpo del paciente;

identificar una enfermedad, dolencia o afección asociada al paciente a partir de la o las imágenes generadas; y

hacer funcionar el controlador de manera que la fuente de un pulso de radiofrecuencia se proporcione con una segunda amplitud de campo y una segunda frecuencia de campo suficientes para tratar la enfermedad, la dolencia o la afección asociada al paciente.

También se divulga, pero no se reivindica, un procedimiento de diagnóstico de una enfermedad o afección de un paciente, al que se le ha administrado el agente de contraste o la composición farmacéutica de aspectos anteriores de la invención, que comprende las etapas de:

posicionar al paciente dentro de un aparato como el descrito en el presente documento;

hacer funcionar el controlador de manera que la fuente de un pulso de radiofrecuencia se proporcione a una primera amplitud de campo y una primera frecuencia de campo suficientes para generar una o más imágenes de una o más partes del cuerpo del paciente;

identificar una enfermedad, dolencia o afección asociada al paciente a partir de la o las imágenes generadas.

El procedimiento también puede comprender la etapa de operar el controlador de tal manera que la fuente de un pulso de radiofrecuencia se proporcione a una segunda amplitud de campo y una segunda frecuencia de campo suficiente para tratar la enfermedad, la dolencia o la afección asociada con el paciente.

Preferiblemente, la identificación de la enfermedad, dolencia o afección del paciente se produce antes del tratamiento posterior de la enfermedad o afección.

La primera amplitud de campo es preferentemente una amplitud de campo baja. Preferiblemente, la primera frecuencia de campo es una frecuencia de campo baja. La primera amplitud de campo puede ser una amplitud mínima de campo bajo. La primera frecuencia de campo puede ser una frecuencia mínima de campo bajo. Preferiblemente, la primera frecuencia de campo es de 25 kHz. Preferentemente la primera amplitud de campo es de 20 mT/ μ_0 . La primera amplitud de campo y la primera frecuencia de campo se seleccionan para proporcionar una o más imágenes de una o más partes del cuerpo del paciente.

La segunda amplitud de campo es preferentemente una amplitud de campo alta. Preferiblemente, la segunda frecuencia de campo es una frecuencia de campo alta. La segunda amplitud de campo puede ser una amplitud máxima de campo bajo. La segunda frecuencia de campo puede ser una frecuencia de campo baja máxima. Preferiblemente, la segunda frecuencia de campo es de 100 kHz. Preferiblemente, la segunda amplitud de campo está en el rango de entre 20 mT/ μ_0 y 40 T/ μ_0 . La segunda amplitud de campo es preferiblemente mayor que la primera amplitud de campo. La segunda amplitud de campo y la segunda frecuencia de campo se seleccionan para tratar la enfermedad, dolencia o afección asociada al paciente.

5 La segunda amplitud de campo y/o la segunda frecuencia de campo son preferiblemente suficientes para elevar la temperatura, por ejemplo un par de grados, en la región de y adyacente al agente de contraste de la presente invención en comparación con la temperatura del resto del cuerpo. Por ejemplo, la segunda amplitud de campo y/o la frecuencia pueden ser suficientes para generar un punto caliente localizado que eleve la temperatura del tejido deseado. Al elevar la temperatura del tejido en la región o adyacente al agente de contraste, que se ha localizado en el lugar de la enfermedad, afección o dolencia, el agente de contraste o la composición farmacéutica de la presente invención favorecen preferentemente la apoptosis de las células del tejido adyacente, por ejemplo las células cancerosas, sin dañar las células del tejido sano circundante.

10 La fuente de pulso de radiofrecuencia se aplica preferentemente al tejido de un paciente para producir un punto caliente localizado que se aplica como un efecto de rasterización. En particular, la fuente de impulsos de radiofrecuencia se aplica para recorrer de un lado a otro la porción deseada del tejido afectado, tal como se ha identificado durante la etapa de obtención de imágenes del procedimiento, a fin de generar un punto de calor que se dirige para recorrer de un lado a otro la porción deseada del tejido afectado. Al aplicar el pulso para generar un punto caliente que produzca un efecto de rasterización, el procedimiento de la presente invención proporciona un enfoque más selectivo y dirigido al tratamiento de la enfermedad, afección o dolencia y, por tanto, minimiza el daño a cualquier tejido adyacente cercano.

Las etapas de diagnóstico y tratamiento están preferentemente automatizadas.

20 Después de la primera etapa de tratamiento del tejido afectado identificado, el procedimiento puede comprender además la repetición de la fase de obtención de imágenes operando el controlador para proporcionar la fuente de un pulso de radiofrecuencia a una primera amplitud de campo y una primera frecuencia de campo suficientes para generar una segunda serie de una o más imágenes de la una o más partes del cuerpo del paciente previamente afectadas.

El procedimiento puede comprender además la identificación de si las partes del cuerpo previamente afectadas siguen estando afectadas a partir de la segunda serie generada de una o más imágenes.

25 El procedimiento puede comprender además, si es necesario, operar el controlador de manera que la fuente de un pulso de radiofrecuencia se proporcione a una segunda amplitud de campo y una segunda frecuencia de campo suficientes para tratar cualquier enfermedad, dolencia o afección restante dentro de las partes afectadas del cuerpo.

30 El procedimiento puede continuar comprendiendo cualquier número adecuado de etapas repetidas de obtención de imágenes operando el controlador para proporcionar la fuente de un pulso de radiofrecuencia a una primera amplitud de campo y una primera frecuencia de campo suficientes para generar series adicionales de una o más imágenes de una o más partes del cuerpo del paciente previamente afectadas, y cualquier número adecuado de etapas repetidas de tratamiento operando el controlador de manera que la fuente de un pulso de radiofrecuencia se proporcione a una segunda amplitud de campo y una segunda frecuencia de campo suficientes para tratar cualquier enfermedad o afección restante dentro de las partes del cuerpo afectadas.

35 Las etapas de obtención de imágenes y tratamiento pueden repetirse hasta que el tejido afectado haya sido tratado eficazmente.

Se ha comprobado que los agentes de contraste y las composiciones farmacéuticas de la presente invención producen un orden de magnitud mayor de calor por gramo de material que las nanopartículas de FeO disponibles en el mercado, que no generan suficiente calor para una terapia tumoral eficaz.

40 La divulgación proporciona, pero no reclama, un aparato y un procedimiento para diagnosticar y tratar simultánea o secuencialmente una enfermedad o afección de un paciente durante una sola operación del aparato. La divulgación proporciona, pero no reivindica, un aparato y un procedimiento para identificar, diagnosticar y localizar con precisión una enfermedad o afección de un paciente mientras que simultánea o secuencialmente se localiza y trata con precisión la enfermedad o afección de un paciente. La divulgación proporciona, pero no reivindica, un aparato y un procedimiento con selectividad mejorada para tratar una enfermedad o afección de un paciente. Por lo tanto, el aparato y el procedimiento permiten identificar y tratar una enfermedad o afección de un paciente, ya sea simultánea o secuencialmente, durante una sola operación del aparato y, como tal, reduce el número de citas hospitalarias requeridas por el paciente y reduce el tiempo de asistencia de un médico. Como resultado de la selectividad mejorada del aparato y el procedimiento para tratar una enfermedad o afección de un paciente, el tiempo de recuperación de un paciente se reduce significativamente.

55 Otro aspecto de la invención se refiere a un agente de contraste según la reivindicación 1 para la obtención de imágenes por resonancia magnética, en el que el agente de contraste comprende: una pluralidad de nanopartículas magnéticas, en el que cada nanopartícula magnética comprende un núcleo cubierto al menos en parte con una capa de metal, en el que el núcleo y la capa de metal están comprendidos o compuestos de materiales diferentes; y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

El término metal, tal y como se define aquí, incluye, pero no se limita a, metales alcalinos, metales alcalinotérreos, metales de transición y aleaciones y/u óxidos de los mismos.

Según las reivindicaciones, el agente de contraste comprende una matriz. La pluralidad de nanopartículas magnéticas está incrustada en la matriz. El núcleo está compuesto por un material ferromagnético. De manera adecuada, la capa de metal puede comprender un metal de transición diamagnético seleccionado entre Ag o Au. La matriz puede comprender un metal de transición y comprende un metal de tierras raras.

- 5 El metal de transición puede ser un metal de transición ferromagnético seleccionado entre Fe, Co, Ni, o un metal de transición diamagnético seleccionado entre Ag o Au. El metal de tierras raras puede seleccionarse entre Dy o Ho. En algunas realizaciones, la matriz y la capa de metal pueden estar comprendidas o compuestas por el mismo material.

10 Según las reivindicaciones, el núcleo comprende un metal de transición, la capa de metal comprende un material antiferromagnético y el material de la matriz comprende un metal de tierras raras. De manera adecuada, la capa de metal comprende un metal de transición antiferromagnético y el núcleo comprende un metal de transición ferromagnético. El metal de transición ferromagnético puede seleccionarse entre Fe, Co o Ni. El metal de transición antiferromagnético puede seleccionarse entre Cr o Mn. El metal de tierras raras se selecciona entre Dy o Ho.

15 El agente de contraste puede comprender una segunda capa que cubre la capa de metal al menos en parte, estando la segunda capa formada por un metal de tierras raras. Opcionalmente, la segunda capa y la matriz pueden estar comprendidas o compuestas por el mismo metal de tierras raras.

En algunas realizaciones, el núcleo puede comprender un metal de transición ferromagnético, y la capa de metal puede comprender un metal de transición diamagnético. El metal de transición diamagnético puede seleccionarse entre Ag o Au.

20 En una realización, cada nanopartícula magnética puede tener un diámetro no superior a uno de 10 nm, 5 nm, 4 nm, 3 nm, 2 nm o 1 nm. Cada nanopartícula magnética puede tener un diámetro entre 1 nm y 5 nm. Por ejemplo, el diámetro puede ser de unos 4 nm, o el diámetro puede ser de unos 2 nm. En algunas realizaciones, cada nanopartícula magnética puede tener un diámetro no superior a 2 nm.

25 Otro aspecto de la invención se refiere a un procedimiento de producción de un agente de contraste para su uso en la obtención de imágenes por resonancia magnética, comprendiendo el procedimiento: formar nanopartículas magnéticas depositando al menos en parte una capa de metal sobre un núcleo, en el que el núcleo y la capa de metal están comprendidos o compuestos de materiales diferentes; y combinar con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. El núcleo está compuesto por un material ferromagnético.

30 El procedimiento también comprende: depositar un material de matriz sobre un sustrato para formar así una matriz; y depositar las nanopartículas magnéticas sobre la matriz a medida que ésta se forma para incrustar así las nanopartículas magnéticas en la matriz. Es conveniente que el núcleo y la capa de metal estén compuestos por materiales diferentes. El procedimiento puede comprender el depósito de partículas magnéticas que comprenden una capa de metal de transición diamagnético sobre la matriz a medida que ésta se forma y el aumento de la temperatura de la estructura magnética así formada para formar así un líquido que contiene partículas magnéticas y, opcionalmente, en el que el metal de transición diamagnético es un metal del grupo 11 y el material de la matriz comprende un compuesto molecular polar. Los metales adecuados del Grupo 11 incluyen, por ejemplo, Ag y Au.

35 Otro aspecto que no se reivindica se refiere a un agente de contraste en forma de polvo que puede dispersarse en líquidos que comprende granos a nanoescala de un material matriz que contiene una pluralidad de nanopartículas aisladas, en el que al menos una parte de las nanopartículas comprende nanopartículas magnéticas, en el que cada nanopartícula magnética comprende un núcleo magnético seleccionado entre uno o más de Fe o una aleación de Fe/Co encajado en una cubierta de FeO biocompatible.

40 Otro aspecto que no se reivindica se refiere a un procedimiento de producción de un agente de contraste en forma de un polvo que puede dispersarse en líquidos que comprende granos a nanoescala de un material matriz que contiene una pluralidad de nanopartículas aisladas, en el que al menos una parte de las nanopartículas comprende nanopartículas magnéticas, en el que cada nanopartícula magnética comprende un núcleo magnético seleccionado entre uno o más de Fe o una aleación de Fe/Co encajado en una cubierta de FeO biocompatible, comprendiendo el procedimiento las etapas de:

- 45
- a. proporcionar nanopartículas preparadas en condiciones de ultra alto vacío (UHV) en fase gaseosa;
 - b. depositar las nanopartículas dentro de una matriz en condiciones de fase gaseosa UHV; y
 - 50 c. moler la película hasta obtener un polvo fino que comprenda granos de grupos de nanopartículas aislados de la matriz.

Otro aspecto que no se reivindica se refiere a un aparato de obtención de imágenes por resonancia magnética para diagnosticar una enfermedad o afección de un paciente, el aparato comprende: una fuente de un pulso de radiofrecuencia operable para exponer a un paciente ubicado dentro del aparato a un pulso de radiofrecuencia; y un controlador operable para variar la amplitud del campo del pulso de radiofrecuencia.

5
 10
 15
 20
 25
 30
 35
 40
 45
 50
 55

Convenientemente, el controlador puede ser operable para variar la amplitud del campo entre una pluralidad de amplitudes. El controlador puede ser operable para variar la amplitud de campo del pulso de radiofrecuencia entre una primera amplitud de campo baja y una segunda amplitud de campo alta, por ejemplo la primera amplitud de campo baja puede ser suficiente para generar una imagen o una serie de imágenes de una parte del cuerpo de un usuario, y la segunda amplitud de campo alta puede ser suficiente para hacer que las nanopartículas magnéticas generen o emitan calor.

Otro aspecto que no se reivindica se refiere a un aparato de obtención de imágenes por resonancia magnética para tratar una enfermedad o afección de un paciente, el aparato comprende: una fuente de un pulso de radiofrecuencia operable para exponer a un paciente situado dentro del aparato a un pulso de radiofrecuencia; y un controlador operable para variar la amplitud del campo del pulso de radiofrecuencia.

Convenientemente, el controlador puede ser operable para variar la amplitud del campo entre una pluralidad de amplitudes. El controlador puede ser operable para variar la amplitud de campo del pulso de radiofrecuencia entre una primera amplitud de campo baja y una segunda amplitud de campo alta, por ejemplo, la primera amplitud de campo baja puede ser suficiente para generar una imagen o una serie de imágenes de una parte del cuerpo de un usuario, y la segunda amplitud de campo alta puede ser suficiente para hacer que las nanopartículas magnéticas generen o emitan calor.

Otro aspecto que no se reivindica se refiere a un aparato de obtención de imágenes por resonancia magnética para diagnosticar y tratar simultánea o posteriormente una enfermedad o afección de un paciente al que se le ha administrado el agente de contraste o la composición farmacéutica de los aspectos anteriores de la invención, el aparato comprende: una fuente de un pulso de radiofrecuencia operable para exponer a un paciente situado dentro del aparato a un pulso de radiofrecuencia; y un controlador operable para variar la amplitud del campo del pulso de radiofrecuencia.

Convenientemente, el controlador puede ser operable para variar la amplitud del campo entre una pluralidad de amplitudes. El controlador puede ser operable para variar la amplitud de campo del pulso de radiofrecuencia entre una primera amplitud de campo baja y una segunda amplitud de campo alta, por ejemplo la primera amplitud de campo baja puede ser suficiente para generar una imagen o una serie de imágenes de una parte del cuerpo de un usuario, y la segunda amplitud de campo alta puede ser suficiente para hacer que las nanopartículas magnéticas generen o emitan calor.

Otro aspecto que no se reivindica se refiere a un procedimiento para diagnosticar y tratar simultánea o posteriormente una enfermedad o afección de un paciente, comprendiendo el procedimiento administrar un agente de contraste como se define en cualquier aspecto anterior de la invención a un paciente; posicionar al paciente dentro de un aparato como se define en cualquier aspecto anterior de la invención; operar el controlador de tal manera que la fuente de un pulso de radiofrecuencia se proporciona a una primera amplitud de campo suficiente para generar una o más imágenes de una o más partes del cuerpo del paciente; identificar una enfermedad o afección asociada con el paciente a partir de la una o más imágenes generadas; y operar el controlador de tal manera que la fuente de un pulso de radiofrecuencia se proporciona a una segunda amplitud de campo suficiente para tratar la enfermedad o afección asociada con el paciente. En algunas realizaciones, la etapa de identificación de una enfermedad o afección del paciente puede ocurrir antes de la etapa posterior de tratamiento de la enfermedad o afección.

Otro aspecto que no se reivindica se refiere al uso de una nanopartícula que comprende un núcleo cubierto al menos en parte por una capa de metal, en la que el núcleo y la capa de metal están comprendidos o compuestos por materiales diferentes, en la fabricación de un agente de contraste.

Otro aspecto de la invención se refiere a una nanopartícula que comprende un núcleo cubierto, al menos en parte, por una capa de metal, en la que el núcleo y la capa de metal están comprendidos o compuestos por materiales diferentes, para su uso en diagnóstico y/o terapia.

Otro aspecto de la divulgación, que no se reivindica, se refiere al uso de una nanopartícula que comprende un núcleo cubierto, al menos en parte, por una capa de metal, en la que el núcleo y la capa de metal están comprendidos o compuestos por materiales diferentes, en el diagnóstico y/o la terapia.

Otro aspecto de la invención se refiere a un agente de contraste como se define en cualquier aspecto anterior de la invención, para su uso en el diagnóstico y/o terapia de una enfermedad, afección o dolencia en un paciente. La enfermedad, afección o dolencia puede seleccionarse entre una o más de las siguientes: cáncer (es decir, tumores), virus, infecciones bacterianas, afecciones inflamatorias o cualquier combinación de ellas, por ejemplo, cáncer. El cáncer puede seleccionarse entre uno o más de los siguientes: carcinoma, sarcoma, melanoma, linfoma y leucemia.

Otro aspecto de la divulgación, que no se reivindica, se refiere al uso de un agente de contraste como se define en cualquier aspecto anterior, en el diagnóstico y/o terapia de una enfermedad, afección o dolencia en un paciente. La enfermedad, afección o dolencia puede seleccionarse entre una o más de las siguientes: cáncer (es decir, tumores),

virus, infecciones bacterianas, afecciones inflamatorias o cualquier combinación de ellas, por ejemplo, cáncer. El cáncer puede seleccionarse entre uno o más de los siguientes: carcinoma, sarcoma, melanoma, linfoma y leucemia.

5 Otro aspecto que no se reivindica se refiere a un procedimiento de diagnóstico y/o tratamiento de una enfermedad o afección en un paciente que comprende la administración de una nanopartícula que comprende un núcleo cubierto al menos en parte con una capa de metal, en la que el núcleo y la capa de metal están comprendidos o compuestos de materiales diferentes.

Otro aspecto que no se reivindica se refiere a un procedimiento de diagnóstico y/o tratamiento de una enfermedad o afección en un paciente que comprende la administración de un agente de contraste como se define en cualquier aspecto anterior de la invención.

10 Otro aspecto que no se reivindica se refiere a una nanopartícula que comprende un núcleo recubierto, al menos en parte, por una capa de metal, en la que el núcleo y la capa de metal están comprendidos o compuestos por materiales diferentes, para su uso como medicamento.

Otro aspecto de la invención se refiere a un agente de contraste como se define en cualquier aspecto anterior de la invención, para su uso como medicamento.

15 Otro aspecto que no se reivindica se refiere a las nanopartículas que comprenden un núcleo cubierto, al menos en parte, por una capa de metal, en el que el núcleo y la capa de metal están comprendidos o compuestos por materiales diferentes para su uso en el tratamiento del cáncer.

20 Otro aspecto de la invención se refiere a un agente de contraste según la reivindicación 1 que comprende una pluralidad de nanopartículas magnéticas, en el que cada nanopartícula magnética comprende un núcleo cubierto al menos en parte con una capa de metal, en el que el núcleo y la capa de metal están comprendidos o compuestos de materiales diferentes; y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento del cáncer.

25 A lo largo de la descripción y las reivindicaciones de esta memoria descriptiva, las palabras "comprenden" y "contienen" y las variaciones de las palabras, por ejemplo "que comprende" y "comprende", significan "incluyendo pero no limitándose a", y no excluyen otros componentes, números enteros o etapas. Además, el singular abarca el plural a menos que el contexto exija lo contrario: en particular, cuando se utiliza el artículo indefinido, debe entenderse que la memoria descriptiva contempla tanto la pluralidad como la singularidad, a menos que el contexto exija lo contrario.

Breve descripción de los dibujos

30 La presente invención se describirá ahora a modo de ejemplo únicamente con referencia a las siguientes Figuras, de las cuales:

La figura 1A ilustra la formación de una estructura magnética conocida;

35 La figura 1B contiene un gráfico del momento magnético por átomo en función de la fracción de volumen de Fe para estructuras magnéticas que tienen nanopartículas de Fe en una matriz de Co y nanopartículas de Co en una matriz de Fe;

La figura 2A muestra en forma de diagrama de bloques un aparato para formar una estructura magnética según la presente invención;

La figura 2B muestra un aparato para recubrir el núcleo de una nanopartícula;

40 La figura 3 ilustra el procedimiento para diagnosticar y tratar simultánea o posteriormente una enfermedad o afección de un paciente en una sola operación de un aparato según una realización de la presente invención;

La figura 4 ilustra la relación entre la potencia disipada en el tejido por un impulso de radiofrecuencia que tiene una frecuencia de campo f y una amplitud H_0 , la conductividad del tejido ($S\text{m}^{-1}$) σ y la susceptibilidad magnética del tejido

45 Descripción de las realizaciones

El aparato y el procedimiento de formación de una estructura magnética conocida que comprende una matriz con partículas incrustadas formadas a partir de un metal de transición ferromagnético se han descrito anteriormente con referencia a las figuras 1A y 1B.

50 Según una realización de la presente invención, el agente de contraste de la presente invención comprende una pluralidad de nanopartículas magnéticas. Cada nanopartícula magnética comprende un núcleo cubierto, al menos en parte, por una capa de metal. El núcleo está compuesto por material ferromagnético. La capa de metal y el núcleo

están compuestos por materiales diferentes. Según otra realización, el agente de contraste comprende una pluralidad de nanopartículas magnéticas. Cada nanopartícula magnética comprende un núcleo cubierto, al menos en parte, por una capa de metal; y una matriz. Las nanopartículas magnéticas están incrustadas en la matriz. La matriz y el núcleo están compuestos por material ferromagnético. El núcleo y la capa de metal están compuestos por materiales diferentes.

La figura 2A muestra en forma de diagrama de bloques el aparato 30 para producir el agente de contraste de la presente invención. El aparato 30 comprende una fuente de MBE 32, una fuente de agregación térmica de gas 34, un primer evaporador térmico 36, un segundo evaporador térmico 38 y un tubo de Venturi 40. El aparato 30 comprende además un aparato de refrigeración 42 que funciona con nitrógeno líquido en ciertos ejemplos para refrigerar un sustrato 44 y sus alrededores. La fuente de agregación térmica de gas 34 y los primeros y segundos evaporadores térmicos 36, 38 funcionan en el mismo vacío. Como se describe más adelante, la fuente MBE 32 está operativa para generar un haz atómico de material matriz y la fuente de agregación de gas térmico 34 está operativa al mismo tiempo para generar un haz de nanopartículas. Los dos haces se depositan simultáneamente en el sustrato 44 para formar una estructura magnética en forma de una matriz de película fina formada por el material de la matriz depositada con nanopartículas distribuidas a través de la matriz e incrustadas en ella. El sustrato 44 constituye un componente que forma parte o va a formar parte de un producto. Según un ejemplo de aplicación, el sustrato 44 está constituido por una parte de un rollo de material en un aparato de recubrimiento de bobina a bobina.

Según otro ejemplo de aplicación, el sustrato 44 forma parte o formará parte del similar de un motor eléctrico o de un teléfono móvil. Según otro ejemplo de aplicación, el sustrato 44 está constituido por una de varias ubicaciones estratégicas en un componente magnético crítico de un aparato electromecánico o similar. En su uso, la estructura magnética es operativa para amplificar el campo magnético del componente magnético.

Los primeros y segundos evaporadores térmicos 36, 38 de la figura 2A tienen la misma forma y función. La figura 2B proporciona una vista detallada de los primeros y segundos evaporadores térmicos 50. El evaporador térmico 50 tiene una forma generalmente tubular que define un orificio por el que puede pasar un haz de nanopartículas. El evaporador térmico 50 comprende un tubo de material puro 52 que se depositará como una capa sobre cada una de las nanopartículas que pasan por el evaporador térmico. El evaporador térmico 50 comprende además un calentador tubular 54 que rodea y es adyacente al tubo de material puro 52. Un escudo térmico refrigerado por agua 56 rodea la superficie dirigida hacia el exterior del calentador tubular 54 y las caras extremas del calentador tubular 54 y del tubo de material puro 52. En uso, el evaporador térmico 50 funciona para vaporizar el material puro 52, estando el vapor del material presente en el orificio del evaporador térmico. Un haz de nanopartículas no recubiertas 58 se recibe en un extremo del orificio del evaporador térmico 50 y al pasar por el vapor de material en el orificio las nanopartículas se recubren con una capa del material. Las nanopartículas recubiertas 60 salen entonces por el otro extremo del orificio del evaporador térmico. En las formas del aparato 30 las nanopartículas están recubiertas con una sola capa de material. Según estas formas, el segundo evaporador térmico 38 del aparato de la figura 2A está ausente o no funciona. En otras formas del aparato 30 las nanopartículas están recubiertas con una primera y una segunda capa del mismo o diferente material. Según tales formas, el primer evaporador térmico 36, 50 comprende un tubo de un primer material 52 y el segundo evaporador térmico 38, 50 comprende un tubo del primer material o de un segundo material diferente 52. En otras formas del aparato 30 las nanopartículas están recubiertas con terceras y posteriores capas del mismo o diferente material. Según tales formas adicionales, el aparato 30 comprende evaporadores térmicos que corresponden en número al número de capas que se depositan en las nanopartículas, con los evaporadores térmicos plurales dispuestos en línea de tal manera que el haz de nanopartículas puede pasar a su vez a través del orificio de cada uno de los evaporadores térmicos. Un primer ejemplo de un procedimiento de formación de una estructura magnética en el sustrato se describirá ahora con referencia a las figuras 2A y 2B.

Según el primer ejemplo, sólo se deposita una capa de material sobre las nanopartículas. Como ya se ha dicho, el segundo evaporador térmico 38 de la figura 2A está ausente o no funciona. La fuente de agregación de gas térmico 34 es operativa para generar un haz de nanopartículas de Fe de diámetros en el rango de 1 nm a 5 nm. El diámetro de las nanopartículas de Fe se determina controlando el nivel de potencia y la presión del gas de la fuente de agregación térmica de gas 34. El haz de nanopartículas de Fe pasa a través del orificio del primer evaporador térmico 36 que comprende un tubo 52 de Co o Ag. Por lo tanto, cada nanopartícula de Fe se recubre con una capa de Co o Ag con un grosor de entre 1 y 10 capas atómicas. La temperatura operativa del primer evaporador térmico 36 viene determinada por el material a depositar. La temperatura operativa para la Ag es de unos 800 °C. Como se ha mencionado anteriormente, el grosor de la capa depende de la velocidad de las nanopartículas, que no se puede controlar, y de la temperatura. Si se desea aumentar el grosor de la capa, sólo es necesario aumentar ligeramente la temperatura operativa, ya que la presión de vapor es muy sensible a la temperatura. Por ejemplo, para duplicar el grosor de una capa de Ag sólo es necesario aumentar la temperatura en unos 50 °C. En estas nanopartículas compuestas, el Fe constituye el núcleo de las nanopartículas. La fuente de MBE 32 está operativa al mismo tiempo que la fuente de agregación de gas térmico 34 para generar un haz atómico de Co o Ag de tal manera que el haz atómico sea del mismo material que el recubrimiento de las nanopartículas de Fe. El haz atómico y el haz de nanopartículas se depositan simultáneamente en el sustrato 44 para formar una estructura magnética que comprende una matriz formada por el haz atómico en la que se incrustan las nanopartículas. La capa de material sobre el núcleo de Fe disminuye la probabilidad de que los núcleos de Fe entren en contacto entre sí. A modo de ejemplo y para proporcionar una comparación con el rendimiento de los núcleos sin recubrimiento, como se ha

descrito anteriormente con referencia a la Figura 1 B, si los núcleos de Fe tienen un diámetro de 5 nm y el recubrimiento es de una sola capa atómica de 0,2 nm, la fracción de volumen del núcleo puede aumentar hasta el 66% sin aglomeración, en comparación con aproximadamente el 20% si se utilizan nanopartículas de Fe sin recubrimiento. Un segundo ejemplo de procedimiento de formación de una estructura magnética en el sustrato se describirá ahora con referencia a las figuras 2A y 2B.

Según el segundo ejemplo, se depositan sucesivamente dos capas de material sobre las nanopartículas. Como ya se ha dicho, el segundo evaporador térmico 38 de la figura 2A es, por tanto, operativo. La fuente de agregación de gas térmico 34 es operativa para generar un haz de nanopartículas de Co de diámetros en el rango de 1 nm a 5 nm. El diámetro de las nanopartículas de Co se determina controlando el nivel de potencia y la presión del gas de la fuente de agregación térmica de gas 34. El haz de nanopartículas de Co pasa a través del orificio del primer evaporador térmico 36 que comprende un tubo 52 de un material antiferromagnético como el Cr o el Mn. Por lo tanto, cada nanopartícula de Co se recubre con una capa de Cr o Mn con un grosor de entre 1 y 10 capas atómicas. A continuación, las nanopartículas atraviesan el orificio del segundo evaporador térmico 38 que, en una forma, comprende un tubo 52 de un metal de tierras raras como el Ho o el Dy. Por lo tanto, cada nanopartícula se recubre con una segunda capa de Ho o Dy con un espesor de entre 1 y 10 capas atómicas. En otra forma, las nanopartículas pasan a través del orificio del segundo evaporador térmico 38 que comprende un tubo 52 del mismo material antiferromagnético que el primer evaporador térmico 36. Las temperaturas operativas de los primeros y segundos evaporadores térmicos 36, 38 están determinadas por el material a depositar. La figura 3 muestra una vista en perspectiva de un núcleo de Co recubierto con una capa de cada uno de Cr y un metal de tierras raras (es decir, Ho o Dy). La figura 3 muestra una sección a través de una nanopartícula recubierta 70 con Co formando el núcleo 72, Cr formando una capa inmediatamente sobre el núcleo de Co y Ho o Dy formando una capa exterior inmediatamente sobre la capa de Cr. La figura 3 muestra además un haz de nanopartículas 78 tras la deposición de la capa de Cr y la capa de Ho o Dy. La fuente de MBE 32 está operativa al mismo tiempo que la fuente de agregación de gas térmico 34 para generar un haz atómico de Ho o Dy de tal manera que el haz atómico sea del mismo material que el revestimiento exterior de las nanopartículas de Co. El haz atómico y el haz de nanopartículas se depositan simultáneamente en el sustrato 44 para formar una estructura magnética que comprende una matriz formada por el haz atómico en la que se incrustan las nanopartículas.

Un tercer ejemplo de procedimiento de formación de una estructura magnética en el sustrato se describirá ahora con referencia a las Figuras 2A y 2B. Según el tercer ejemplo, sólo se deposita una capa de material sobre las nanopartículas. Como ya se ha dicho, el segundo evaporador térmico 38 de la figura 2A está ausente o no funciona. La fuente de agregación de gas térmico 34 es operativa para generar un haz de nanopartículas de Fe de diámetros en el rango de 1 nm a 5 nm. El haz de nanopartículas de Fe pasa a través del orificio del primer evaporador térmico 36 que comprende un tubo 52 de Au o Ag. Por lo tanto, cada nanopartícula de Fe se recubre con una capa de Au o Ag con un grosor de entre 1 y 10 capas atómicas. La temperatura operativa del primer evaporador térmico 36 viene determinada por el material a depositar. En el aparato de la figura 2 se emplea un evaporador térmico en lugar de la fuente MBE 32. El evaporador térmico funciona sobre una masa de agua para dirigir el vapor de agua de manera que incida sobre el sustrato 44. El sustrato es refrigerado por el aparato de refrigeración 42, por lo que el vapor de agua que incide se deposita en forma de hielo en el sustrato 44. El hielo y las nanopartículas se depositan simultáneamente en el sustrato 44 para formar una estructura magnética que comprende una matriz de hielo en la que se incrustan las nanopartículas. Una vez formada la estructura magnética, se eleva la temperatura hasta la temperatura ambiente para obtener un líquido que contenga las nanopartículas. A continuación, el líquido se pulveriza sobre una superficie deseada para depositar las nanopartículas en ella.

Con referencia a la Figura 3, el aparato es una máquina de obtención de imágenes por resonancia magnética 1 que comprende una cavidad central dimensionada para recibir al menos una parte del cuerpo, y en algunos casos todo el cuerpo de un paciente. La máquina de obtención de imágenes por resonancia magnética 1 comprende una fuente de un pulso de radiofrecuencia (no mostrada) operable para exponer a un paciente ubicado dentro de la cavidad central del aparato a un pulso de radiofrecuencia. La máquina de obtención de imágenes por resonancia magnética 1 comprende un controlador (no mostrado) operable para variar la amplitud del campo del pulso de radiofrecuencia.

Un agente de contraste de la presente invención como se describe en este documento se administra, preferentemente por vía intravenosa, al paciente. Sin embargo, debe entenderse que el agente de contraste puede ser administrado por cualquier medio adecuado. Además, el agente de contraste puede concentrarse dentro de la región del tejido afectado por inyección directa en la región localizada, debido al efecto de retención de la permeabilidad mejorada del tejido afectado, y/o por la aplicación de un campo magnético externo.

El controlador está configurado para producir un primer pulso de radiofrecuencia de baja amplitud de campo que tiene una primera frecuencia de campo baja. El pulso de radiofrecuencia (de baja amplitud de campo y baja frecuencia) hace que las nanopartículas magnéticas del agente de contraste alteren su alineación de magnetización con respecto al campo. En respuesta a la fuerza que las devuelve a su orientación de equilibrio, las nanopartículas magnéticas experimentan un movimiento de rotación (precesión). Estos cambios en la alineación de la magnetización causan un flujo magnético cambiante, que produce un voltaje cambiante en las bobinas del receptor para dar la señal. La frecuencia a la que resuenan las nanopartículas magnéticas del agente de contraste depende de la fuerza del campo magnético local alrededor de las nanopartículas magnéticas. Mediante la aplicación de

campos magnéticos adicionales (gradientes) que varían linealmente en el espacio, se pueden seleccionar cortes específicos para la obtención de imágenes, y se obtiene una imagen tomando la transformada de Fourier bidimensional de las frecuencias espaciales de la señal (también conocida como espacio k).

5 La aplicación del pulso de radiofrecuencia a la primera amplitud y frecuencia de campo bajo genera una primera imagen o serie de imágenes de una porción corporal deseada o del cuerpo entero del paciente. La localización del tejido enfermo, como los tumores, puede detectarse porque las nanopartículas magnéticas dentro del agente de contraste adyacente o en diferentes tejidos vuelven a su estado de equilibrio a diferentes velocidades (es decir, tienen diferentes tiempos de relajación). Cambiando los parámetros del escáner, este efecto se utiliza para crear un contraste entre los distintos tipos de tejido corporal.

10 Por lo tanto, se puede diagnosticar una enfermedad o afección del paciente durante la aplicación del pulso de radiofrecuencia a la primera amplitud de campo baja. Una vez que se ha diagnosticado y localizado con precisión la enfermedad o afección, el controlador se acciona para generar un pulso de radiofrecuencia con una segunda amplitud de campo alta y una segunda frecuencia de campo alta dirigida selectivamente hacia la zona o zonas del cuerpo a tratar.

15 El segundo pulso de radiofrecuencia de alta amplitud de campo hace que las nanopartículas magnéticas generen un punto caliente de calor localizado dentro de la región objetivo del cuerpo. El pulso de radiofrecuencia se rasteriza, se mueve hacia adelante y hacia atrás repetidamente a través de la región objetivo, creando un punto de calor localizado que también se mueve hacia adelante y hacia atrás repetidamente a través de la región objetivo. El efecto de rasterización provoca un tratamiento térmico localizado y selectivo en la zona objetivo de la dolencia, afección o enfermedad. El aparato de la presente invención es, por lo tanto, capaz de dirigirse selectivamente a zonas o tejidos corporales enfermos de un paciente, permitiendo un tratamiento selectivo.

El aparato de la presente invención permite la identificación del tejido enfermo dentro del cuerpo de un paciente, seguido del posterior tratamiento selectivo y localizado del tejido enfermo durante una sola operación del aparato.

25 Una vez que el agente de contraste ha emitido calor selectivamente en el lugar deseado del cuerpo de un usuario, el tejido dañado sufre apoptosis con un daño reducido al tejido sano circundante. Una vez completado el tratamiento, el controlador puede ser operado de nuevo para generar un pulso de radiofrecuencia en la primera amplitud de campo bajo y la primera frecuencia para generar otra serie de imágenes de la parte del cuerpo o tejido enfermo para determinar si el tratamiento ha sido exitoso o si se requieren más rondas de exposición a un pulso de radiofrecuencia en una segunda amplitud de campo alto. Las imágenes adicionales se evalúan y, si es necesario, se proporciona un tratamiento adicional accionando de nuevo el controlador para generar un pulso de radiofrecuencia con la segunda amplitud de campo alta y la segunda frecuencia.

30 La figura 4 demuestra la relación entre la potencia disipada por el punto de calor en el tejido localizado por el pulso de radiofrecuencia que tiene una frecuencia f y una amplitud H_0

35
$$\nabla \times E = -\partial B / \partial t$$

$$P = \pi^2 (\mu^2 \mu_0^2 \sigma / 2) f^2 H_0^2 r^2$$

Se puede ver en la ecuación y en la Figura que el parámetro crítico es el producto de la frecuencia (f) y la amplitud (H_0) del pulso. En la figura se indica la zona de seguridad para el calentamiento directo de los tejidos.

40 Se divulga, pero no se reivindica, un aparato y un procedimiento para diagnosticar y tratar simultánea o posteriormente una enfermedad o afección de un paciente durante una sola operación del aparato. Se divulga, pero no se reivindica, un aparato y un procedimiento para identificar, diagnosticar y localizar con precisión una enfermedad o afección de un paciente, mientras que simultánea o posteriormente se localiza y trata con precisión la enfermedad o afección de un paciente. Se divulga, pero no se reivindica, un aparato y un procedimiento con selectividad mejorada para tratar una enfermedad o afección de un paciente. Por lo tanto, el aparato y el procedimiento permiten identificar y tratar una enfermedad o afección de un paciente, ya sea simultánea o posteriormente, durante una sola operación del aparato y, como tal, reduce el número de citas hospitalarias requeridas por el paciente y reduce el tiempo de asistencia de un médico. Como resultado de la selectividad mejorada del aparato y el procedimiento para tratar una enfermedad o afección de un paciente, el tiempo de recuperación de un paciente se reduce significativamente.

REIVINDICACIONES

1. Un agente de contraste para la obtención de imágenes por resonancia magnética, en el que el agente de contraste comprende:
 - 5 una matriz
 - una pluralidad de nanopartículas magnéticas incrustadas en la matriz, en la que cada nanopartícula magnética comprende un núcleo cubierto, al menos en parte, por una capa de metal, en la que el núcleo y la capa de metal están compuestos por materiales diferentes, en la que la matriz y el núcleo comprenden un material ferromagnético, en la que el núcleo comprende un metal de transición, en la que la capa de metal comprende un material antiferromagnético, y en el que el material de la matriz comprende un metal de tierras raras; y
 - 10 uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.
2. El agente de contraste de la reivindicación 1, en el que el metal de tierras raras se selecciona entre Dy o Ho.
3. El agente de contraste de la reivindicación 1, en el que la capa de metal comprende un metal de transición antiferromagnético.
- 15 4. El agente de contraste de la reivindicación 3, en el que el metal de transición ferromagnético se selecciona entre Fe, Co o Ni.
5. El agente de contraste de la reivindicación 3, en el que el metal de transición antiferromagnético se selecciona entre Cr o Mn.
6. El agente de contraste de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende una segunda capa que cubre la capa de metal al menos en parte, estando la segunda capa formada por un metal de tierras raras, opcionalmente en el que la segunda capa y la matriz comprenden el mismo metal de tierras raras.
- 20 7. El agente de contraste de cualquier reivindicación anterior, en el que cada nanopartícula magnética tiene un diámetro no superior a uno de 10 nm, 5 nm, 4 nm, 3 nm, 2 nm o 1 nm.
8. El agente de contraste de cualquier reivindicación anterior, en el que cada nanopartícula magnética tiene un diámetro comprendido entre 1 nm y 5 nm.
- 25 8. El agente de contraste de cualquier reivindicación anterior, en el que cada nanopartícula magnética tiene un diámetro comprendido entre 1 nm y 5 nm.
9. Un procedimiento de producción de un agente de contraste para su uso en obtención de imágenes por resonancia magnética, comprendiendo el procedimiento:
 - 30 formar nanopartículas magnéticas depositando, al menos en parte, una capa de metal sobre un núcleo, en el que el núcleo comprende un metal de transición ferromagnético, y la capa de metal comprende un material antiferromagnético;
 - depositar un material matriz sobre un sustrato para formar así una matriz, en el que la matriz está formada por un metal ferromagnético de tierras raras;
 - depositar las nanopartículas magnéticas en la matriz a medida que ésta se forma para así incrustar las nanopartículas magnéticas en la matriz; y
 - 35 combinar con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.
10. Un agente de contraste según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su uso en diagnóstico o terapia.
11. Un agente de contraste según la reivindicación 10, para su uso en el diagnóstico o tratamiento del cáncer, virus, infecciones bacterianas, afecciones inflamatorias, o cualquier combinación de los mismos, opcionalmente en el que el cáncer se selecciona de uno o más de carcinoma, sarcoma, melanoma, linfoma y leucemia.
- 40

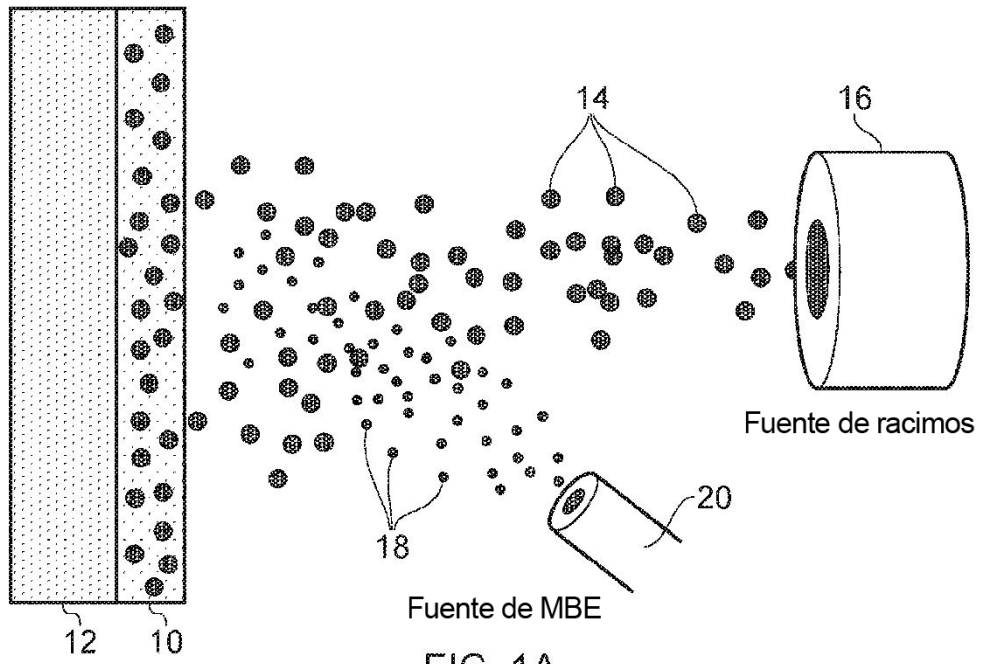


FIG. 1A

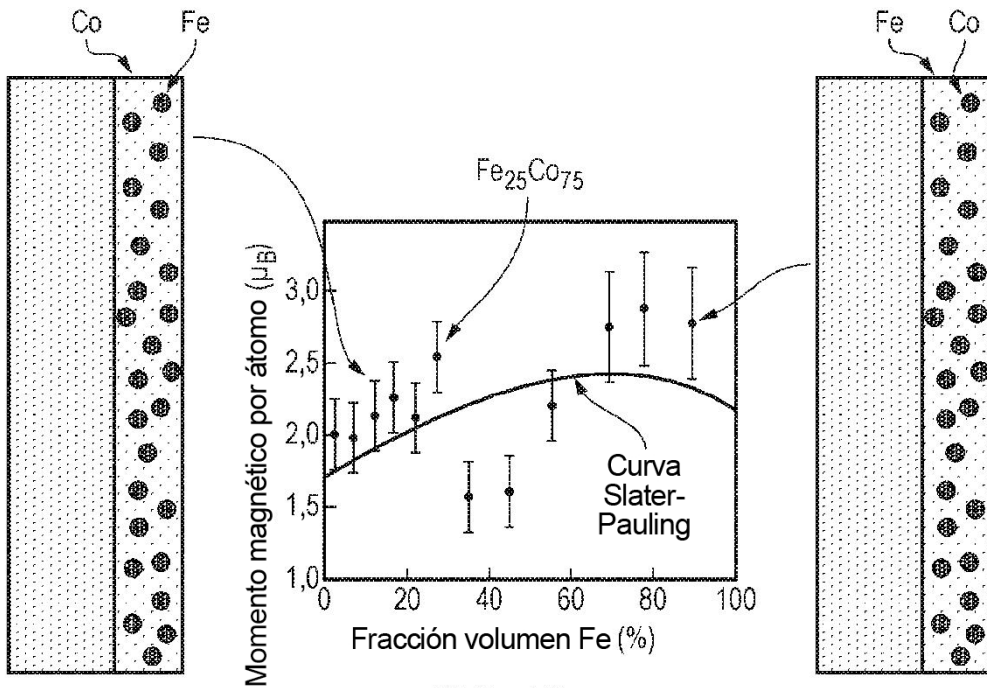


FIG. 1B

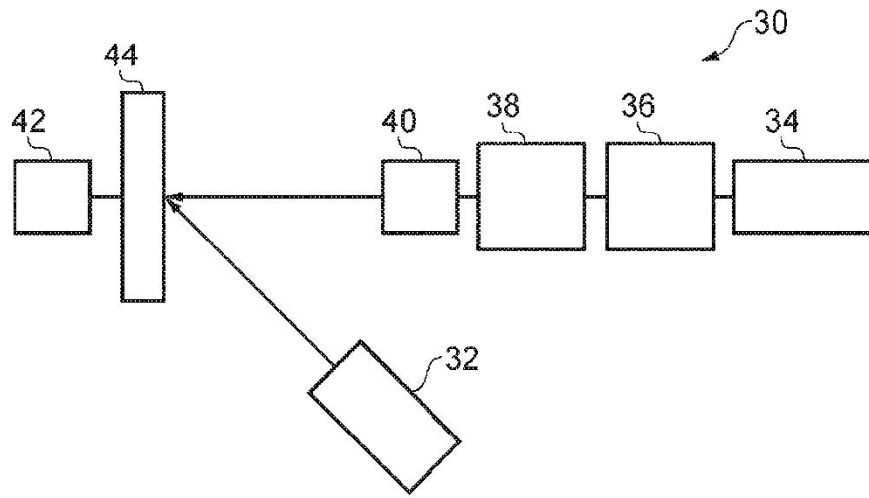


FIG. 2A

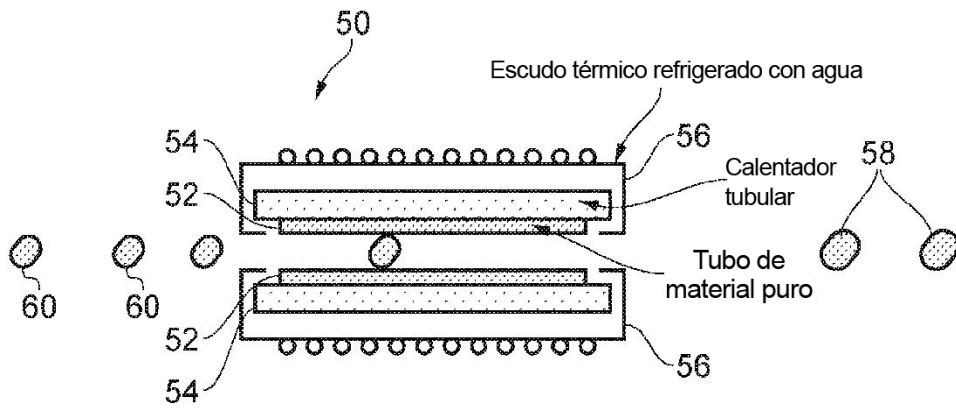


FIG. 2B

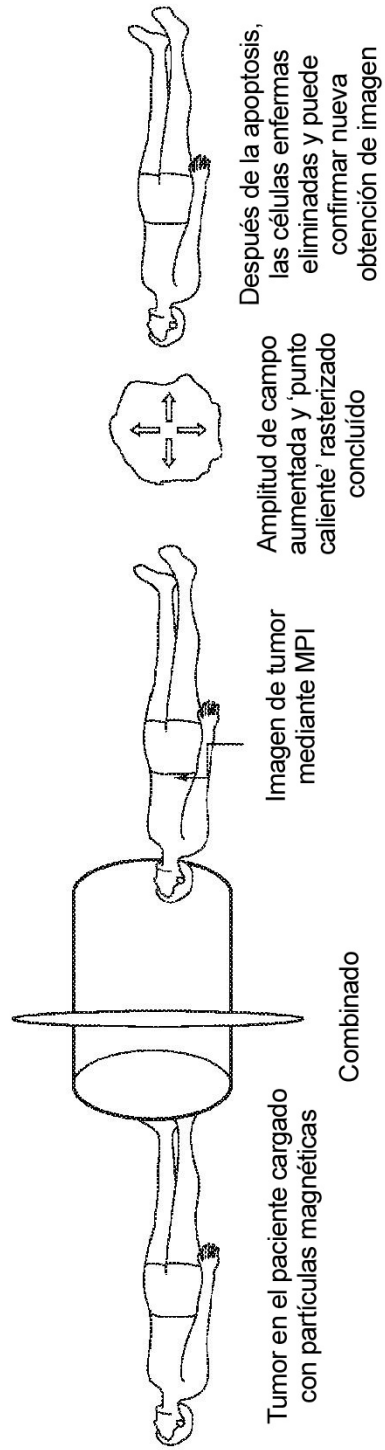


FIG. 3

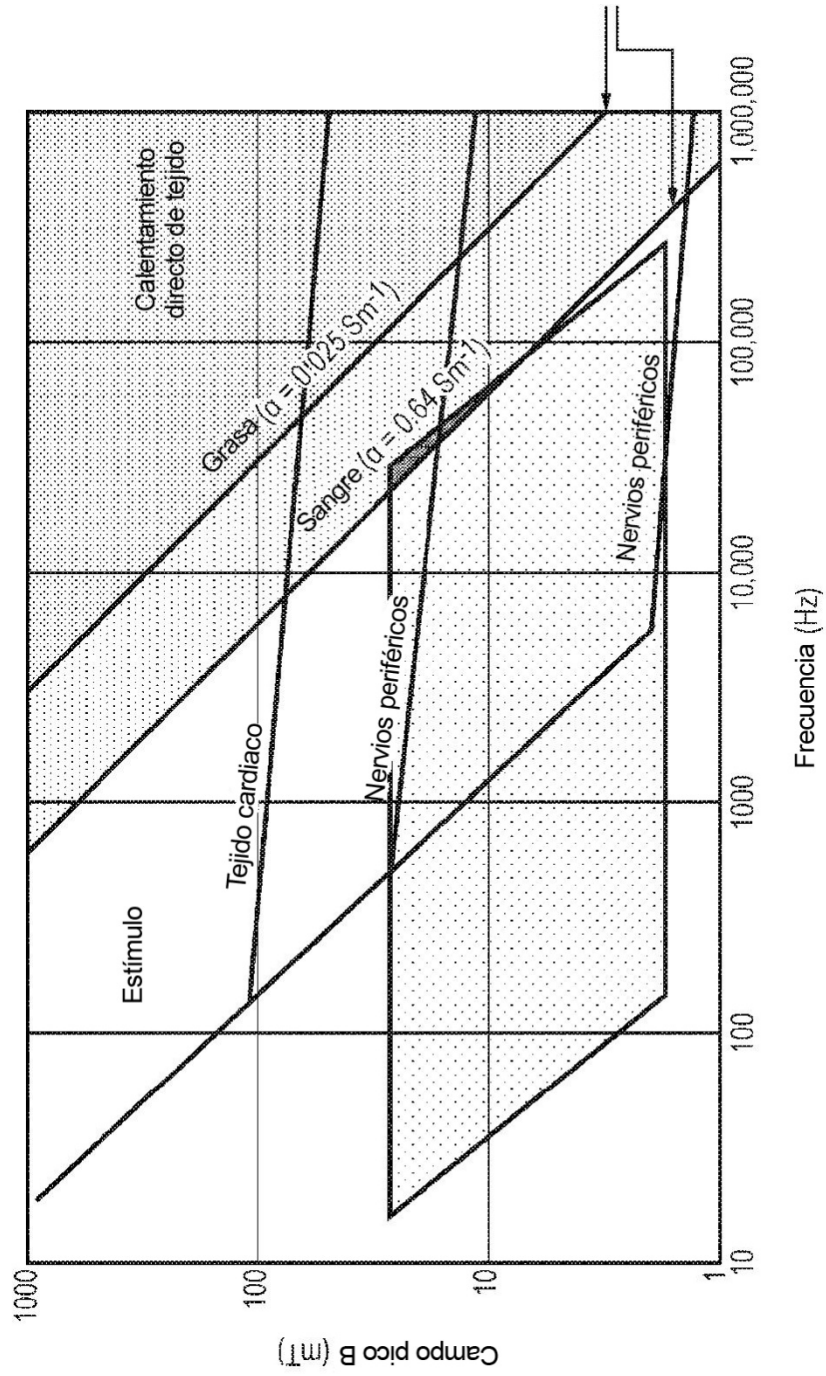


FIG. 4