



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 355 059**

51 Int. Cl.:
A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06791666 .8**

96 Fecha de presentación : **25.08.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1924244**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.05.2008**

54 Título: **Transferencia de principios activos controlada por campo magnético para la aerosolterapia.**

30 Prioridad: **08.09.2005 DE 10 2005 042 768**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.03.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.03.2011

73 Titular/es: **LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT
Geschwister-Scholl-Platz 1
80539 München, DE**

72 Inventor/es: **Rudolph, Carsten y
Rosenecker, Joseph**

74 Agente: **Aznárez Urbieto, Pablo**

ES 2 355 059 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

TRANSFERENCIA DE PRINCIPIOS ACTIVOS CONTROLADA POR CAMPO MAGNÉTICO PARA LA AEROSOLTERAPIA

5 La presente invención se refiere a aerosoles que contienen partículas magnéticas, incluyendo los aerosoles partículas magnéticas y un principio activo farmacéutico. La invención se refiere a la utilización de estos aerosoles que contienen partículas magnéticas para la transferencia selectiva controlada de forma magnética de los principios activos contenidos en la aerosolterapia.

10 Los aerosoles son partículas sólidas o líquidas en suspensión en un gas (principalmente aire) con un diámetro entre aproximadamente 0,0001 μm y aproximadamente 100 μm . La composición y la forma de los aerosoles puede variar ampliamente. Cuando los aerosoles incluyen partículas sólidas, típicamente se denominan de "humo" o "polvo". En cambio, cuando el aerosol incluye partículas líquidas, típicamente se denomina "niebla". También pueden existir formas mixtas de estos aerosoles, es decir aerosoles con partículas sólidas o líquidas en suspensión. En las últimas décadas se han producido numerosos aerosoles sintéticos para un amplio campo de aplicación industrial y económico. Estos aerosoles sintéticos se pueden obtener mediante los procedimientos de dispersión y condensación usuales y, por regla general, se utilizan en pulverizadores en combinación con un gas a presión licuado como gas propelente. Dependiendo del tipo de partículas contenidas, se utilizan por ejemplo como productos para el cuidado del cabello y del cuerpo, desodorantes, perfumes, odorizantes, productos desinfectantes y de tratamiento antiparasitario, productos de limpieza y conservación de suelos, vidrios y muebles, lacas y pinturas, productos de limpieza y conservación de automóviles, etc. Los aerosoles, con y sin gas propelente, también son ampliamente empleados en el campo de la medicina, en la denominada aerosolterapia, para el tratamiento de diversas afecciones de las vías respiratorias y/o los pulmones. Mediante estos últimos aerosoles medicinales se pueden administrar principios activos farmacéuticos, por ejemplo salbutamol, formoterol, bromuro de ipatropio, budesonida, fenoterol, terbutalina, bromuro de tiotropio, salmeterol, beclometasona, fluticasona, mometasona, tobramicina, teofilina, dornasa α , antitripsina α_1 , interferón β , insulina, calcitonina u hormonas de crecimiento, a través del pulmón. La presente invención y la siguiente descripción se refieren a estos aerosoles medicinales.

15 Las partículas más pequeñas (farmacéuticamente activas) en aerosoles medicinales son, por ejemplo, ácidos nucleicos, péptidos o proteínas, mientras que las partículas más grandes son por ejemplo partículas de niebla. Con frecuencia, los aerosoles consisten en mezclas de partículas de diferentes tamaños, por lo que presentan una distribución de tamaños polidispersa. En general, cuando se considera la distribución de tamaños de los aerosoles es importante si la consideración se refiere a la cantidad, la superficie o la masa de las partículas (debiendo tenerse en cuenta en este contexto que, por ejemplo, una partícula con un diámetro de 10 μm corresponde a la masa de 1.000 partículas con un diámetro de 1 μm). El espectro de la distribución del tamaño se establece normalmente mediante un número característico, el diámetro aerodinámico de masa medio (*Mass Median Aerodynamic Diameter*; MMAD), y por regla general un 50% de la masa de aerosol es mayor que el MMAD y un 50% es menor. En este contexto se ha de señalar que, principalmente en el caso de los sistemas biológicos, en general se recurre a la distribución aerodinámica de masas del espectro del aerosol, por ejemplo de acuerdo con la descripción de Köhler, D. & Fischer, F. en Theorie und Praxis der Inhalationstherapie (Arcis Verlag GmbH, Munich, 2000).

20 Típicamente, el paciente a tratar por aerosolterapia inhala los aerosoles medicinales por vía oral o nasal. Durante la inhalación de las partículas al pulmón o después de la misma, una cierta proporción de las partículas se desvía de la línea de flujo del aerosol producida por la inspiración o espiración y entra en contacto con la superficie húmeda de los espacios aéreos, por ejemplo el espacio de la garganta, la nariz o la faringe, la tráquea o el tejido pulmonar. En general, este fenómeno se denomina deposición de partículas o deposición y está sujeto principalmente a los tres mecanismos físicos siguientes:

- 45 - impacto,
- sedimentación y
- difusión.

50 En el impacto, partículas de aerosol de hasta un diámetro determinado siguen la línea de flujo del aerosol inhalado. A partir de un diámetro de 2 a 3 μm , la inercia de la masa del aerosol es relevante, lo que significa que, en caso de cambios de dirección de la línea de flujo del aerosol, las partículas de aerosol tienden a continuar en línea recta y a depositarse en la superficie. Estos cambios de dirección de la línea de flujo del aerosol se producen principalmente a causa de la forma fisiológica de las vías respiratorias, por ejemplo la orofaringe, las bifurcaciones de las vías respiratorias hacia los lóbulos pulmonares izquierdos o derechos y/o las ramificaciones en el área de los alveolos. La probabilidad de deposición (DE) en el impacto es proporcional al cuadrado del diámetro (d) y al flujo de aerosol (V):

$$DE \sim d^2 \cdot V$$

El impacto constituye un mecanismo de deposición esencial para aerosoles con rangos de tamaño por encima de un diámetro de partícula de 3 µm. Por consiguiente, la deposición por impacto se puede observar en todas aquellas zonas donde se producen altas velocidades de aerosol y grandes cambios de dirección, como ocurre en su mayor parte en las vías respiratorias grandes y la orofaringe. Especialmente las partículas más grandes, con un tamaño superior a 10 µm, se depositan en más de un 90% en el primer gran cambio de dirección, es decir en la orofaringe (véase por ejemplo Köhler, D. & Fischer (2000, supra); Schulz, H. & Muhle, H. 323-345 (Academic Press, 2000)).

La sedimentación es un mecanismo de deposición atribuible a la gravedad de las partículas del aerosol. En este caso la deposición también depende del tamaño de las partículas y se produce principalmente a diámetros de partícula por encima de 0,5 a 1 µm. La velocidad de sedimentación (v_s) se puede definir de forma aproximada mediante la siguiente ecuación:

$$v_s = \frac{d^2 \cdot g \cdot \rho}{18 \cdot \eta}$$

La velocidad de sedimentación (v_s) depende del cuadrado del diámetro de partícula (d), de la constante gravitacional (g), de la densidad de las partículas (ρ) y de la viscosidad (η) del gas (véase por ejemplo Köhler, D. & Fischer (2000, supra)).

En cambio, a diferencia del impacto y la sedimentación, en la difusión las partículas con un diámetro inferior a 1 µm por un lado siguen la corriente de gas, es decir la línea de flujo, y por otro lado se van asemejando a moléculas sometidas a un movimiento molecular browniano. Por consiguiente, debido a la difusión, cuando están cerca de la pared estas partículas pueden abandonar su línea de flujo inicial y depositarse en la pared. El recorrido de desplazamiento medio de una partícula (Δ) en la difusión se calcula de la siguiente manera:

$$\Delta = \sqrt{\frac{2 \cdot k \cdot T \cdot C \cdot t}{\pi \cdot \eta \cdot d}}$$

Por consiguiente, el recorrido de desplazamiento medio de una partícula (Δ) en la difusión depende del diámetro de partícula (d), de la viscosidad del gas (η), del tiempo (t) y la temperatura (T en °K). Las constantes de la fórmula son: C = corrección de deslizamiento de Cunningham y k = constante de Boltzmann. El recorrido de difusión se asemeja a aproximadamente una distribución de frecuencia en forma de campana alrededor del valor inicial, siendo el recorrido de desplazamiento medio proporcional a la raíz de las variables (véase por ejemplo Köhler, D. & Fischer (2000, supra)).

La Tabla 1 muestra como orientación la comparación de los trayectos recorridos con respecto a la sedimentación y difusión. Se puede observar que las partículas pequeñas pueden recorrer por difusión trayectos considerables.

Tabla 1

Recorrido de sedimentación y difusión con 6 diámetros de partícula diferentes (véase por ejemplo Köhler, D. & Fischer (2000, supra))

Diámetro de partícula [µm]	Sedimentación [µm/s]	Difusión [µm/s]
0,01	0,07	340
0,1	0,7	38
1	38	8
5	740	3
10	2.910	2
100	72.000	1

En el caso de la aplicación terapéutica de aerosoles, el mecanismo de deposición tiene una importancia decisiva en la selección del tamaño de partícula para diferentes principios activos con el fin de la terapia y/o la profilaxis de diversas afecciones de las vías respiratorias y/o los pulmones. No obstante, también tiene una importancia considerable en qué regiones del pulmón se han de depositar las partículas inhaladas. De acuerdo con

algunas investigaciones detalladas del estado actual de la técnica, bajo determinadas circunstancias (por ejemplo el tamaño de partícula arriba descrito o la técnica de respiración, es decir el modo de respirar) la deposición tiene lugar preferentemente en determinados compartimentos del árbol bronquial o de la región alveolar. Para lograr una terapia eficaz y poco agresiva es deseable administrar los aerosoles, y los principios activos farmacéuticos transportados por los mismos, selectivamente sólo en regiones definidas afectadas del pulmón. De este modo, se puede reducir la dosis del principio activo farmacéutico a administrar y además se pueden reducir o evitar efectos secundarios no deseados en el tejido sano circundante.

Para lograr este objetivo se plantea el problema de que, si se desea una administración en otras regiones, habría que influir en la propagación natural o "normal" de los aerosoles inhalados (por ejemplo en el árbol bronquial o la región alveolar) para lograr una propagación dirigida a estas regiones definidas del pulmón. En este contexto, en el estado actual de la técnica se han propuesto diferentes mecanismos para el suministro dirigido del aerosol al pulmón, tal como se describe en por ejemplo Ernst, N. y col. (Interaction of liposomal and polycationic transfection complexes with pulmonary surfactant. J Gene Med 1, 331-40. (1999)) y Rosenecker, J. y col. (Interaction of bronchoalveolar lavage fluid with polyplexes and lipoplexes: analysing the role of proteins and glycoproteins. J Gene Med 5, 49-60. (2003)). Por ejemplo, se han propuesto cambios del tamaño de partícula en combinación con diferentes técnicas de respiración, consistentes por ejemplo en contener mucho la respiración o también en una inhalación extremadamente lenta de los aerosoles. También se ha tenido en cuenta la geometría individual de las vías respiratorias de los pacientes. Además, en el caso de determinados principios activos, por ejemplo para una transferencia de ADN en el marco de la terapia genética, se ha descrito la utilización de vectores virales o liposomales en células epiteliales de las vías respiratorias para el tratamiento de la mucoviscidosis (Rudolph, C. y col., Nonviral gene delivery to the lung with copolymer-protected and transferrin-modified polyethylenimine, Biochim Biophys Acta 1573, 75-83. (2002)).

Ally y col. (Journal of Magnetism and Magnetic Materials 293, 442-449 (2005)) describen hipotéticamente la posibilidad de transportar partículas de aerosol controladas por magnetismo. Para ello proponen dirigir principios activos quimioterapéuticos con ayuda de un campo magnético a regiones del pulmón afectadas de cáncer de pulmón. Sin embargo, las investigaciones se basan únicamente en modelos *in vitro* donde se utilizan partículas de hierro-carbonilo con un diámetro de 1 a 3 µm en aire. Además, la velocidad de partículas $v = 0,34$ m/s utilizada en este caso y la intensidad de campo magnético de 36 mT para el tamaño de partícula indicado de 1 a 3 µm están ajustadas a las investigaciones *in vitro* descritas y no son trasladables a las irregulares condiciones *in vivo*. De acuerdo con las investigaciones de la presente invención, bajo las condiciones *in vivo* elegidas por Ally y col. (2005, supra) sólo se produce un transporte de partículas muy insuficiente. Por lo demás, Ally y col. (2005, supra) no tienen en cuenta en modo alguno condiciones *in vivo* que no existen en un sistema *in vitro*, como el entorpecimiento del transporte del aerosol por condiciones fisiológicas, enzimas, mucosas, estructura y construcción de las vías respiratorias, etc. En otras palabras, con los parámetros indicados por Ally y col. (2005, supra) no se puede lograr un transporte de partículas eficaz *in vivo* tal como el requerido para la aerosolterapia.

En resumen se puede constatar que ningún procedimiento descrito en el estado actual de la técnica ha podido asegurar un transporte selectivo y una deposición dirigida de partículas de aerosol y, con ellas, de principios activos farmacéuticos, en regiones definidas del pulmón. Esto tiene la desventaja de requerir una administración de cantidades elevadas de principios activos farmacéuticos para lograr el efecto deseado en el tejido pulmonar enfermo a tratar, lo que conduce a un coste elevado de los principios activos y también a un coste elevado de la terapia. Otra desventaja agravante consiste en que los aerosoles cargados de principios activos no sólo se depositan en regiones enfermas de las vías respiratorias o los pulmones, sino también en regiones que no están afectadas por la enfermedad, es decir en tejido sano. Este patrón de deposición es desventajoso, ya que, debido al contacto con el principio activo administrado o a la absorción de éste, se pueden producir efectos secundarios no deseados en los tejidos sanos de las vías respiratorias o los pulmones. Estos razonamientos demuestran claramente que se requieren nuevos métodos que posibiliten una deposición local dirigida de aerosoles en las vías respiratorias y en particular en el pulmón.

El objetivo de la invención consiste en proponer un sistema mediante el cual se asegure un transporte *in vivo* dirigido de aerosoles en regiones definidas de las vías respiratorias y el pulmón.

Este objetivo se resuelve mediante el objeto de la reivindicación 1 de la presente invención. En las demás reivindicaciones se describen formas de realización ventajosas de la invención.

Un primer objeto de la invención consiste en un aerosol que contiene partículas magnéticas, incluyendo el aerosol partículas magnéticas con un diámetro de al menos 5 nm y como máximo 800 nm y también un principio activo farmacéutico. Preferentemente, las partículas magnéticas contenidas presentan un diámetro de al menos 50 nm y como máximo 750 nm, preferiblemente al menos 100 nm y como máximo 700 nm, de forma especialmente preferente al menos 150 nm y como máximo 600 nm, en especial al menos 200 nm y como máximo 500 nm, de forma particularmente preferente al menos 250 nm y como máximo 450 nm y de forma totalmente preferente al menos 300 nm y como máximo 400 nm.

La invención se basa en investigaciones que han podido demostrar por vez primera que un aerosol inhalado que contiene partículas magnéticas según la invención y que también contiene un principio activo farmacéutico se

puede transportar de forma dirigida, es decir, selectiva, a zonas definidas del pulmón. El transporte de este aerosol que contiene partículas magnéticas según la invención a regiones definidas del pulmón tiene lugar a través de un campo magnético aplicado externamente que provoca una deposición de las partículas magnéticas, y por consiguiente también del aerosol, sobre la superficie de la zona deseada del pulmón. Por consiguiente, la presente invención constituye un aerosol eficaz aplicable *in vivo* para el transporte dirigido de principios activos en la aerosolterapia. El concepto "*in vivo*" significa en este contexto cualquier aplicación del aerosol que contiene partículas magnéticas según la invención en el cuerpo de un organismo pluricelular, preferiblemente un mamífero, de forma especialmente preferente un humano. Por el contrario, el concepto "*in vitro*" significa en este contexto cualquier aplicación del aerosol que contiene partículas magnéticas según la invención fuera de un cuerpo o de un organismo del tipo arriba mencionado.

Las partículas magnéticas incluidas en el aerosol que contiene partículas magnéticas según la invención pueden contener o consistir en diferentes metales y sus óxidos o hidróxidos. Por ejemplo, en la solicitud de patente internacional WO 02/000870 se describen partículas magnéticas adecuadas según la invención, siendo el contenido correspondiente de dicho documento objeto de la presente invención. El concepto "partículas magnéticas" significa fases sólidas que reaccionan magnéticamente. Las fases sólidas son típicamente partículas o agregados de éstas con un diámetro en un rango de nanómetros a micrómetros, no superior a 800 nm, y contienen normalmente uno o más metales u óxidos o hidróxidos de los mismos que reaccionan a la fuerza magnética de un campo magnético y preferentemente son atraídos o acelerados en una determinada dirección por la fuente del campo magnético. También están incluidas partículas temporalmente magnéticas, por ejemplo de materiales ferrimagnéticos o preferentemente ferromagnéticos. Además, la presente invención también incluye partículas de material paramagnético o superparamagnético. Los materiales adecuados de las partículas magnéticas incluyen por ejemplo hierro, cobalto o níquel, óxidos o hidróxidos magnéticos de hierro, como Fe_3O_4 , $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$, u óxidos o hidróxidos dobles de iones de hierro bivalentes o trivalentes con otros iones metálicos bivalentes o trivalentes, por ejemplo Co^{2+} , Mn^{2+} , Cu^{2+} , Ni^{2+} , Cr^{3+} , Gd^{3+} , Dy^{3+} o Sm^{3+} , y también cualquier mezcla de estos óxidos o hidróxidos. Los procedimientos de producción de partículas magnéticas se describen por ejemplo en Schwertmann U. y Cornell R. M., Iron Oxides in the Laboratory, VCH Weinheim 1991, en el documento WO 02/000870 y en el documento DE 196 24 426.

Las partículas magnéticas incluidas en el aerosol que contiene partículas magnéticas según la invención son típicamente partículas magnéticas sintéticas, es decir no se obtienen de una fuente biológica (un organismo). Preferentemente, las partículas magnéticas o sus agregados no inducen ningún efecto secundario tóxico sistémico en el organismo al que son administradas. De acuerdo con una forma de realización de la invención, las partículas magnéticas incluidas en el aerosol que contiene partículas magnéticas según la invención están unidas a cualquiera de los vectores, liposomas, coloides huecos y nanopartículas aquí descritos o al propio o los propios principios activos farmacéuticos. Las partículas magnéticas de la presente invención incluidas en el aerosol que contiene partículas magnéticas según la invención pueden estar revestidas o no revestidas. Si las partículas magnéticas están revestidas, el revestimiento se selecciona preferentemente de entre electrolitos con carga positiva o negativa, tales como fosfatos, citratos o aminos, con silanos, ácidos grasos o polímeros, por ejemplo polisacáridos, proteínas o polímeros naturales o sintéticos. Un revestimiento de este tipo de las partículas magnéticas incluidas en el aerosol que contiene partículas magnéticas según la invención sirve por ejemplo para la reducción de una eventual toxicidad de las partículas magnéticas, para el acoplamiento del o de los principios con las partículas magnéticas, para mejorar/aumentar el paso de membrana (del principio activo, en caso dado junto con la partícula o las partículas magnéticas), etc. En los documentos US 4.554.088, US 4.554.089, US 4.208.294, US 4.101.435 y DE 196 24 426, entre otros, se describen ejemplos de revestimientos de este tipo, abarcando la presente invención el contenido completo correspondiente de dichos documentos. Estos revestimientos, o los compuestos utilizados para ellos, pueden presentar grupos funcionales reactivos tal como se describirá posteriormente. No obstante, en caso necesario estos grupos funcionales reactivos también se pueden incorporar después del proceso de revestimiento mediante modificaciones químicas usuales. Estos grupos funcionales pueden tener propiedades como intercambiadores de cationes, por ejemplo grupos xantato, xanturo, dicarboxilo, carboximetilo, sulfonato, sulfato, triacetato, fosfonato, fosfato, citrato, tartrato, carboxilato o lactato de polímeros naturales o sintéticos, como polisacáridos, alcohol polivinílico (PVA), polivinilpirrolidona (PVP) o polietilenglicol (PGP). Estos grupos funcionales se pueden incorporar en los polímeros naturales o sintéticos arriba descritos por ejemplo antes o después del revestimiento de las partículas magnéticas.

Tal como se ha descrito anteriormente, el transporte dirigido del aerosol que contiene partículas magnéticas según la invención, es decir el transporte de las partículas magnéticas y el principio activo, tiene lugar a través de un campo magnético aplicado externamente que dirige las partículas magnéticas inhaladas y el principio activo o los principios activos farmacéuticos a regiones definidas de las vías respiratorias, preferentemente del pulmón. Un "campo magnético" adecuado en el sentido de la invención se refiere a un campo magnético generado por un imán como fuente, cuya forma e intensidad de campo son adecuadas para atraer las partículas magnéticas según la invención junto con el principio activo o los principios activos, en contra de otros fenómenos físicos que actúan sobre éstos. Estos otros fenómenos pueden consistir por ejemplo en los procesos de difusión, sedimentación y/o impacto arriba descritos. Los campos magnéticos adecuados para las aplicaciones *in vivo* según la invención deberían generar una intensidad de campo preferente de al menos 100 mT (militesla), preferentemente al menos 200 mT, de forma preferente al menos 500 mT y de forma especialmente preferente al menos 1 T (tesla). Preferentemente, el

gradiente de campo magnético generado por los campos magnéticos debería ser superior a 1 T/m, de forma especialmente preferente superior a 10 T/m. Un “imán” en el sentido de la presente invención que genera campos magnéticos del tipo arriba descrito puede ser cualquier imán adecuado para ello. En el sentido de la presente invención se pueden utilizar por ejemplo imanes permanentes o electroimanes (accionados por corriente eléctrica).

5 El control de la intensidad (la intensidad de campo del imán) se lleva a cabo típicamente a través de instrumentos de medida y control adecuados conectados con el imán.

De acuerdo con una forma de realización preferente, el campo magnético aplicado externamente está presente de forma permanente, es decir el aerosol que contiene partículas magnéticas según la invención, después de su administración, se puede desviar en todo momento del camino de línea de flujo producido por la inspiración y espiración y depositar sobre la superficie de las vías respiratorias siempre que las partículas magnéticas contenidas en el mismo lleguen a una zona con suficiente intensidad de campo magnético. Un campo magnético permanente de este tipo se puede generar mediante cualquiera de los imanes aquí descritos y presenta preferentemente las mismas propiedades generales que un campo magnético tal como el descrito anteriormente. Preferentemente, el campo magnético permanente está activo al menos durante el período del tratamiento, es decir de la administración o inhalación del aerosol que contiene partículas magnéticas según la invención.

De acuerdo con otra forma de realización preferente, el campo magnético aplicado externamente no está presente de forma permanente, preferiblemente sólo está activo durante una parte del período del tratamiento, es decir una parte del período de la administración o inhalación del aerosol que contiene partículas magnéticas según la invención. De forma especialmente preferente, el campo magnético sólo está activo durante el período de las fases de reposo entre la inspiración y la espiración o entre la espiración y la inspiración. Esta activación no permanente del campo magnético produce preferiblemente una deposición de los aerosoles que contienen partículas magnéticas según la invención sobre la superficie durante dichas fases de reposo y permite así una distribución uniforme del aerosol que contiene partículas magnéticas según la invención. De acuerdo con una forma de realización especialmente preferente, el control del campo magnético en coordinación con la respiración del paciente puede tener lugar dinámicamente en función del ritmo de respiración del paciente, de tal modo que durante la inspiración y espiración del paciente no haya ningún campo magnético en la zona a tratar, pero que durante las fases de reposo sí exista un campo magnético en dicha zona y sólo entonces se produzca la deposición del aerosol que contiene partículas magnéticas según la invención sobre la superficie de las vías respiratorias. Para ello, el aire sobre la superficie elegida de las vías respiratorias se satura con el aerosol que contiene partículas magnéticas según la invención de tal modo que, en un plazo de varias activaciones del campo o los campos magnéticos por el imán o los imanes, se posibilita una deposición significativa del principio activo transportado o del aerosol que contiene partículas magnéticas según la invención sobre la superficie elegida de las vías respiratorias. El control del imán se puede llevar a cabo por ejemplo mediante un circuito eléctrico que, al comienzo y al final de la inspiración o espiración del paciente, dispara una señal en el nebulizador o inhalador. A través de esta señal se conecta o desconecta el campo magnético de un imán tal como se describe aquí. La conexión y desconexión del campo magnético en el caso de los imanes permanentes se puede llevar a cabo por ejemplo retirando o girando mecánicamente los polos de los imanes. En el caso de los electroimanes también se puede llevar a cabo mecánicamente, pero preferiblemente se realiza mediante la conexión o desconexión de la corriente eléctrica necesaria para generar el campo magnético.

De acuerdo con otra forma de realización preferente, el campo magnético aplicado externamente consiste en un campo magnético pulsante. Un “campo magnético pulsante” significa aquí en particular que la intensidad del campo magnético aumenta y disminuye, normalmente de forma periódica o casi periódica, en la zona a tratar. Preferentemente, con el valor máximo del pulso se alcanza la intensidad de campo máxima deseada, mientras que con el valor mínimo del pulso preferentemente se aplica una intensidad de campo a ser posible pequeña, preferiblemente una intensidad de campo inferior al 20%, de forma especialmente preferente inferior al 10% de la intensidad de campo previamente aplicada, y de forma todavía especialmente preferente no se aplica ninguna intensidad de campo. De forma especialmente preferente, el campo magnético pulsante se coordina dinámicamente con la respiración del paciente, en función del ritmo de respiración del paciente, de tal modo el valor máximo del pulso se produzca en una fase de reposo entre la inspiración y la espiración o entre la espiración y la inspiración, mientras que el valor mínimo del pulso se produce durante la inspiración o la espiración. El campo magnético pulsante puede presentar el “perfil” de un pulso rectangular, un pulso sinusoidal, etc. o aproximaciones a estos perfiles. Igual que antes, el pulso se puede generar mediante la conexión y desconexión del campo magnético, por ejemplo en el caso de los imanes permanentes retirando o girando mecánicamente los polos de los imanes, y en el caso de los electroimanes también mecánicamente, pero preferiblemente conectado y desconectando la corriente eléctrica necesaria para generar el campo magnético. Además, si se utilizan un electroimán, el campo magnético pulsante se puede generar con corriente continua o con corriente alterna. Cuando se acciona un electroimán con corriente continua, preferentemente se genera un campo magnético que no cambia de dirección (polaridad +/-). La polaridad (polaridad +/- o -/+) del campo magnético formado puede ser ajustada por un especialista en función de las necesidades.

De acuerdo con otra forma de realización preferente, el campo magnético aplicado externamente consiste en un campo magnético oscilante. En el sentido de la presente invención, por el concepto “campo magnético oscilante” se ha de entender un campo magnético que cambia de dirección (polaridad +/-) periódicamente. Un

campo magnético oscilante de este tipo se genera típicamente utilizando un electroimán y accionando el electroimán con corriente alterna. Un cambio de dirección del campo magnético (es decir, un cambio de la polaridad +/-) provocado por un campo magnético oscilante puede ejercer preferentemente una energía cinética sobre las partículas magnéticas, bajo cuya influencia se favorece, origina o acelera el transporte del aerosol que contiene partículas magnéticas según la invención y/o por ejemplo la liberación del principio activo farmacéutico unido a las partículas magnéticas en el aerosol que contiene partículas magnéticas según la invención. El campo magnético oscilante puede estar presente de forma permanente o, como se describe más arriba, se puede adaptar al ritmo de respiración del paciente de tal modo que durante la inspiración y espiración del paciente no haya ningún campo magnético oscilante en la zona a tratar, pero que durante las fases de reposo sí haya un campo magnético en dicha zona.

Todas las formas de realización arriba descritas se pueden combinar entre sí de forma adecuada. Por ejemplo, un campo magnético pulsante se puede accionar de forma oscilante (campo magnético pulsante-oscilante), es decir el campo magnético presenta un pulso característico (por ejemplo un pulso rectangular o sinusoidal) que por ejemplo oscila en su valor máximo o que entre el valor máximo y el valor mínimo presenta un desarrollo oscilante cuya intensidad de campo disminuye de forma continua, etc.

El transporte dirigido del aerosol que contiene partículas magnéticas según la invención, es decir el transporte de partículas magnéticas y principio activo, tiene lugar a través de un imán dispuesto externamente, es decir, fuera del organismo a tratar (un mamífero, preferentemente humano). El transporte dirigido en regiones definidas de las vías respiratorias, por ejemplo del pulmón, tiene lugar después de la inhalación del aerosol que contiene partículas magnéticas según la invención por el organismo a tratar (un mamífero, preferentemente humano), preferiblemente mediante el o los cambios de posición correspondientes del imán externo con respecto a las regiones definidas. Por consiguiente, resulta ventajoso poder mover libremente el imán. Mover libremente significa por ejemplo que el imán se guía/mueve de forma manual. No obstante también es posible y ventajoso que el imán esté dispuesto de forma móvil en un dispositivo, por ejemplo en un armazón que permite modificar, en particular girar, regular en altura y bloquear la posición del imán manualmente, electrónicamente o mediante control por ordenador. En este contexto, otra posibilidad de posicionamiento del imán o de los imanes externos consiste en la disposición de varios imanes, por ejemplo mediante una disposición de imanes permanentes o electroimanes en fila(s) o en forma de estribo o construcción "en sandwich", cubriendo estos imanes preferentemente la zona a tratar. Los imanes se pueden accionar de forma sucesiva o al mismo tiempo. Mediante una disposición de este tipo con varios imanes se puede elegir una región más grande para la deposición del aerosol que contiene partículas magnéticas según la invención, y con ello una mayor zona a tratar.

La velocidad necesaria para un transporte dirigido eficaz de las partículas magnéticas y los principios farmacéuticos del aerosol que contiene partículas magnéticas según la invención en el pulmón depende de varios factores, por ejemplo de a qué regiones del pulmón se ha de transportar el aerosol inhalado, del diámetro de las partículas magnéticas, del tamaño del o de los componentes del principio activo farmacéutico, de la geometría individual de las vías respiratorias del organismo tratado, etc. Por consiguiente, se puede influir en la velocidad mediante el diámetro de las partículas magnéticas, el tamaño del principio activo, la técnica de respiración, por ejemplo respiración rápida o lenta, respiración profunda o poco profunda, contención del aire inspirado y también por la intensidad de campo del imán o de los imanes externos o la aplicación de un campo magnético oscilante y/o pulsante, tal como se describe más arriba. Por ejemplo, se causa un aumento de la deposición de partículas con un volumen creciente de respiración por minuto por el aumento correspondiente del flujo de inspiración (flujo al inspirar). Una contención de la respiración inspiratoria final (que se produce al final de la espiración) también conduce a un aumento de la deposición de aerosol. En cuanto a la velocidad (del aerosol que contiene partículas magnéticas según la invención y de las partículas magnéticas y los principios activos farmacéuticos según la invención contenidos en el mismo) se ha de distinguir entre la velocidad a la que se administra, es decir se nebuliza (e inspira) el aerosol que contiene partículas magnéticas según la invención, y la velocidad a la que se mueve el aerosol por las vías respiratorias después de la administración. La velocidad a la que se mueve el aerosol por las vías respiratorias después de la administración está determinada principalmente por factores fisiológicos tales como la geometría de las vías respiratorias, por ejemplo el diámetro de las vías respiratorias del paciente a tratar, y por ejemplo en la segunda ramificación de las vías respiratorias tiene típicamente un valor de aproximadamente 4,7 m/s. La velocidad de administración del aerosol, y en consecuencia de las partículas magnéticas y los principios activos farmacéuticos de la invención, debería ser ventajosamente de al menos 3 m/s, preferentemente al menos 5 m/s, preferiblemente al menos 8 m/s, de forma especialmente preferente al menos 10 m/s, para asegurar un transporte eficaz *in vivo* del aerosol que contiene partículas magnéticas según la invención. Los especialistas podrán determinar la velocidad adecuada en cada caso para la administración del aerosol que contiene partículas magnéticas según la invención teniendo en cuenta los factores arriba mencionados.

Además de las partículas magnéticas, el aerosol que contiene partículas magnéticas según la invención también contiene al menos un principio activo farmacéutico. De acuerdo con la presente invención, por un "principio activo farmacéutico" se ha de entender cualquier medicamento (clásico o moderno) adecuado para el tratamiento de una enfermedad de las vías respiratorias o del pulmón. Por el concepto "medicamentos clásicos" se han de entender principalmente los medicamentos denominados "*small drug*", es decir, medicamentos de bajo peso molecular. Como ejemplos no limitativos se mencionan: salbutamol, formoterol, bromuro de ipatropio, budesonida, fenoterol,

terbutalina, bromuro de tiotropio, salmeterol, beclometasona, fluticasona, mometasona, ciclesonida, cromoglicato de sodio, nedocromil disódico, tobramicina, teofilina, gentamicina, paclitaxel y camptotecina. Por el concepto "medicamentos modernos" se han de entender principalmente medicamentos de alto peso molecular, por ejemplo citostáticos, péptidos, proteínas o ácidos nucleicos, y también broncodilatadores, antibióticos, antidiabéticos e inmunomoduladores. En este contexto, los péptidos y proteínas pueden consistir por ejemplo en dornasa α , insulina, antitripsina α_1 , catalasa, superóxido dismutasa, interleuquina-2, proteína tensioactiva, inhibidor de leucoproteasa secretada, interferón γ , IL-1R, Mab (anticuerpos monoclonales) anti-IgE, calcitonina, paratohormona, somatropina, interferón β , análogos de LH-RH, ribavirina, interferón α , rh-G-CSF, eritropoyetina, heparina, 1-desaminocisteína-8-D-arginina-vasopresina, vacuna de ricina y ciclosporina. Los ácidos nucleicos arriba descritos consisten preferentemente en ácidos nucleicos que codifican los péptidos o proteínas anteriormente mencionados. Preferiblemente, los ácidos nucleicos consisten en ADN, preferentemente ADN natural o sintético, ADNc, ADN genómico, ADN desnudo, ADN de cadena sencilla, ADN de cadena doble o ADN circular; o en ARN, preferentemente ARNm, también preferiblemente ARNi, que no tienen ninguna limitación en cuanto a su longitud.

El principio activo farmacéutico comprendido en el aerosol que contiene partículas magnéticas según la invención también incluye cualquier citostático deseado adecuado para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias y/o los pulmones. Por el concepto "citostáticos" se han de entender aquí especialmente compuestos que de forma general tiene un efecto tóxico en células del cuerpo y de este modo inhiben el crecimiento celular. En este contexto se han de mencionar principalmente los agentes quimioterapéuticos contra enfermedades cancerosas del pulmón. Los citostáticos se dividen en diferentes grupos en función de su mecanismo de acción. Aquí se incluyen por ejemplo:

- Citostáticos alquilizantes y reticulantes que deterioran el ADN. Como ejemplos se mencionan: ciclofosfamida, compuestos N-nitroso como carmustina, derivados de etilenimina (aziridina) como tiotepa, metanosulfatos como busulfano, complejos de platino como cisplatino, procarbazona y otros.
- Antibióticos citostáticos, por ejemplo antraciclinas como daunorrubicina, doxorrubicina, bleomicina y mitomicinas. Estas últimas se intercalan en el ADN e inhiben las topoisomerasas.
- Antimetabolitos que desplazan los componentes metabólicos naturales. Como ejemplos se mencionan: antagonistas de ácido fólico como metotrexato, análogos de nucleósido como mercaptopurina, fluorouracilo y otros.
- Hormonas y antagonistas de hormonas. Éstos se utilizan principalmente en caso de tumores cuyo crecimiento depende de hormonas. Como ejemplos se mencionan: (anti)estrógenos como formestano, gestágenos y antiandrógenos.

Los principios activos farmacéuticos del aerosol que contiene partículas magnéticas de la presente invención pueden estar presentes en una forma preformulada, por ejemplo envasados en medios adecuados para el transporte de principios activos farmacéuticos, denominados sistemas de "drug delivery" (administración de fármacos), por ejemplo en nanopartículas, vectores, preferentemente vectores de transferencia genética, vectores virales o no virales, vectores poliplex o lipoplex, liposomas o coloides hueco (es decir, esferas huecas de dimensión coloidal). No obstante, también se puede tratar de ácidos nucleicos desnudos, en particular ADN desnudo. En el estado actual de la técnica se conocen bien en general vectores, liposomas, coloides huecos o nanopartículas adecuados y también procedimientos para la incorporación de sustancias, tales como los principios activos farmacéuticos según la invención, en dichos vectores, liposomas, coloides huecos o nanopartículas, y se describen por ejemplo en Cryan S-A. (Carrier-based Strategies for Targeting Protein and Peptide Drugs to the Lungs, AAPS Journal. 2005; 07(01): E20-E41) y en Sambrook y col., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory (1989) NY. Como vectores de transferencia genética se pueden utilizar preferentemente polietileniminas o lípidos catiónicos, por ejemplo DOTAP. Los liposomas se pueden utilizar preferentemente para el empaquetado de citostáticos (por ejemplo dilaurilfosfatidilcolinas), tal como se describe detalladamente por ejemplo en Koshkina, N.V. y col. (Paclitaxel liposome aerosol treatment induces inhibition of pulmonary metastases in murine renal carcinoma model. Clinical Cancer Research 7, 3258-3262 (2001)). Las proteínas como principios activos farmacéuticos se pueden empaquetar en polímeros de ácido poliláctico/glicólico (PLGA), preferentemente mediante líquidos supercríticos, procedimientos de emulsión y secado por pulverización.

Los principios activos farmacéuticos del aerosol que contiene partículas magnéticas según la invención también se pueden revestir con una capa magnética. El material de esta capa magnética incluye o consiste preferentemente en uno de los materiales arriba descritos para las partículas magnéticas. Los procedimientos para los revestimientos de este tipo son conocidos en el estado actual de la técnica y forman parte de los conocimientos técnicos generales.

Los principios activos farmacéuticos del aerosol que contiene partículas magnéticas de la presente invención pueden estar unidos a las partículas magnéticas o adsorbidos en éstas o no estar unidos a las partículas magnéticas o adsorbidos en las mismas. Si el principio activo o los principios activos farmacéuticos están unidos a las partículas magnéticas o adsorbidos en las mismas, la unión puede ser de tipo físico o químico o estar basada en una interacción biológica. Esta unión o adsorción incluye por ejemplo interacciones electrostáticas, hidrófobas o

hidrófilas, interacciones de van der Waals, uniones por puentes de hidrógeno y enlaces covalentes. Enlaces covalentes preferentes son, por ejemplo, enlaces amida, éster, tioéster, éter, tioéter y disulfuro. También están incluidas todas las combinaciones de las interacciones arriba mencionadas. La unión entre las partículas magnéticas y el principio activo farmacéutico en el aerosol que contiene partículas magnéticas según la invención puede tener lugar, por ejemplo, mediante una reacción, por ejemplo un acoplamiento químico, de grupos funcionales del revestimiento de las partículas magnéticas, tal como se describe más arriba, y grupos funcionales de un vector descrito en este documento. Alternativamente, la unión también puede tener lugar utilizando un engarce (homo o heterobifuncional). Estos engarces homo o heterobifuncionales se pueden obtener comercialmente. En el estado actual de la técnica se conocen bien los procedimientos para el acoplamiento (químico) de partículas magnéticas y principios activos farmacéuticos de la presente invención, por ejemplo utilizando engarces o grupos funcionales tal como se describen más arriba, y dichos procedimientos están descritos detalladamente por ejemplo en Bioconjugate Techniques, Greg T. Hermanson Academic Press (1 de enero de 1996).

Cuando los componentes del aerosol que contiene partículas magnéticas según la invención, es decir las partículas magnéticas y el o los principios activos farmacéuticos, están unidos, éstos pueden estar presentes junto con un disolvente según la invención o sin éste. De acuerdo con la presente invención, en el primer caso los aerosoles que contienen partículas magnéticas consisten en aerosoles líquidos y en el segundo caso consisten en aerosoles secos. Es especialmente preferente un aerosol que contiene partículas magnéticas según la invención en el que las partículas magnéticas y el o los principios activos farmacéuticos están unidos en combinación con un disolvente tal como se describe más abajo.

Los componentes del aerosol que contiene partículas magnéticas según la invención, es decir las partículas magnéticas incluidas y el principio activo farmacéutico, también pueden estar presentes en el aerosol que contiene partículas magnéticas según la invención sin estar unidos entre sí. Para posibilitar una deposición dirigida del principio activo en caso de un aerosol que contiene partículas magnéticas según la invención de este tipo, preferiblemente se utiliza un disolvente tal como se describe más abajo junto con las partículas magnéticas y el principio activo farmacéutico. En este caso, de acuerdo con la invención también se trata de aerosoles líquidos. El transporte tiene lugar en este caso mediante la gota de líquido que contiene tanto las partículas magnéticas como el principio activo o los principios activos farmacéuticos, posibilitando las partículas magnéticas contenidas en la gota el transporte dirigido y la deposición selectiva del principio activo. Estas gotas de líquido se obtienen típicamente mediante un nebulizador o un dispositivo equivalente, tal como se describe más abajo en relación con la producción de aerosoles (líquidos) según la invención. Por consiguiente, también es especialmente preferente un aerosol que contiene partículas magnéticas según la invención donde las partículas magnéticas y el o los principios activos farmacéuticos están presentes sin estar unidos entre sí, en combinación con un disolvente tal como se describe más abajo.

Los disolventes a utilizar para un aerosol que contiene partículas magnéticas según la invención pueden consistir en disolventes inorgánicos u orgánicos. Los disolventes preferentes son etanol, agua y glicerina (glicerol) o mezclas de éstos. Preferiblemente, los disolventes adecuados de acuerdo con la presente invención deberían ser fisiológicamente tolerables por el organismo (un mamífero, preferentemente humano) al que se le administra el aerosol, es decir no deberían de provocar efectos secundarios, por ejemplo efectos secundarios tóxicos. El agua destilada es un disolvente particularmente preferente. También son preferentes las mezclas de etanol-agua, oscilando la proporción porcentual en masa del etanol en estas mezclas preferentemente entre el 5% y el 99% de etanol, preferiblemente entre el 10% y el 96% de etanol, de forma especialmente preferente entre el 50% y el 92% de etanol y de forma totalmente preferente entre el 69% y el 91% de etanol.

La producción del aerosol que contiene partículas magnéticas según la invención y que incluye disolventes con un principio activo farmacéutico no unido a las partículas magnéticas puede tener lugar, por ejemplo, mediante la producción de gotas de líquido consistentes en un disolvente tal como se describe más arriba y partículas magnéticas y un principio activo farmacéutico contenidos en éste (denominado a continuación "formulación según la invención"). Para ello, los componentes mencionados se mezclan entre sí y las gotas de líquido se producen por ejemplo con un nebulizador (véase más abajo) o un dispositivo equivalente. Si el principio activo farmacéutico se une a las partículas magnéticas, dicha unión tiene lugar antes de mezclar los componentes indicados y, en consecuencia, también antes de producir las gotas de líquido a partir de la formulación según la invención.

La producción de aerosoles que contienen partículas magnéticas según la invención sin disolventes puede tener lugar mezclando los componentes consistentes en las partículas magnéticas y el principio activo farmacéutico. Para ello, en caso dado el principio activo farmacéutico se une previamente a las partículas magnéticas y a continuación se lleva a cabo un tratamiento con un nebulizador adecuado, un nebulizador de gas propelente (véase más abajo) o un dispositivo equivalente.

No obstante, la producción de los aerosoles según la invención también puede tener lugar mediante cualquier procedimiento conocido del estado actual de la técnica.

Otro objeto de la presente invención consiste en una composición farmacéutica que incluye un aerosol que contiene partículas magnéticas según la invención y en caso dado también sustancias auxiliares y/o aditivos

adecuados. Preferentemente, la composición farmacéutica también contiene al menos un disolvente (adicional), al menos un formador de complejos y/o al menos un ácido farmacéuticamente compatible.

Por el concepto “sustancias auxiliares y/o aditivos” según la invención en relación con la composición farmacéutica según la invención se ha de entender cualquier sustancia farmacológicamente compatible y terapéuticamente conveniente que no sea ningún principio activo farmacéutico pero que, no obstante, pueda ser formulada junto con el principio activo farmacéutico en la composición farmacéutica con el fin de influir en las propiedades cualitativas de ésta, en particular para mejorarlas. Preferentemente, las sustancias auxiliares y/o aditivos no desarrollan ningún efecto farmacológico o ningún efecto farmacológico digno de mención en relación con la terapia prevista, o al menos no desarrollan ningún efecto farmacológico no deseado. Sustancias auxiliares y/o aditivos adecuados son, por ejemplo, sales farmacológicamente inocuas, por ejemplo cloruro de sodio, sustancias aromatizantes, vitaminas, por ejemplo vitamina A o vitamina E, tocoferoles o vitaminas o provitaminas similares presentes en el organismo humano, antioxidantes, por ejemplo ácido ascórbico, y también estabilizadores y/o conservantes para prolongar la duración y la conservación de la composición según la invención, y otras sustancias auxiliares y aditivos usuales conocidos en el estado actual de la técnica.

Los conservantes se pueden utilizar en la composición farmacéutica según la invención por ejemplo para proteger la composición farmacéutica frente a la contaminación por gérmenes patógenos. El cloruro de benzalconio y el ácido benzoico, o benzoatos como benzoato de sodio, son particularmente adecuados como conservantes en las concentraciones conocidas en el estado actual de la técnica. La cantidad de, por ejemplo, cloruro de benzalconio añadido oscila preferentemente entre aproximadamente 1 mg y 50 mg por 100 ml, de forma especialmente preferente entre aproximadamente 7 mg y 15 mg por 100 ml, de forma particularmente preferente entre aproximadamente 9 mg y 12 mg por 100 ml de la composición farmacéutica según la invención. No obstante, son especialmente preferentes las composiciones farmacéuticas según la invención que no contienen ningún conservante.

Por el concepto “al menos un disolvente (adicional)” en la composición farmacéutica según la invención se han de entender los disolventes arriba descritos en relación con el aerosol que contiene partículas magnéticas según la invención. En este contexto, si en la composición farmacéutica según la invención se utilizan aerosoles líquidos que contienen partículas magnéticas según la invención, el o los disolventes (adicionales) consisten en al menos un disolvente adicional a los disolventes incluidos en el aerosol líquido. En el caso de los aerosoles líquidos que contienen partículas magnéticas según la invención, el disolvente o los disolventes (adicionales) consisten correspondientemente en al menos un disolvente. El disolvente o los disolventes (adicionales) contenidos en la composición farmacéutica según la invención pueden consistir en un disolvente o en cualquier combinación de los disolventes arriba descritos.

Por el concepto “formadores de complejos” en relación con la composición farmacéutica según la invención se han de entender moléculas adecuadas para la formación de complejos. De acuerdo con la invención, mediante estos compuestos se forman preferentemente complejos de cationes, de forma especialmente preferente de cationes metálicos. Algunos formadores de complejos preferentes son el ácido edético (EDTA, tetraacetato de etilendiamina) o sales conocidas del mismo, por ejemplo EDTA de sodio o EDTA de disodio. Preferiblemente se utiliza edetato de sodio (sal disódica de ácido etilendiamina-tetraacético), en caso dado en forma de sus hidratos, de forma especialmente preferente en forma de dihidrato. La concentración de los formadores de complejos utilizados oscila preferentemente entre aproximadamente 1 mg y 100 mg por 100 ml, preferiblemente entre aproximadamente 5 mg y 50 mg por 100 ml, de forma especialmente preferente entre aproximadamente 6 mg y 30 mg por 100 ml y de forma totalmente preferente entre aproximadamente 7 mg y 20 mg por 100 ml de la composición farmacéutica según la invención.

Los ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente compatibles se utilizan principalmente para ajustar el pH de la composición farmacéutica según la invención, oscilando dicho pH preferentemente entre aproximadamente 3,0 y aproximadamente 8,5, preferiblemente entre 3,5 y 6,0 y de forma especialmente preferente entre 4,0 y 7,0. De forma totalmente preferente, el pH es igual a aproximadamente 7,0. Los ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente compatibles se pueden elegir, en principio, de entre todos los ácidos o bases adecuados. Ejemplos de ácidos inorgánicos (farmacéuticamente compatibles) preferentes en relación con la composición farmacéutica según la invención se pueden elegir de entre el grupo consistente en ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, siendo especialmente preferentes los ácidos clorhídrico y sulfúrico. Ejemplos de ácidos orgánicos (farmacéuticamente compatibles) especialmente adecuados en relación con la composición farmacéutica según la invención se pueden elegir de entre el grupo consistente en ácido málico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido fórmico y ácido propiónico, y de forma particularmente preferente ácido ascórbico, ácido fumárico y ácido cítrico. En caso dado también se pueden utilizar mezclas de los ácidos arriba mencionados, en particular de ácidos que, además de sus propiedades de acidificación, también poseen otras propiedades, por ejemplo en una utilización como sustancias aromáticas o antioxidantes, por ejemplo ácido cítrico o ácido ascórbico.

Además, para ajustar con precisión el pH arriba descrito de la composición farmacéutica según la invención también se pueden utilizar en caso dado bases farmacéuticamente compatibles. Algunas bases adecuadas en este contexto son hidróxidos alcalinos, carbonatos alcalinos e iones alcalinos, preferentemente de sodio. Se ha de

señalar que las sales resultantes de estas bases, que entonces están incluidas en la composición farmacéutica según la invención, también son farmacéuticamente compatibles con el ácido o los ácidos arriba mencionados. La combinación de los ácidos y bases adecuados en cada caso para ajustar el valor pH de la composición farmacéutica según la invención puede variar en función de las necesidades y las exigencias de la composición a preparar. Los especialistas pueden llevar a cabo fácilmente una selección o combinación correspondiente de estos ácidos y bases arriba descritos.

La preparación de la composición farmacéutica según la invención puede tener lugar análogamente a la producción arriba descrita de los aerosoles según la invención. Los componentes adicionales incluidos en caso dado en la composición farmacéutica según la invención, es decir sustancias auxiliares y/o aditivos, el disolvente preferentemente incluido, formadores de complejos y/o al menos un ácido farmacéuticamente compatible, se pueden añadir en el proceso de producción del aerosol arriba descrito mediante procedimientos conocidos en el estado actual de la técnica. Alternativamente, la composición farmacéutica según la invención se puede realizar mediante cualquier procedimiento conocido en el estado actual de la técnica.

La dosificación de los componentes de la composición farmacéutica según la invención arriba descritos está sujeta a diferentes factores, por ejemplo el tipo de tratamiento, la enfermedad, el estado del organismo (mamífero, preferentemente humano), la edad del organismo enfermo al que se le administra la composición farmacéutica según la invención, el tipo de principio activo, etc. Los especialistas conocen estos parámetros, sus conocimientos técnicos generales incluyen la determinación de las dosificaciones.

El aerosol que contiene partículas magnéticas según la invención y la composición farmacéutica según la invención sirven principalmente para la administración nasal u oral. Por ello, una forma de realización preferente se refiere a un aerosol que contiene partículas magnéticas según la invención o a una composición farmacéutica según la invención para la administración nasal u oral. La administración tiene lugar preferentemente mediante un nebulizador. Por consiguiente, otra forma de realización preferente se refiere a un aerosol que contiene partículas magnéticas según la invención o a una composición farmacéutica según la invención para administración mediante un nebulizador.

Un "nebulizador" en el sentido de la presente invención es cualquier nebulizador estándar adecuado para aerosoles medicinales. El concepto "nebulizador" se ha de entender como sinónimo del concepto "inhalador". Los nebulizadores se utilizan normalmente para producir y administrar aerosoles líquidos y/o secos que contienen partículas magnéticas según la invención, por ejemplo basados en disolventes (tal como ya se ha descrito más arriba). Para ello, las formulaciones según la invención normalmente se introducen en un nebulizador para producir con éste los aerosoles que contienen partículas magnéticas según la invención, preferiblemente sin gas propelente. Con este fin, el nebulizador típicamente pulveriza un volumen definido de la formulación a través de boquillas pequeñas y aplicando altas presiones para de este modo producir un aerosol inhalable que contiene partículas magnéticas según la invención. En este contexto son especialmente adecuados los nebulizadores capaces de nebulizar en pocos segundos una pequeña cantidad de una formulación líquida según la invención en la dosificación terapéuticamente necesaria para producir un aerosol adecuado para la inhalación terapéutica. Estos nebulizadores son particularmente adecuados para una administración sin gras propelente de los aerosoles (líquidos) que contienen partículas magnéticas o las composiciones farmacéuticas según la invención. Por ejemplo, las solicitudes de patente internacionales WO 91/14468 y WO 97/12687 describen nebulizadores de este tipo. En un nebulizador de este tipo, una solución de medicamento se pulveriza y se transforma mediante alta presión (hasta 600 bar) en un aerosol medicinal adecuado para la administración en las vías respiratorias y los pulmones. Para la nebulización de una solución de este tipo se utiliza una boquilla especial, tal como se describe por ejemplo en los documentos WO 94/07607 y WO 99/16530.

Los nebulizadores o aparatos de inhalación por gas propelente son típicamente nebulizadores adecuados para la administración nasal u oral de los aerosoles secos que contienen partículas magnéticas según la invención, es decir aerosoles que contienen partículas magnéticas según la invención sin disolventes. Los gases propelentes pueden ser por ejemplo CFC o HCFC. A este respecto, véase la publicación "Theorie und Praxis der Inhalationstherapie", páginas 31 a 70, Editorial Arcis (2000), que incluye una descripción detallada de los nebulizadores a utilizar y de los procedimientos de utilización de los mismos.

Otros ejemplos de nebulizadores adecuados para la administración nasal u oral de los aerosoles que contienen partículas magnéticas según la invención son nebulizadores de boquilla por aire comprimido (por ejemplo PARI LC plus, PARI GmbH, Starnberg, Alemania), nebulizadores de boquilla Venturi, nebulizadores de boquilla por vapor de agua o nebulizadores por ultrasonidos (por ejemplo AeronebLab, Aerogen, Inc., Stierlin Court, Canadá; eFLOW, PARI GmbH, Starnberg, Alemania). También son adecuados los nebulizadores con tamaños que permiten que ser portados por el paciente (humano), por ejemplo el Respimat®, tal como se describe en el documento WO 97/12687. También se puede encontrar una descripción detallada de nebulizadores adecuados en "Theorie und Praxis der Inhalationstherapie", páginas 31 a 70, Editorial Arcis (2000).

Por consiguiente, otro objeto de la presente invención consiste en un dispositivo para la nebulización y/o la administración del aerosol que contiene partículas magnéticas según la invención, que incluye un nebulizador tal como se describe más arriba cargado con un aerosol que contiene partículas magnéticas según la invención. El

dispositivo según la invención puede estar realizado como un dispositivo con una provisión intercambiable de aerosol que contiene partículas magnéticas según la invención. Alternativamente, el dispositivo según la invención puede ser un dispositivo de un solo uso. Además, el dispositivo según la invención puede ser portátil o estacionario. Si el dispositivo según la invención es portátil, preferentemente no pesa más de 2 kg, de forma especialmente preferente no más de 1 kg y de forma particularmente preferente no más de 500 g. Si el dispositivo según la invención es no móvil, el dispositivo incluye preferentemente una provisión intercambiable de aerosol que contiene partículas magnéticas según la invención.

Otro objeto de la presente invención consiste en la utilización de un aerosol que contiene partículas magnéticas según la invención o de una composición farmacéutica según la invención para la profilaxis y/o la terapia de enfermedades de las vías respiratorias y/o los pulmones, en particular de enfermedades inflamatorias y/u obstructivas de las vías respiratorias y/o los pulmones, por ejemplo melanomas o melanomas malignos de las vías respiratorias, en particular de los pulmones, cáncer de pulmón, tumores pulmonares, carcinomas pulmonares, carcinomas pulmonares de células pequeñas, cáncer de garganta, carcinomas bronquiales, cáncer de laringe, tumores de cabeza y cuello, cáncer de lengua, sarcomas y blastomas en la zona o las cercanías de las vías respiratorias, en particular de los pulmones, y asma y EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) (COPD - "*chronic obstructive pulmonary disease*"), enfisemas pulmonares, bronquitis crónica, neumonía y enfermedades hereditarias, por ejemplo mucoviscidosis, deficiencia de proteína B tensioactiva humana y deficiencia de antitripsina α_1 , y también para la terapia después de un trasplante de pulmón y para la vacunación pulmonar y la terapia antiinfecciosa del pulmón (en caso de colonización del pulmón por bacterias (por ejemplo *Bronchiolitis obliterans*) o virus).

Otro objeto de la presente invención consiste en la utilización de un aerosol que contiene partículas magnéticas según la invención o en caso dado de una composición farmacéutica según la invención para la producción de un medicamento o un dispositivo para la profilaxis y/o la terapia de enfermedades de las vías respiratorias y/o los pulmones, en particular de enfermedades inflamatorias y/u obstructivas de las vías respiratorias y/o los pulmones, por ejemplo melanomas o melanomas malignos de las vías respiratorias, en particular de los pulmones, cáncer de pulmón, tumores pulmonares, carcinomas pulmonares, carcinomas pulmonares de células pequeñas, cáncer de garganta, carcinomas bronquiales, cáncer de laringe, tumores de cabeza y cuello, cáncer de lengua, sarcomas y blastomas en la zona o las cercanías de las vías respiratorias, en particular de los pulmones, y asma y EPOC, enfisemas pulmonares, bronquitis crónica, neumonía y enfermedades hereditarias, por ejemplo mucoviscidosis, deficiencia de proteína B tensioactiva humana y deficiencia de antitripsina α_1 , y también para la terapia después de un trasplante de pulmón y para la vacunación pulmonar y la terapia antiinfecciosa del pulmón (en caso de colonización del pulmón por bacterias (por ejemplo *Bronchiolitis obliterans*) o virus).

Otro objeto de la presente invención se refiere a la utilización de un aerosol que contiene partículas magnéticas según la invención o de una composición farmacéutica según la invención en la diagnosis. Alternativamente, un objeto de la presente invención se refiere a la utilización de un aerosol que contiene partículas magnéticas según la invención o de una composición farmacéutica según la invención para la producción de un dispositivo de diagnosis. El sistema de diagnóstico puede consistir por ejemplo en un producto de contraste, incluyendo por ejemplo productos de contraste positivos a los rayos X con contenido de yodo (solubles en agua); productos de contraste positivos a los rayos X con contenido de yodo (insolubles en agua); productos de contraste positivos a los rayos X con contenido de bario (insolubles en agua); productos de contraste negativos a los rayos X; compuestos de gadolinio, por ejemplo ácido DTPA-gadolinio; compuestos de tecnecio, por ejemplo compuestos que contienen tecnecio 99m, por ejemplo fosfonatos marcados con tecnecio 99m, Tc-99m-MDP = Tc-99m-metileno-difosfonato, Tc-99m-tetrofosmina; partículas de óxido de hierro superparamagnéticas tal como se describen más arriba; productos de contraste con permeabilidad de membrana; sondas de RMN con especificidad enzimática, por ejemplo con complejos binucleares paramagnéticos con iones lantanoides basados en ácidos poliaminopoliácéticos cíclicos; productos de contraste de glucosa, por ejemplo para utilizarlos en TEP (tomografía por emisión de positrones), incluyendo por ejemplo productos de contraste de glucosa unidos a una sustancia marcada que permite una localización externa, por ejemplo mediante la utilización de isótopos que emiten positrones, por ejemplo ^{18}F flúor, como fluoro-2-desoxi-2-D-glucosa marcada con ^{18}F flúor (18FDG), etc. El péptido de diagnóstico puede incluir además péptidos, proteínas, ácidos nucleicos; anticuerpos, en particular anticuerpos detectables, compuestos de bajo peso molecular detectables, etc. El aerosol que contiene partículas magnéticas según la invención o una composición farmacéutica según la invención se pueden introducir mediante el transporte dirigido arriba descrito en zonas definidas de las vías respiratorias, en particular de los pulmones, para la diagnosis, y actuar en dichas zonas como un sistema de diagnóstico. Esto permite una detección temprana y una representación gráfica de cambios estructurales del pulmón indicativos de un cambio patológico, lo que facilita la diagnosis de una enfermedad potencial. Este sistema de diagnóstico es particularmente adecuado para la obtención de imágenes de tumores pulmonares o enfisemas pulmonares (imágenes por resonancia magnética IRM, TC, determinación de las dimensiones de un enfisema pulmonar).

Una forma de realización preferente de la presente invención se refiere a la utilización de un aerosol que contiene partículas magnéticas según la invención o de una composición farmacéutica según la invención para la deposición dirigida de aerosol en las vías respiratorias o en los pulmones de un organismo (mamífero, preferentemente humano), y a la utilización de un aerosol que contiene partículas magnéticas según la invención o

de una composición farmacéutica según la invención preferentemente para la administración nasal u oral, preferiblemente a través de un nebulizador.

Otro objeto de la presente invención consiste en un procedimiento para la utilización por inhalación de un aerosol que contiene partículas magnéticas según la invención o de una composición farmacéutica según la invención, incluyendo el procedimiento la producción de un aerosol que contiene partículas magnéticas según la invención o de una composición farmacéutica según la invención y la administración de éstos a un organismo (mamífero, preferentemente humano). La producción y la administración tienen lugar preferiblemente tal como se ha descrito más arriba.

Preferiblemente, el procedimiento para la utilización por inhalación de un aerosol que contiene partículas magnéticas según la invención tiene lugar empleando un campo magnético aplicado externamente tal como se describe más arriba, que está activo de forma permanente o, preferentemente, que no está activo de forma permanente. Durante la administración, de forma especialmente preferente el campo magnético aplicado sólo está activo durante el período de las fases de reposo entre la inspiración y la espiración o entre la espiración y la inspiración. De forma particularmente preferente, el control del campo magnético puede tener lugar dinámicamente en coordinación con la respiración del paciente en función del ritmo de respiración de éste, de tal modo que, durante la inspiración y espiración del paciente, no haya ningún campo magnético en la zona a tratar, pero que durante las fases de reposo sí haya un campo magnético en dicha zona y sólo entonces se produzca una deposición del aerosol que contiene partículas magnéticas según la invención sobre la superficie de las vías respiratorias. Para ello, el aire sobre la superficie elegida de las vías respiratorias se satura por la administración del aerosol que contiene partículas magnéticas según la invención de tal modo que, en un plazo de varias activaciones del campo o de los campos magnéticos por el imán o los imanes, se posibilita una deposición significativa del principio activo transportado o del aerosol que contiene partículas magnéticas según la invención sobre la superficie elegida de las vías respiratorias. El control del imán se puede llevar a cabo por ejemplo mediante un circuito eléctrico que al comienzo y al final de la inspiración o espiración del paciente dispara una señal en el nebulizador o inhalador. A través de esta señal se conecta o desconecta el campo magnético de un imán tal como se describe aquí.

Otro objeto de la presente invención consiste en un kit que incluye un aerosol que contiene partículas magnéticas según la invención o una composición farmacéutica según la invención, un imán externo que genera un campo magnético y un nebulizador.

Todas las referencias mencionadas en la descripción de la presente invención se incluyen en toda su extensión en la presente invención. La presente invención se describe más detalladamente a continuación por medio de las figuras y ejemplos. Éstos no están concebidos para limitar la presente invención a los mismos.

Figura 1: representa los diferentes mecanismos de la deposición de partículas de aerosol en los pulmones. Se muestra una deposición hipotética en la pared interior del espacio aéreo (epitelio de las vías respiratorias) de diferentes partículas en función de su diámetro y del mecanismo de deposición resultante de ello.

Figura 2: muestra la deposición local normal de partículas de aerosol en función de su diámetro en el pulmón con una respiración nasal reposada. De acuerdo con las investigaciones realizadas en relación con la deposición local, el diámetro de partícula tiene una influencia decisiva en la deposición local. En la Figura 2 se puede observar que, en conjunto, la deposición en el pulmón de las partículas inhaladas con un diámetro entre 0,1 y 1 μm es mínima. En cambio, la deposición de partículas con diámetros mayores y menores aumenta en conjunto. En la Figura 2 también se puede observar que las partículas con un diámetro de 0,01 μm se depositan aproximadamente en un 80% y las partículas con un diámetro de 5 μm se depositan aproximadamente en un 100%. La deposición creciente de partículas de mayor tamaño se ha de atribuir principalmente al aumento de la precipitación por sedimentación e impacto cuanto mayor es el tamaño de partícula. En cambio, la deposición de partículas más pequeñas, < 0,1 μm , aumenta debido a la precipitación por difusión. La deposición total durante una respiración nasal reposada en la rata y el humano es comparable. De acuerdo con la invención se ha demostrado que la deposición de partículas se puede aumentar considerablemente mediante la deposición dirigida por campo magnético según la invención (véase también la Figura 15). En lo que respecta a la deposición local de las partículas, la Figura 2 muestra que ésta también depende en gran medida del diámetro de las partículas. La deposición extratorácica se produce fundamentalmente en la nariz y es sólo ligeramente inferior a la deposición total. Sobre todo las partículas con un diámetro superior a 1 μm o inferior a 0,05 μm se filtran ya en la nariz. La mayor parte de la porción restante del aerosol inhalado se deposita en la región alveolar. La proporción de aerosol que se deposita en la región traqueobronquial (traquea y vías respiratorias) es relativamente pequeña y alcanza valores de hasta un 15% en el caso de las partículas muy pequeñas, mientras que las partículas con tamaños > 3 μm sólo se depositan en una proporción entre el 1 y el 3%. En la región alveolar se deposita aproximadamente un 15% de la dosis inhalada de partículas con un diámetro < 0,1 μm . En el caso de las partículas con un diámetro de 0,1 a 3 μm , la proporción depositada varía entre el 5 y el 10%. La deposición es prácticamente despreciable en el caso de las partículas con un tamaño > 5 μm . En conjunto se puede constatar que la deposición traqueobronquial en la rata y el humano es muy similar (véase Schulz, H. & Muhle, H. 323-345 (Academic Press, 2000)). De acuerdo con la invención se ha demostrado (véase también la Figura 9) que mediante la deposición dirigida por campo magnético según la invención se puede provocar e incluso aumentar selectivamente la deposición de partículas magnéticas en

regiones en las que normalmente sólo se produce una pequeña deposición, tal como se describe por ejemplo más arriba en relación con la región traqueobronquial y la región alveolar.

Figura 3: muestra la deposición de partículas en caso de utilizar un nebulizador de boquilla moderno accionado por aire comprimido (PARI IS-2). Un 52% de la dosis total inhalada del aerosol (exhalación, extrabronquial e intrabronquial) se exhala de nuevo por espiración (véase Köhler, D. & Fischer, F. Theorie und Praxis der Inhalationstherapie (Arcis Verlag GmbH, Munich, 2000). Estos resultados muestran claramente que una gran parte de la dosis de aerosol inhalada se exhala de nuevo. Esta proporción exhalada se reduce considerablemente con la presente invención mediante la deposición de aerosol dirigida por campo magnético. La Figura 3 muestra que en el pulmón sólo se deposita en total un 33% de la dosis inhalada. Los resultados de experimentos de la invención (representados en las Figuras 5 y 6) muestran que cuando está presente la influencia según la invención de un campo magnético externo se logra aumentar entre 2,2 y 2,5 veces la deposición de estas dosis inhaladas. Dado que en los experimentos arriba mencionados las condiciones de respiración con y sin campo magnético eran idénticas, al trasladar los resultados a los datos de la Figura 3 se puede observar que los aerosoles según la invención permiten aumentar la dosis de aerosol depositada en los pulmones del 33% a aproximadamente el 82,5%.

Figura 4: muestra el patrón de deposición de aerosoles administrados de forma usual empleando métodos de inhalación correspondientes al estado actual de la técnica. Como se puede observar, el aerosol inhalado se distribuye homogéneamente por todo el pulmón. Con los métodos conocidos hasta ahora no es posible dirigir el aerosol de forma selectiva a regiones definidas.

Figura 5: muestra una sección transversal esquemática a través de la capa mucosa y el epitelio respiratorio. Esta imagen muestra una vista de conjunto de las condiciones de la transferencia *in vivo* de principios activos farmacéuticos (y partículas magnéticas) de la presente invención. Después de la administración tópica, por ejemplo de vectores genéticos, a través de las vías respiratorias se han de superar barreras extracelulares e intracelulares hasta que el ADN llega a las células. Las proteínas contenidas en la película tensioactiva del pulmón (la capa mucosa), por ejemplo nucleasas (DNasa), constituyen una primera barrera. Otras barreras físicas son los cilios y el glucocálix de la superficie celular. Después de la absorción intracelular de los vectores genéticos, el ADN ha de ser protegido de la desintegración lisosomal y transportado al núcleo celular. Los poros de la membrana del núcleo constituyen otro obstáculo para el éxito del transporte. La capa mucosa es por sí misma una barrera difícil de atravesar. La difusión de partículas con tamaños > 500 nm a través de la capa mucosa prácticamente se detiene (véase Sanders, N. N., De Smedt, S. C. & Demeester, J. The physical properties of biogels and their permeability for macromolecular drugs and colloidal drug carriers [Review]. Journal of Pharmaceutical Sciences 89, 835-849 (2000)).

Figura 6: muestra las células del pulmón situadas debajo de la capa mucosa (representadas como en la sección transversal de la Figura 5). La Figura 6A muestra las células después de la administración de un aerosol que contiene partículas magnéticas según la invención bajo la influencia de un campo magnético; la Figura 6B muestra las células después de la administración del aerosol que contiene partículas magnéticas según la invención correspondiente sin la influencia de un campo magnético. Como se puede observar en la Figura 6A, las partículas magnéticas se adhieren a la superficie celular, se pueden reconocer como deposiciones negras. En cambio, en la Figura 6B no se puede detectar ninguna deposición en la superficie celular. Con este resultado de ensayo se ha podido demostrar que los aerosoles que contienen partículas magnéticas según la invención, o las partículas magnéticas y los principios activos (que están unidos a las partículas magnéticas o están incluidos junto con éstas en una gota de líquido, tal como se describe más arriba) contenidos en los aerosoles, se pueden transportar de forma dirigida a través de la capa mucosa, mientras que esto no ocurre sin la aplicación según la invención de un campo magnético externo.

Figura 7: muestra una representación esquemática del concepto según la invención de la administración de aerosol dirigida por campo magnético. Con un nebulizador que se puede adquirir comercialmente (firma PARI, Stanberg, Alemania) se produce un aerosol que contiene partículas magnéticas según la invención. El paciente inhala las gotas de líquido que contienen partículas magnéticas producidas de este modo y el campo magnético aplicado externamente las dirige directamente a las zonas deseadas de los pulmones del paciente.

Figura 8: muestra una representación esquemática de un ensayo con ratones del concepto según la invención de la administración de aerosol dirigida por campo magnético. Los aerosoles que contienen partículas magnéticas se dirigieron selectivamente a zonas definidas de los pulmones de un ratón bajo la influencia de un campo magnético aplicado.

Figura 9: muestra la estructura experimental de un ensayo con ratones del concepto según la invención de la administración de aerosol dirigida por campo magnético. En el modelo de ratón se abrió la caja torácica de los ratones, de modo que por un lado se pudo liberar e intubar la tráquea y por otro se pudo aplicar un campo magnético externo en una región definida del pulmón. Los ratones se sometieron a respiración artificial durante la administración del aerosol (en la figura está representado el sistema FlexiVent de la firma SCIREQ) y el aerosol se introdujo en el sistema de respiración artificial a través de un nebulizador conectado (simbolizado mediante la flecha roja). El aerosol se sincronizó con la frecuencia respiratoria, de modo que sólo se administraba aerosol al pulmón del ratón durante la inspiración. En la Figura 9A se representa el modelo experimental general del ratón intubado, conectado al aparato de respiración artificial, y también el nebulizador. En la Figura 9B, el ratón intubado se

representa sujeto debajo del electroimán que se utilizó como campo magnético externo. En la Figura 9C se puede ver el ratón intubado con la caja torácica abierta (sin el imán). La Figura 9D muestra la punta de hierro (pieza polar) del electroimán colocada sobre el pulmón derecho del ratón. Durante la administración del aerosol el ratón estaba sujeto debajo del electroimán, de modo que la punta de hierro del electroimán no entraba en contacto con el pulmón izquierdo del ratón. El desarrollo exacto del ensayo se da a conocer en el Ejemplo 1.

Figura 10: representa la evaluación histológica de un ensayo con ratones de la administración de aerosol dirigida por campo magnético según la invención. La figura muestra la distribución de nanopartículas de óxido de hierro superparamagnéticas después de una administración de aerosol en el tejido pulmonar de un ratón. Durante la administración del aerosol se aplicó un campo magnético sobre el pulmón derecho. Las nanopartículas de óxido de hierro superparamagnéticas aparecen como una coloración marrón y se pueden reconocer en la Figura 10 en forma de zonas oscuras. En la primera fila de la Figura 10 están representadas secciones longitudinales a través del pulmón del ratón. Se puede ver claramente la acumulación puntual de las nanopartículas de óxido de hierro superparamagnéticas en el emplazamiento de la pieza polar del electroimán (imagen izquierda). Por el contrario, en el pulmón izquierdo no se puede ver ninguna acumulación puntual de las nanopartículas de óxido de hierro superparamagnéticas, sino una distribución homogénea y difusa de las nanopartículas de óxido de hierro superparamagnéticas por todo el pulmón (imagen central). También está representado un pulmón de control, en el que, como era de esperar, no se observa ninguna coloración marrón del pulmón (imagen derecha). A ninguno de los grupos de control de la Figura 10 se le administraron nanopartículas de óxido de hierro superparamagnéticas como aerosol. La segunda fila de la Figura 10 muestra secciones marcadas de las secciones pulmonares de la primera fila en forma de representaciones ampliadas. Se puede reconocer claramente la acumulación inducida por campo magnético de las nanopartículas de óxido de hierro superparamagnéticas en el pulmón derecho del ratón (imagen izquierda), mientras que ésta no se observa en el pulmón izquierdo del ratón (imagen central). También están representados pulmones de control, en los que, como era de esperar, no se observa ninguna acumulación de nanopartículas de óxido de hierro superparamagnéticas (imágenes de la derecha). En la tercera y cuarta fila de la Figura 10 están representadas a su vez secciones marcadas de las ampliaciones de la segunda fila. Sólo se puede observar una acumulación clara de las nanopartículas de óxido de hierro superparamagnéticas en el pulmón en las zonas en las que se había colocado la pieza polar del electroimán (imágenes de la izquierda). También están representados pulmones de control, en los que, como era de esperar, no se observa ninguna acumulación de nanopartículas de óxido de hierro superparamagnéticas (imágenes de la derecha). Los resultados representados en la Figura 10 muestran claramente que es posible dirigir con éxito un aerosol que contiene partículas magnéticas según la invención a zonas definidas del pulmón de forma controlada mediante campos magnéticos aplicados externamente. Por consiguiente, la invención representa un paso esencial hacia una tecnología completamente nueva para la administración de aerosoles y para la terapia selectiva de numerosas enfermedades de las vías respiratorias y/o los pulmones.

Figura 11: representa la evaluación cuantitativa de un ensayo con ratones de la administración de aerosol dirigida por campo magnético según la invención. En este ensayo el tórax del ratón estaba abierto y se colocó un electroimán sobre el pulmón derecho. En la Figura 11 se confrontan los resultados del pulmón izquierdo (sin aplicación de campo magnético) con los del pulmón derecho (con aplicación de campo magnético). En la Figura 11 se representa la cantidad de nanopartículas de óxido de hierro superparamagnéticas depositadas en los pulmones de los ratones bajo la influencia de un campo magnético aplicado únicamente al pulmón derecho de los ratones. La administración por aerosol de nanopartículas de óxido de hierro superparamagnéticas en ausencia de un campo magnético conduce a una distribución uniforme entre el pulmón izquierdo y el pulmón derecho del ratón (columnas blancas). En cambio, la aplicación de un campo magnético en el pulmón derecho del ratón provoca una acumulación aproximadamente 8 veces mayor que en el pulmón izquierdo del ratón (columnas negras). En conjunto, la deposición total de nanopartículas de óxido de hierro superparamagnéticas en los pulmones del ratón es al menos 2,8 veces mayor bajo la influencia del campo magnético que en ausencia del campo magnético. Mediante estas investigaciones y resultados también se ha demostrado según la invención la deposición dirigida de aerosoles que contienen partículas magnéticas de la presente invención.

Figura 12: representa la evaluación cuantitativa de un ensayo con ratones de la administración de aerosol dirigida por campo magnético según la invención. En este ensayo el tórax del ratón estaba cerrado y se colocó un electroimán sobre el pulmón derecho. En la Figura 12 se confrontan los resultados del pulmón izquierdo (sin aplicación de campo magnético) con los del pulmón derecho (con aplicación de campo magnético). Esta investigación también tenía como trasfondo la administración a humanos, en los que la administración de aerosol dirigida por campo magnético ha de tener lugar con el tórax cerrado. Como se puede observar en la Figura 12, con el tórax cerrado la influencia del campo magnético aplicado al pulmón derecho también hace que la deposición de las nanopartículas de óxido de hierro superparamagnéticas se incremente al menos por un factor igual a 2,5, y por consiguiente corresponde prácticamente a los resultados de la administración de aerosol con el tórax abierto (representados en la Figura 11). De este modo se ha demostrado que la presente invención se puede utilizar en la aerosolterapia humana y bajo las condiciones que ésta implica (tórax cerrado).

Figura 13: representa otra evaluación cuantitativa de un ensayo con ratones de la administración de aerosol dirigida por campo magnético según la invención. En este ensayo se formuló ADN plasmídico (pCMVLuc) (como principio activo) con nanopartículas de óxido de hierro superparamagnéticas y se administró como aerosol según la

invención. En este ensayo el tórax del ratón también estaba cerrado y se colocó un electroimán sobre el pulmón derecho. En la Figura 13 se confrontan los resultados del pulmón izquierdo (sin aplicación de campo magnético) con los del pulmón derecho (con aplicación de campo magnético). Esta investigación también tenía como trasfondo la administración a humanos, en los que la administración de aerosol dirigida por campo magnético ha de tener lugar con el tórax cerrado. Como se puede observar en la Figura 13, con el tórax cerrado la influencia del campo magnético aplicado al pulmón derecho hace que la deposición del ADN plasmídico administrado, formulado con nanopartículas de óxido de hierro superparamagnéticas, se incremente al menos por un factor igual a 2,2, y por consiguiente corresponde prácticamente a los resultados de la administración de aerosol con el tórax abierto (representados en la Figura 10). De este modo se ha demostrado de nuevo que la presente invención se puede utilizar en la aerosolterapia humana y bajo las condiciones que ésta implica (tórax cerrado).

Figura 14: muestra esquemáticamente una estructura experimental para investigar la desviación de aerosoles inducida por campo magnético. Para la transferencia de principios activos farmacéuticos dirigida por campo magnético según la invención en la aerosolterapia se estableció un modelo de ensayo. La Figura 14 muestra esquemáticamente la estructura experimental del modelo de ensayo. El modelo de ensayo se distingue por las siguientes características: un nebulizador estándar (PARI LC plus; proporcionado por la firma asociada PARI GmbH, Starnberg) se conectó a una manguera de plástico de 60 cm de longitud con un diámetro interior de 0,7 cm y se colocaron diferentes imanes en la pared exterior de la manguera a una distancia del nebulizador de 30 cm. Las condiciones de nebulización elegidas corresponden al diámetro y la velocidad del aire encontrados en la primera y la segunda ramificación del pulmón humano. Algunas formulaciones acuosas según la invención que contienen nanopartículas de óxido de hierro superparamagnéticas se nebulizaron en la manguera durante tiempos definidos y se cuantificó la eficiencia de desviación dependiente del campo magnético midiendo la superficie de la manguera que presentaba nanopartículas de óxido de hierro superparamagnéticas.

Figura 15: muestra la desviación inducida por campo magnético de aerosoles que contienen partículas de óxido de hierro superparamagnéticas. Para ilustrar la desviación inducida por campo magnético de aerosoles que contienen partículas de óxido de hierro superparamagnéticas según la invención, la Figura 15 muestra a modo de ejemplo la deposición de las partículas de óxido de hierro en la pared interior de la manguera del modelo de ensayo representado en la Figura 14. En este ensayo se utilizó una barra magnética con una punta de hierro apoyada. Se indican los parámetros de nebulización. La fotografía superior de la Figura 15 muestra la deposición de aerosol en la manguera sin aplicación del campo magnético, como control. Se puede ver claramente que las partículas de óxido de hierro se depositan homogéneamente sobre el fondo de la manguera cuando no se aplica ningún campo magnético. En cambio, cuando se aplica el campo magnético se puede observar claramente la acumulación de las partículas de óxido de hierro en la punta de hierro del imán permanente. También se puede ver claramente que la trayectoria de las partículas de aerosol varía en función del campo magnético, ya que por debajo de la punta de hierro del imán no se observa ninguna deposición sobre el fondo de la manguera.

Figura 16: muestra la desviación inducida por campo magnético de aerosoles que contienen partículas de óxido de hierro superparamagnéticas según la invención. Mediante el modelo de ensayo representado en la Figura 14 se analizaron diferentes disposiciones de imanes. Principalmente se comprobó que la generación de gradientes de campo magnético mediante la colocación selectiva de piezas de hierro (por ejemplo clips de oficina) en el campo magnético provocaba un fuerte aumento de la deposición de los aerosoles. La disposición más eficaz se logró con la colocación de un imán permanente respectivamente por encima y por debajo de la manguera. La Figura 16 muestra el resultado.

Figura 17: muestra los demás parámetros de la intensidad de campo que influyen en el comportamiento de desviación de los aerosoles que contienen partículas de óxido de hierro superparamagnéticas según la invención. Los análisis se realizaron mediante el modelo de ensayo representado en la Figura 14. Se puede ver claramente que la deposición de los aerosoles que contienen partículas de óxido de hierro superparamagnéticas disminuye mucho con la intensidad de campo magnético. Como era de esperar, cuanto mayor es el campo magnético, mayor es la desviación del aerosol.

Figura 18: muestra los demás parámetros del diámetro de partícula magnética que influyen en el comportamiento de desviación de los aerosoles que contienen partículas de óxido de hierro superparamagnéticas según la invención. Los análisis se realizaron por el modelo de ensayo representado en la Figura 14. Se puede ver que la desviación del aerosol depende del tamaño del diámetro de las partículas de óxido de hierro superparamagnéticas. Una característica interesante consiste en que la desviación de partículas pequeñas con un diámetro de 50 nm es mucho más eficaz que la desviación de partículas grandes con un diámetro de más de 800 nm con la misma concentración de hierro. Por consiguiente, las partículas magnéticas utilizadas según la invención con un diámetro hasta 800 nanómetros muestran resultados claramente mejores de transporte del aerosol que las partículas magnéticas con un diámetro superior a 800 nanómetros. En consecuencia, los aerosoles que contienen partículas magnéticas según la invención son sumamente adecuados para ser utilizados en la aerosolterapia.

Figura 19: muestra los demás parámetros de la concentración de hierro que influyen en el comportamiento de desviación de los aerosoles que contienen partículas de óxido de hierro superparamagnéticas según la invención. Los análisis se realizaron por el modelo de ensayo representado en la Figura 14. Otro parámetro que influye mucho en el comportamiento de desviación es la concentración de las partículas de óxido de hierro superparamagnéticas

nebulizadas en la solución de aerosol. La Figura 19 muestra esto a modo de ejemplo en caso de partículas con un tamaño de 100 nm. Se puede ver que se ha de utilizar una concentración mínima de 12,5 mg/ml de solución para poder desviar los aerosoles que contienen partículas de óxido de hierro superparamagnéticas.

5 **Figura 20:** muestra en tablas los valores de la Figura 17, parámetros de la intensidad de campo; la Figura 18, parámetros del diámetro de partícula magnética; y la Figura 19, parámetros de la concentración de hierro.

10 **Figura 21:** describe los resultados de ensayos *in vivo* con ratones BALB/c (véase el Ejemplo 4). Para ello se fijaron dos imanes permanentes sobre la caja torácica de ratones BALB/c y a los ratones se les administró un aerosol que contenía partículas magnéticas según la invención. Veinticuatro horas después de la administración del aerosol conteniendo partículas magnéticas según la invención, los ratones (n = 3) fueron sacrificados y se determinó la cantidad de ADN plasmídico en los pulmones mediante RCP en tiempo real. Como se puede observar en la Figura 21, la presencia de los imanes permanentes sobre la caja torácica condujo a una deposición de ADN plasmídico en los pulmones 2,5 veces mayor.

15 **Figura 22:** describe los resultados de ensayos *in vivo* con cerdos domésticos narcotizados (véase el Ejemplo 5). Para ello se administró un aerosol que conteniendo partículas magnéticas según la invención a dos cerdos domésticos BALB/c narcotizados. Durante la administración, al primer cerdo se le colocó un imán permanente sobre el lado derecho del tórax y al segundo cerdo no se le colocó ningún imán. Después de la administración del aerosol, los cerdos fueron sacrificados y se les extirparon los pulmones. Las partículas magnéticas de las zonas pulmonares ventrales se cuantificaron mediante relaxometría magnética. Como se puede observar en la Figura 22, la cantidad de partículas magnéticas en el pulmón derecho con campo magnético es 5 veces mayor que sin campo magnético.

20 Ejemplos

Ejemplo 1: Administración de un aerosol que contiene partículas magnéticas según la invención

25 Se narcotizaron ratones BALB/c con una inyección intraperitoneal de pentobarbital. Después de suspender el reflejo corneal, los animales se intubaron o se conectaron al sistema Flexivent con nebulizador a través de una traqueotomía. Los ratones fueron sometidos a respiración artificial con una frecuencia respiratoria $f = 120 \text{ min}^{-1}$, un volumen tidal $VT = 10 \text{ } \mu\text{l/g}$ y un PEEP de $4 \text{ cmH}_2\text{O}$ con control de volumen. Antes del comienzo de la inhalación se midió la impedancia pulmonar como valor inicial (perturbación + *snapshot* (instantánea)).

30 La pieza polar (punta de hierro) del electroimán se colocó sobre el pulmón derecho del ratón y se accionó con una intensidad de corriente de $I = 10 \text{ A}$ (1 T). Se administraron 0,7 ml de una formulación acuosa según la invención con nanopartículas de óxido de hierro superparamagnéticas (fluidMAG-PEI 50 nm, $c = 6,25 \text{ mg/ml}$) a intervalos de 10 s (n = 20, caudal de salida = $200 \text{ } \mu\text{l/min}$). Al final del experimento se extirparon los pulmones de los ratones y el pulmón derecho y el izquierdo se congelaron por separado en nitrógeno líquido. La cuantificación del contenido de partículas magnéticas en los pulmones se llevó a cabo mediante relaxometría magnética (Lange J. y col., Magnetorelaxometry, a new binding specific detection method based on magnetic nanoparticles, JOURNAL OF MAGNETISM AND MAGNETIC MATERIALS 252 (1-3): 381-383 NOV 2002). El grupo de ensayo estaba formado por 35 4 ratones (3 ratones para la cuantificación del contenido de partículas magnéticas en los pulmones mediante relaxometría magnética y un ratón para el procesamiento histológico (criosecciones)).

Ejemplo 2: Aerosol que contiene partículas magnéticas con ADN plasmídico como principio activo farmacéutico

40 Se diluyeron nanopartículas de óxido de hierro superparamagnéticas, que están revestidas con el polímero catiónico polietilenoimina (50 nM) (fluidMAG-PEI, Chemicell, Berlín, Alemania) en agua destilada hasta una concentración final de hierro de 12,5 mg/ml. El volumen era de 4 ml. Se diluyó ADN plasmídico (pCMVLuc) con agua destilada hasta una concentración de 0,625 mg/ml (volumen final 4 ml). De ello resultó una dosis total de ADN de 5 mg. La solución de ADN plasmídico se añadió con pipeta a la solución de nanopartículas de óxido de hierro y se mezcló bien tomando y soltando solución con la pipeta. El pH resultante de la solución se ajustó a $\text{pH} = 7,0$. La solución se incubó durante 10 minutos antes de la administración por nebulización a temperatura ambiente. Es importante señalar que la concentración de electrolito se ha de mantener en el valor más bajo posible para evitar una agregación de las nanopartículas de óxido de hierro inducida por la sal. Por este motivo, para isotonzar las soluciones no se deberían utilizar electrolitos, sino sustancias no iónicas, por ejemplo glucosa o glicerol. La duración de la nebulización depende del tipo de nebulizador y, en el caso de un PARI BOY (PARI GmbH, Starnberg, Alemania), es de aproximadamente 15 minutos para 4 ml de volumen con una velocidad de salida de 5 - 6 l/min. De ello resulta un tiempo de nebulización de aproximadamente 30 minutos. El campo magnético aplicado se ajustó a un gradiente de campo magnético de al menos 10 T/m y durante la nebulización se colocó en la posición deseada con respecto al pulmón.

Ejemplo 3: Aerosol que contiene partículas magnéticas con citostáticos como principio activo farmacéutico

55 En una solución acuosa etanólica al 20% se disolvió doxicilina-HCl a una concentración de 16 mg/ml en un volumen de 4 ml. A esta solución se añadieron con pipeta 4 ml de una solución de nanopartículas de óxido de hierro superparamagnéticas ($c = 12,5 \text{ mg/ml}$, 50 nm, fluidMag-PEI, Chemicell, Berlín, Alemania). La solución se nebulizó bajo las condiciones mencionadas en el Ejemplo 2. En una mezcla de etanol y polietilenglicol 200 (PEG-200) se

disolvió paclitaxel a una concentración de 75 mg/ml en un volumen de 4 ml. A esta solución se añadieron con pipeta 4 ml de una solución de nanopartículas de óxido de hierro superparamagnéticas (c = 12,5 mg/ml, 50 nm, fluidMag-PEI, Chemicell, Berlín, Alemania). La solución se nebulizó bajo las condiciones mencionadas en el Ejemplo 2. Se disolvieron dilauroilfosfatidilcolina y paclitaxel en t-butanol en una proporción 10:1 (p/p), la solución se congeló a -70°C y se liofilizó. El liofilizado se guardó a -20°C hasta su uso. Antes de su utilización, el liofilizado se reconstituyó con agua destilada estéril y se sometió a vórtice hasta que la formación de liposomas multilaminares. La concentración final de paclitaxel era de 10 mg/ml en 4 ml de volumen total. A esta solución se añadieron con pipeta 4 ml de una solución de nanopartículas de óxido de hierro superparamagnéticas (c = 12,5 mg/ml, 50 nm, fluidMag-PEI, Chemicell, Berlín, Alemania). La solución se nebulizó bajo las condiciones mencionadas en el Ejemplo 2.

10 **Ejemplo 4: Ensayos *in vivo* con ratones BALB/c**

Se fijó sobre la caja torácica de unos ratones BALB/c (Elevage Janvier, Route Des Chenes Secs, Le Genest Saint Isle, 53940 Francia) dos imanes permanentes (NeoFeBr, 10x10x10 mm; 500 mT) con adhesivo para tejidos. Los ratones se dispusieron en una caja de plexiglás que estaba dividida en seis cámaras del mismo tamaño de alambre permeable al aerosol. En las cámaras individuales se colocaron alternativamente un ratón con imán y un ratón sin imán. Para producir el aerosol conteniendo partículas magnéticas según la invención, un ADN plasmídico codificador del gen de luciferasa se diluyó con agua destilada hasta un volumen de 5 ml (c = 0,2 mg/ml). Después se diluyeron nanopartículas de óxido de hierro superparamagnéticas (fluidMag-PEI, 50 nm) con agua destilada hasta un volumen de 5 ml (c = 3 mg/ml), la solución se ADN se añadió rápidamente con pipeta a la solución de nanopartículas y se mezcló bien tomando y soltando varias veces la solución con la pipeta. A continuación, la solución se administró a los ratones en la caja de plexiglás mediante un nebulizador. La solución se nebuliza bajo las condiciones mencionadas en el Ejemplo 2. El procedimiento general para la administración de aerosol se describe en la publicación de Rudolph y col. (2005) (Rudolph C, Ortiz A, Schillinger U, Jauernig J, Plank C, Rosenecker J. Methodological optimization of polyethylenimine (PEI)-based gene delivery to the lungs of mice via aerosol application. J Gene Med. 2005 Jan; 7(1): 59-66.; Rudolph C, Schillinger U, Ortiz A, Plank C, Golas MM, Sander B, Stark H, Rosenecker J., Aerosolized nanogram quantities of plasmid DNA mediate highly efficient gene delivery to mouse airway epithelium., Mol Ther. 2005 Sep;12(3):493-501). Veinticuatro horas después de la administración del aerosol conteniendo partículas magnéticas según la invención, los ratones fueron sacrificados (n = 3) y se determinó la cantidad de ADN plasmídico en los pulmones mediante RCP en tiempo real. La presencia de los imanes permanentes sobre la caja torácica condujo a una deposición 2,5 veces superior a ADN plasmídico en los pulmones (véase la Figura 21). Estos resultados demuestran que los imanes permanentes también son adecuados para acumular *in vivo* en los pulmones medicamentos incluidos en aerosoles que contienen partículas magnéticas.

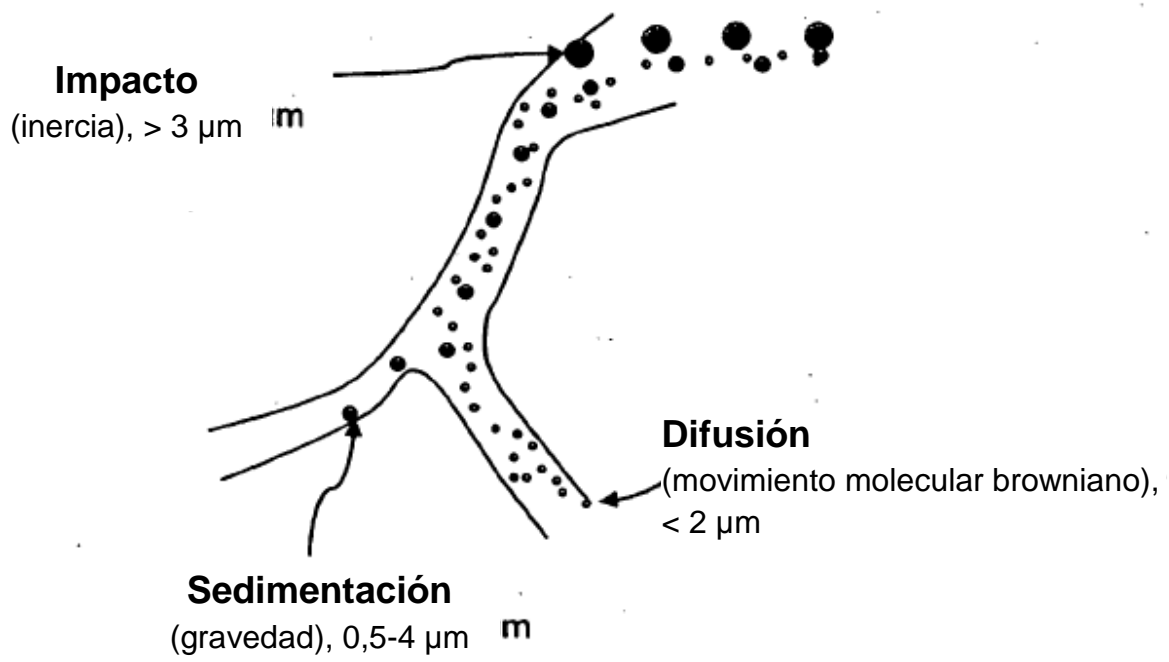
Ejemplo 5: Ensayos *in vivo* con cerdos domésticos narcotizados

Dos cerdos domésticos narcotizados (aproximadamente 20 kg) se sometieron a respiración artificial bajo condiciones controladas y durante la respiración artificial se les administró un aerosol conteniendo partículas magnéticas según la invención tal como se describe en los Ejemplos 1, 2 y 3 (10 ml fluidMAG PEI, 50 nm, 25 mg/ml). Durante la administración, al primer cerdo se le colocó un imán permanente (4 imanes de 8x4x2 cm superpuestos, 0,8 T) sobre el lado derecho del tórax y al segundo cerdo no se le colocó ningún imán. Después de la administración del aerosol, los cerdos fueron sacrificados y se les extirparon los pulmones. Las partículas magnéticas de las zonas pulmonares ventrales se cuantificaron mediante relaxometría magnética. La cantidad de partículas magnéticas en el pulmón derecho con campo magnético era 5 veces mayor que sin campo magnético (véase la Figura 22). Estos ensayos demuestran que los aerosoles que contienen partículas magnéticas según la invención también se pueden dirigir de forma selectiva en los pulmones de animales de ensayo de mayor tamaño.

REIVINDICACIONES

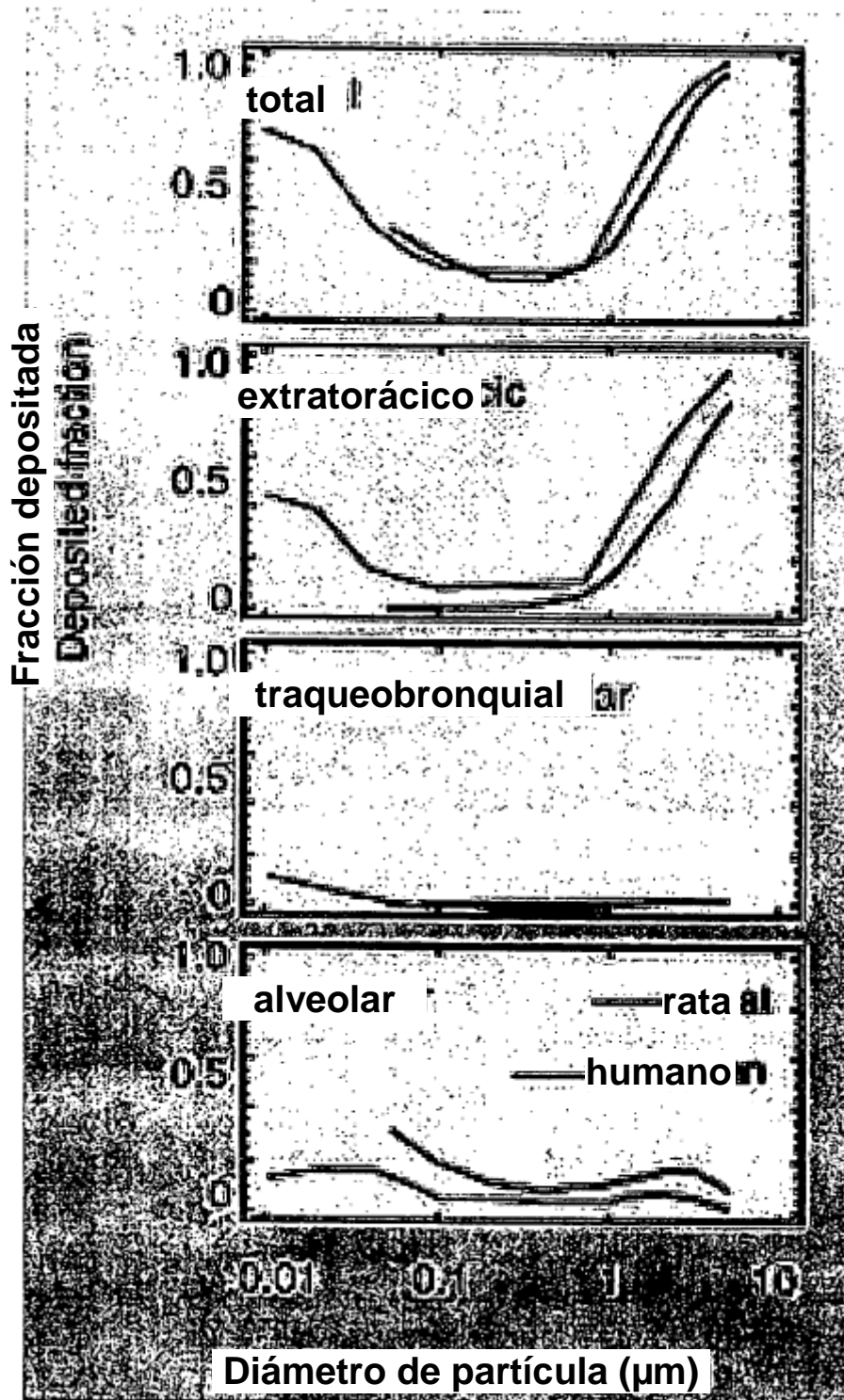
1. Aerosol que contiene partículas magnéticas, conteniendo el aerosol partículas magnéticas con un diámetro de al menos 5 nm y como máximo 800 nm y también un principio activo farmacéutico.
- 5 2. Aerosol que contiene partículas magnéticas según la reivindicación 1, caracterizado porque las partículas magnéticas presentan un diámetro de al menos 50 nm y como máximo 750 nm, preferentemente al menos 100 nm y como máximo 700 nm, preferiblemente al menos 150 nm y como máximo 600 nm, de forma especialmente preferente al menos 200 nm y como máximo 500 nm, de forma particularmente preferente al menos 250 nm y como máximo 450 nm y de forma totalmente preferente al menos 300 nm y como máximo 400 nm.
- 10 3. Aerosol que contiene partículas magnéticas según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque las partículas magnéticas y el principio activo farmacéutico están contenidos en un disolvente.
4. Aerosol que contiene partículas magnéticas según la reivindicación 3, caracterizado porque el disolvente es un disolvente inorgánico u orgánico.
- 15 5. Aerosol que contiene partículas magnéticas según la reivindicación 3 o 4, caracterizado porque el disolvente se selecciona de entre el grupo consistente en etanol, agua y glicerina y mezclas de los mismos.
6. Aerosol que contiene partículas magnéticas según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el principio farmacéutico está unido a las partículas magnéticas.
7. Aerosol que contiene partículas magnéticas según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el principio farmacéutico no está unido a las partículas magnéticas.
- 20 8. Aerosol que contiene partículas magnéticas según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque el principio activo farmacéutico se selecciona de entre el grupo consistente en ácidos nucleicos, péptidos, proteínas, citostáticos, broncodilatadores, antibióticos, antidiabéticos e inmunomoduladores.
9. Aerosol que contiene partículas magnéticas según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque el principio activo farmacéutico está contenido en un vector, liposoma, coloide hueco o nanopartícula.
- 25 10. Aerosol que contiene partículas magnéticas según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque las partículas magnéticas contienen o consisten en metales y/o sus óxidos y/o hidróxidos.
11. Aerosol que contiene partículas magnéticas según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque las partículas magnéticas contienen o consisten en metales seleccionados de entre el grupo consistente en hierro, cobalto o níquel, óxidos o hidróxidos magnéticos de hierro, como Fe_3O_4 , $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$, u óxidos o hidróxidos dobles de iones de hierro bivalentes o trivalentes con otros iones metálicos bivalentes o trivalentes, por ejemplo Co^{2+} , Mn^{2+} , Cu^{2+} , Ni^{2+} , Cr^{3+} , Gd^{3+} , Dy^{3+} o Sm^{3+} , y también cualquier mezcla de los mismos.
- 30 12. Aerosol que contiene partículas magnéticas según una de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque las partículas magnéticas contienen o consisten en un material paramagnético o superparamagnético.
- 35 13. Composición farmacéutica que incluye un aerosol que contiene partículas magnéticas según una de las reivindicaciones 1 a 12 y en caso dado también sustancias auxiliares y aditivos adecuados.
14. Composición farmacéutica según la reivindicación 13, que adicionalmente incluye al menos un disolvente (adicional), al menos un formador de complejos y/o al menos un ácido farmacéuticamente compatible.
- 40 15. Aerosol que contiene partículas magnéticas según una de las reivindicaciones 1 a 12 a utilizar como medicamento.
16. Aerosol que contiene partículas magnéticas según una de las reivindicaciones 1 a 12 para la profilaxis y/o la terapia de enfermedades de las vías respiratorias y/o los pulmones, en particular de enfermedades inflamatorias y/u obstructivas de las vías respiratorias y/o los pulmones, por ejemplo melanomas o melanomas malignos de las vías respiratorias, en particular de los pulmones, cáncer de pulmón, tumores pulmonares, carcinomas pulmonares, carcinomas pulmonares de células pequeñas, cáncer de garganta, carcinomas bronquiales, cáncer de laringe, tumores de cabeza y cuello, cáncer de lengua, sarcomas y blastomas en la zona o las cercanías de las vías respiratorias, en particular de los pulmones, y asma y EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) (COPD - "*chronic obstructive pulmonary disease*"), enfisemas pulmonares, bronquitis crónica, neumonía y enfermedades hereditarias, por ejemplo mucoviscidosis, deficiencia de proteína B tensioactiva humana y deficiencia de antitripsina α_1 , y también para la terapia después de un transplante de pulmón y para la vacunación pulmonar y la terapia antiinfecciosa del pulmón.
- 50

- 5
10
17. Utilización de un aerosol que contiene partículas magnéticas según una de las reivindicaciones 1 a 12 para la profilaxis y/o la terapia de enfermedades de las vías respiratorias y/o los pulmones, en particular de enfermedades inflamatorias y/u obstructivas de las vías respiratorias y/o los pulmones, por ejemplo melanomas o melanomas malignos de las vías respiratorias, en particular de los pulmones, cáncer de pulmón, tumores pulmonares, carcinomas pulmonares, carcinomas pulmonares de células pequeñas, cáncer de garganta, carcinomas bronquiales, cáncer de laringe, tumores de cabeza y cuello, cáncer de lengua, sarcomas y blastomas en la zona o las cercanías de las vías respiratorias, en particular de los pulmones, y asma y EPOC, enfisemas pulmonares, bronquitis crónica, neumonía y enfermedades hereditarias, por ejemplo mucoviscidosis, deficiencia de proteína B tensioactiva humana y deficiencia de antitripsina α_1 , y también para la terapia después de un trasplante de pulmón y para la vacunación pulmonar y la terapia antiinfecciosa del pulmón.
- 15
18. Aerosol que contiene partículas magnéticas para la utilización según la reivindicación 15 ó 16 o utilización según la reivindicación 17, depositándose el aerosol que contiene partículas magnéticas mediante un campo magnético sobre la superficie de la zona de las vías respiratorias y/o de los pulmones en la que se ha de realizar la terapia.
- 20
19. Aerosol que contiene partículas magnéticas para la utilización según la reivindicación 18, presentando el campo magnético una intensidad de campo de al menos 100 mT (militesla), al menos 200 mT, al menos 500 mT o al menos 1 T (tesla).
- 20
20. Aerosol que contiene partículas magnéticas para la utilización según la reivindicación 18, presentando el campo magnético un gradiente de campo magnético superior a 1 T/m o superior a 10 T/m.
- 25
21. Aerosol que contiene partículas magnéticas para la utilización o utilización según una de las reivindicaciones 18 a 20, siendo el campo magnético un campo magnético pulsante, oscilante o pulsante-oscilante.
- 25
22. Aerosol que contiene partículas magnéticas para la utilización o utilización según una de las reivindicaciones 18 a 20, estando adaptado el campo magnético dinámicamente a la respiración del paciente y estando activo el campo magnético únicamente durante las fases de reposo entre la inspiración y la espiración o entre la espiración y la inspiración.
- 30
23. Dispositivo para la nebulización y/o la administración de un aerosol que contiene partículas magnéticas que incluye un nebulizador, estando cargado el nebulizador con el aerosol que contiene partículas magnéticas según una de las reivindicaciones 1 a 12.



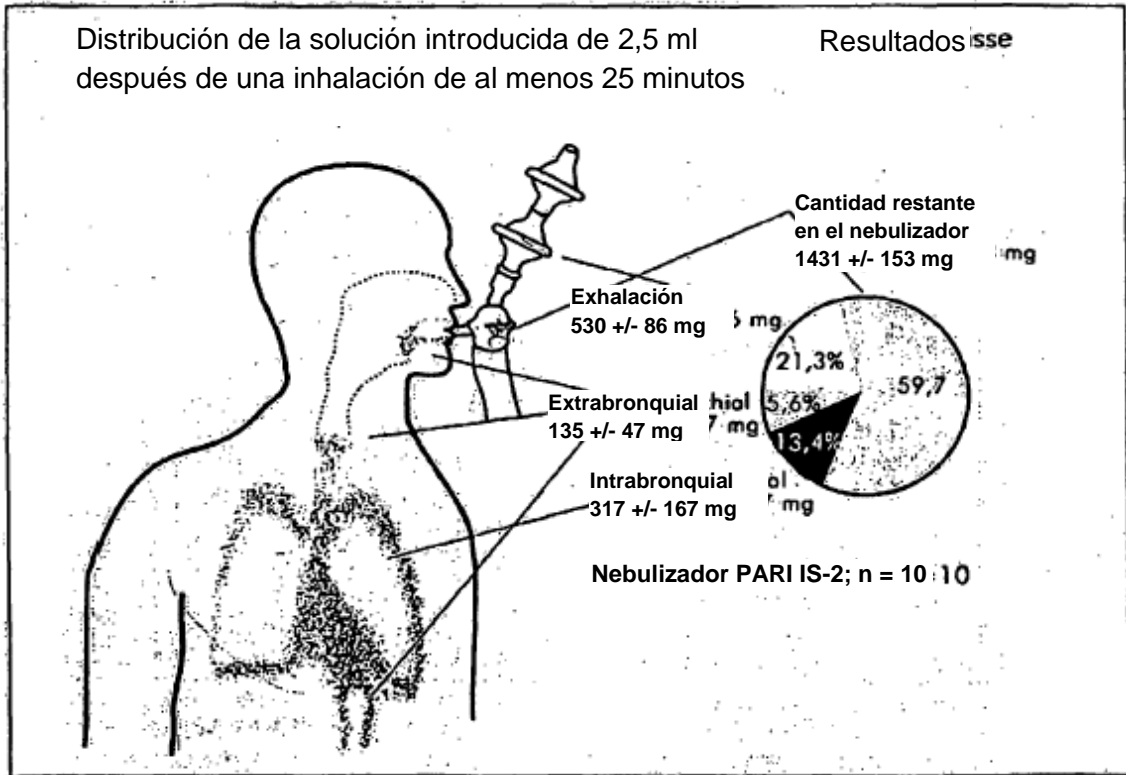
Representa el mecanismo de deposición en función del diámetro de partícula

Figura 1



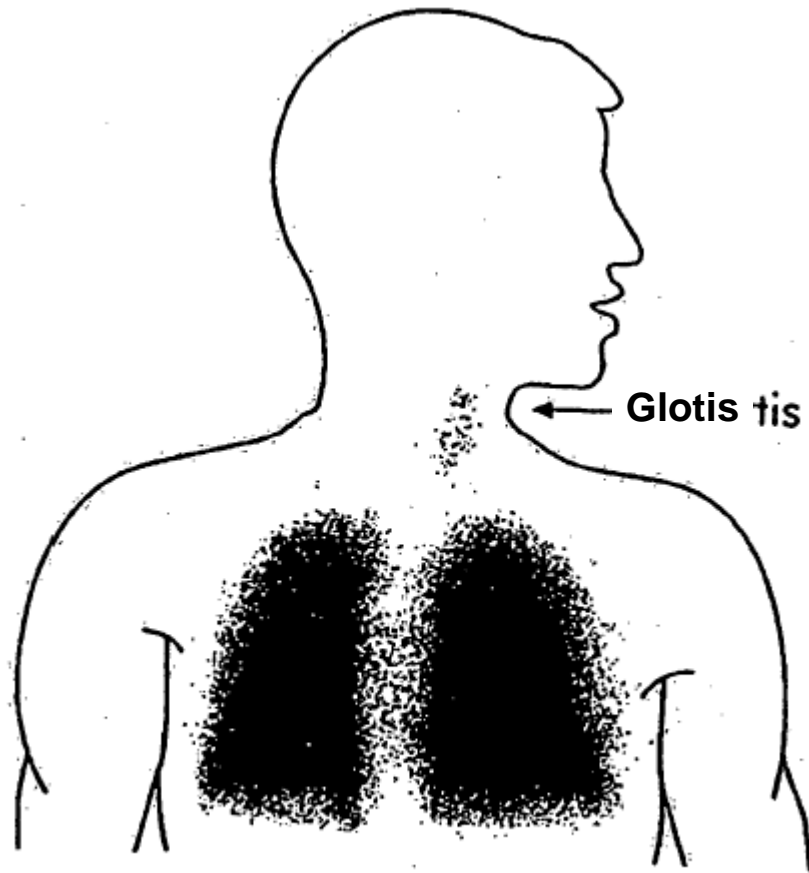
Deposición de partículas en el pulmón

Figura 2



Deposición de partículas en los pulmones

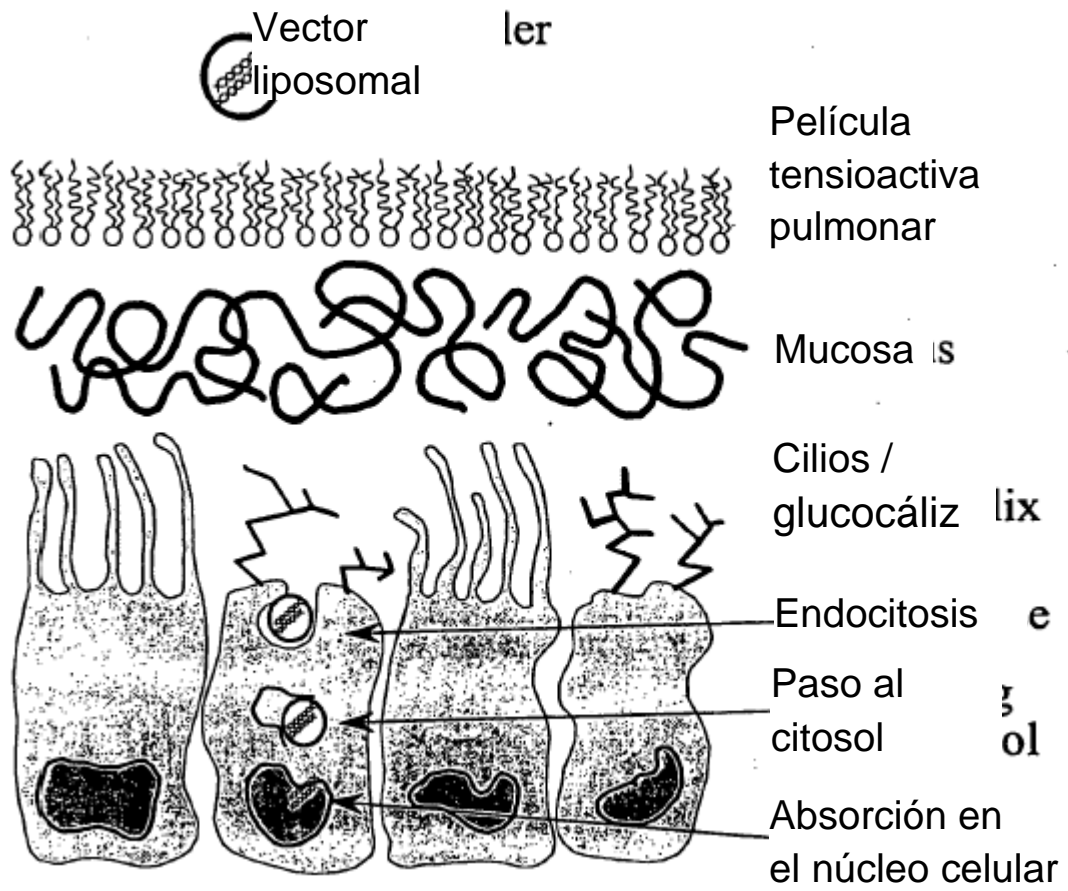
Figura 3



Pulmón dorsal

Patrón de deposición de aerosoles administrados de forma convencional en los pulmones

Figura 4



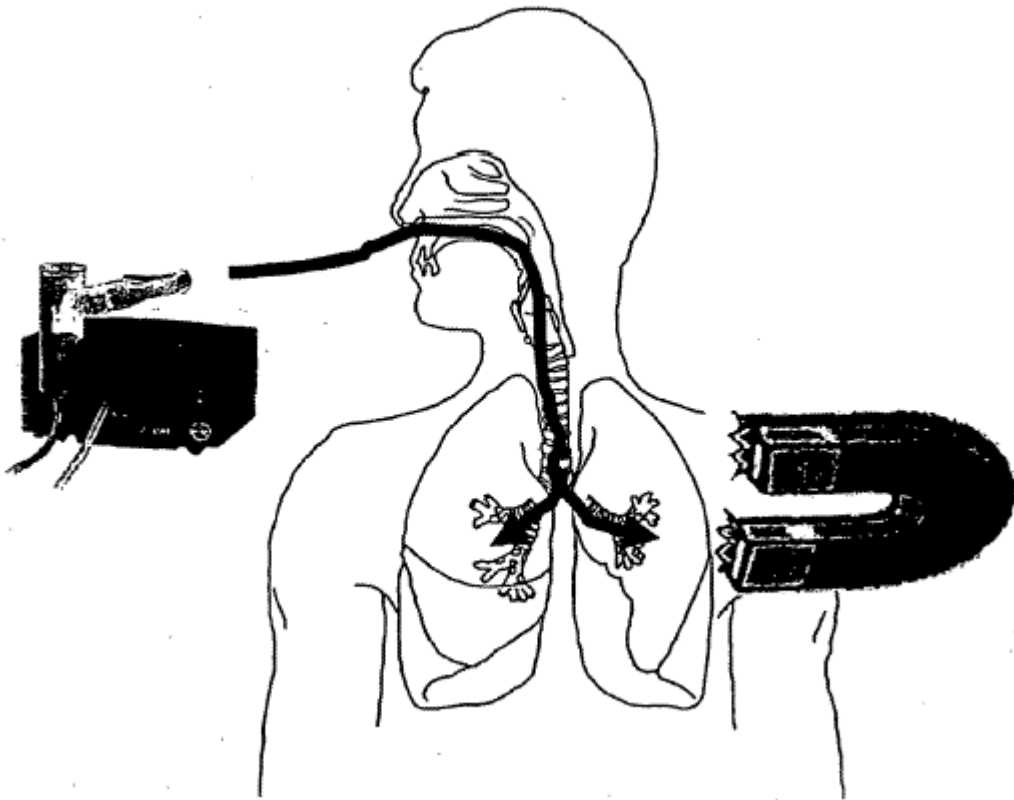
Barreras en el pulmón

Figura 5



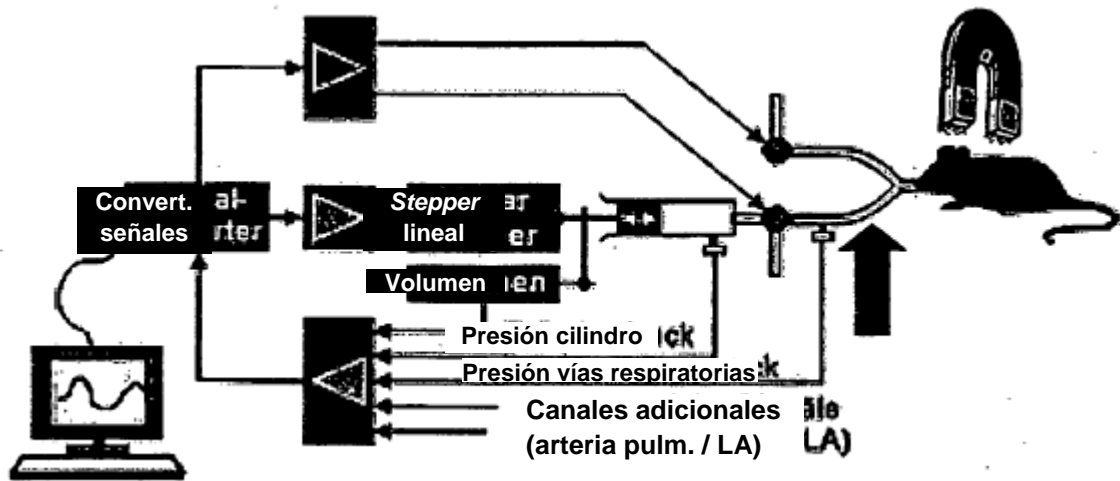
Representación de células de la capa mucosa del pulmón con (A) y sin (B) deposición de partículas magnéticas

Figura 6



Concepto de la administración de aerosol dirigida por campo magnético

Figura 7



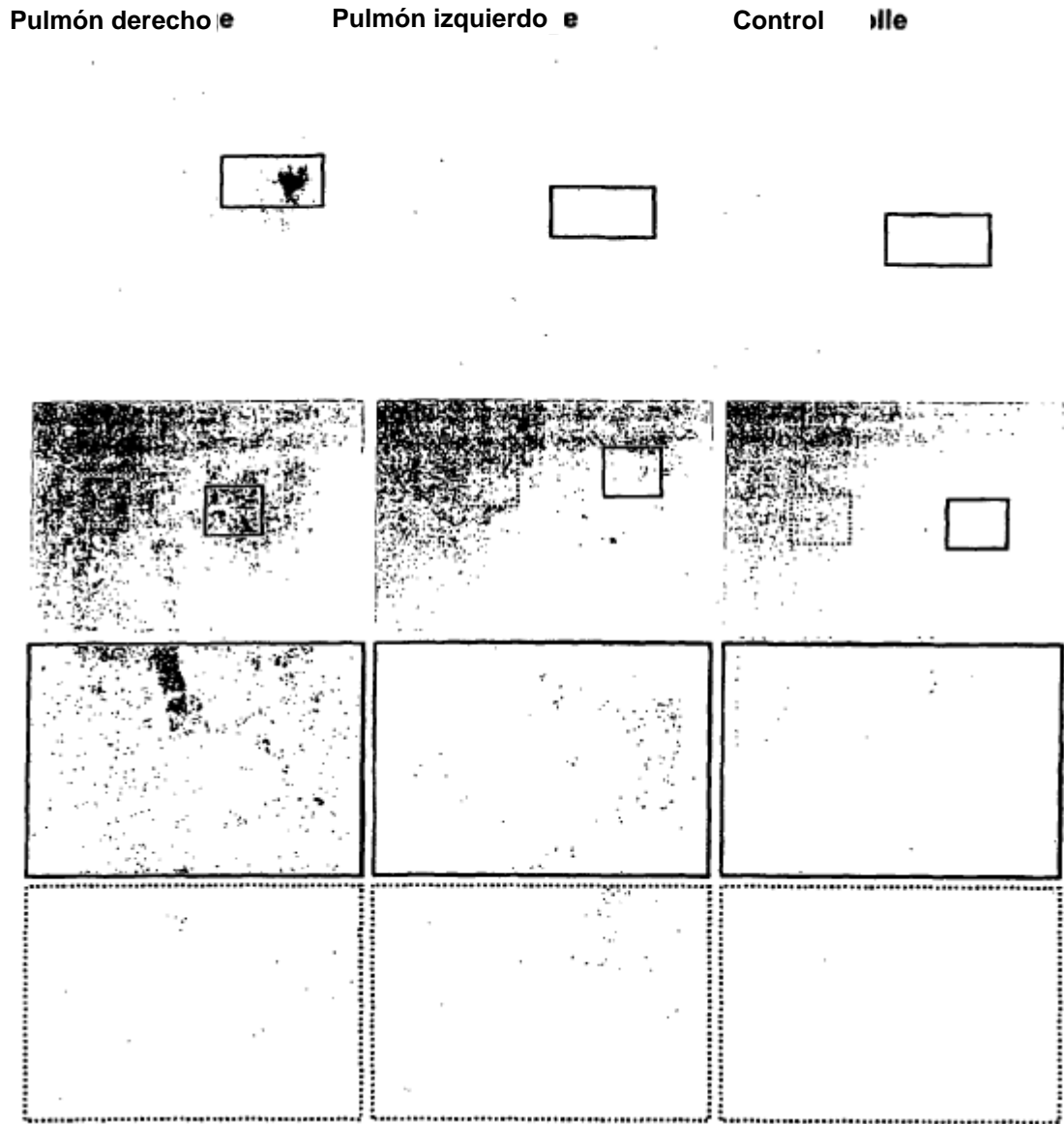
5 Estructura esquemática del ensayo con animales de la administración de aerosol dirigida por campo magnético

Figura 8



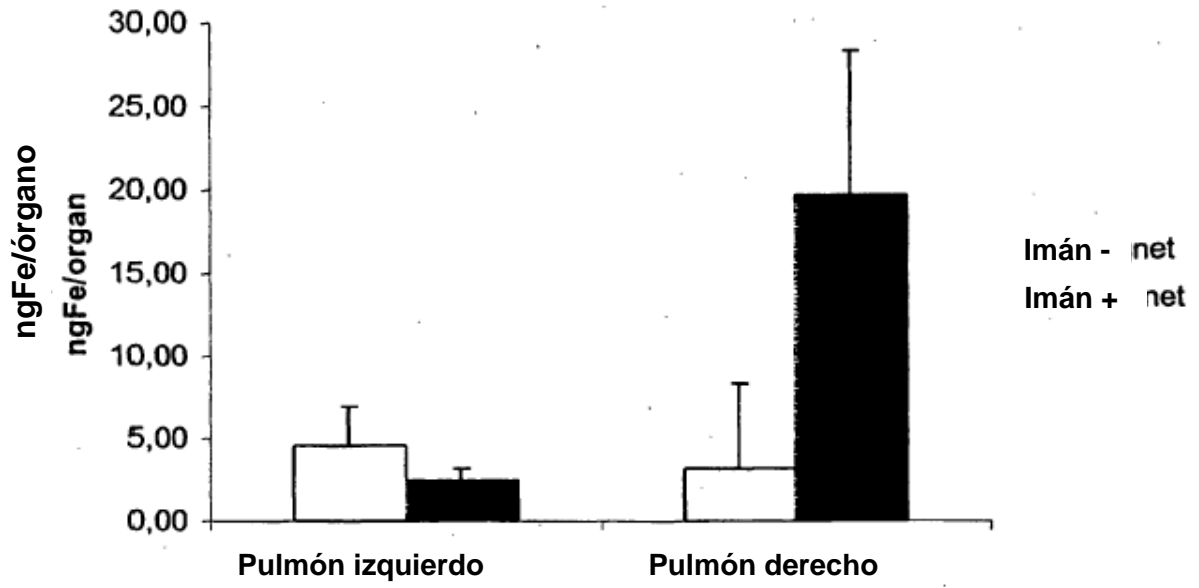
Estructura del ensayo con animales de la administración de aerosol dirigida por campo magnético

Figura 9



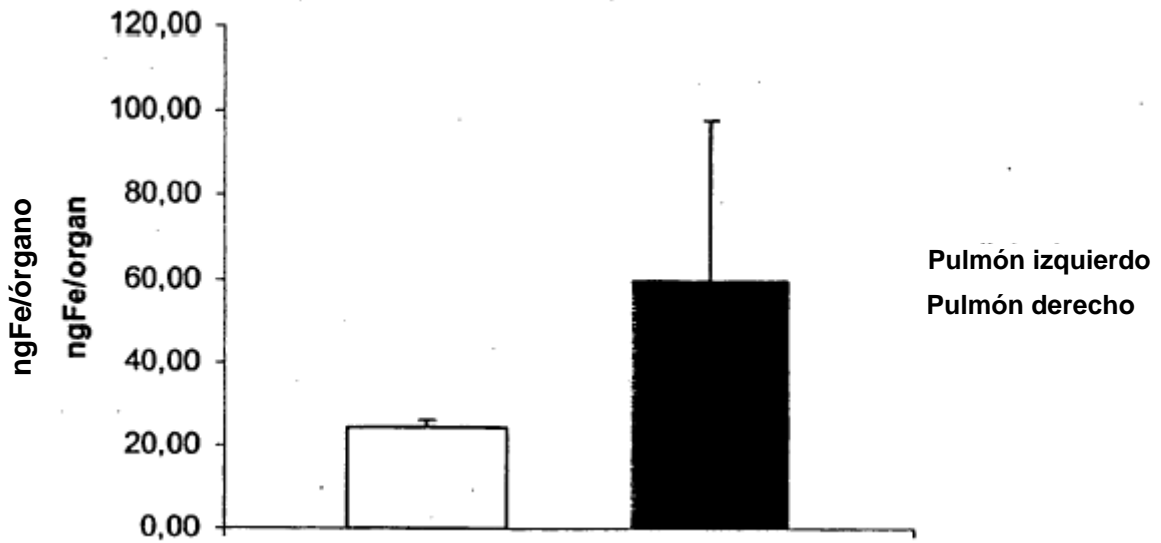
Evaluación histológica del ensayo con animales de la administración de aerosol dirigida por campo magnético

Figura 10



Evaluación cuantitativa del ensayo con animales de la administración de aerosol dirigida por campo magnético; tórax abierto, electroimán sobre pulmón derecho

Figura 11



Evaluación cuantitativa del ensayo con animales de la administración de aerosol dirigida por campo magnético; tórax cerrado, electroimán colocado sobre el pulmón derecho

Figura 12

5

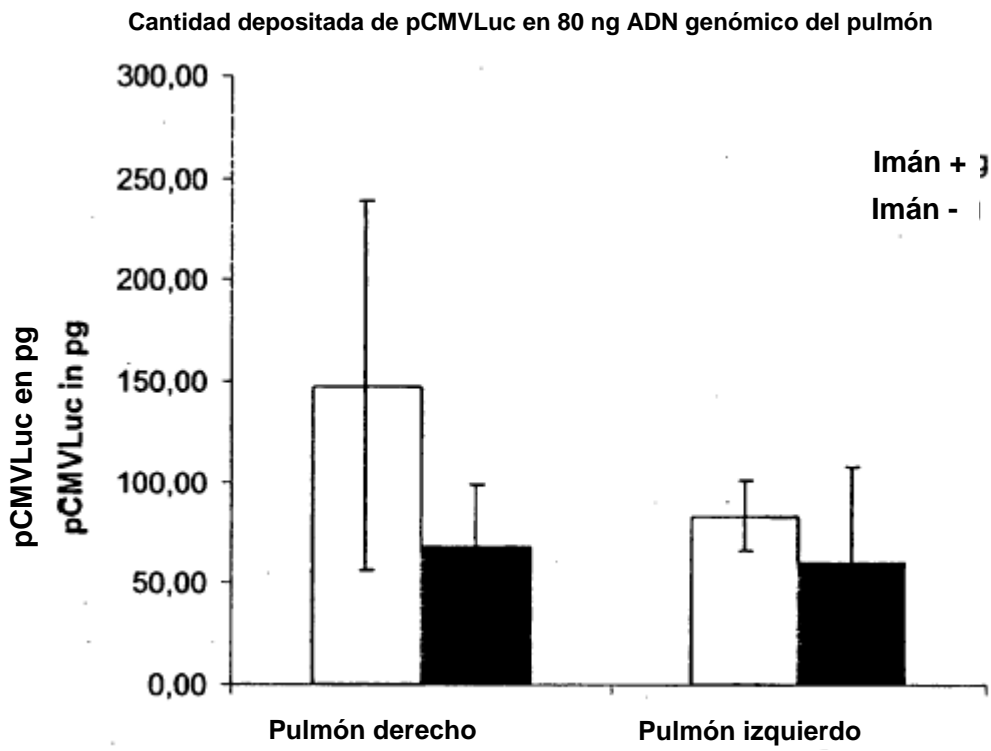
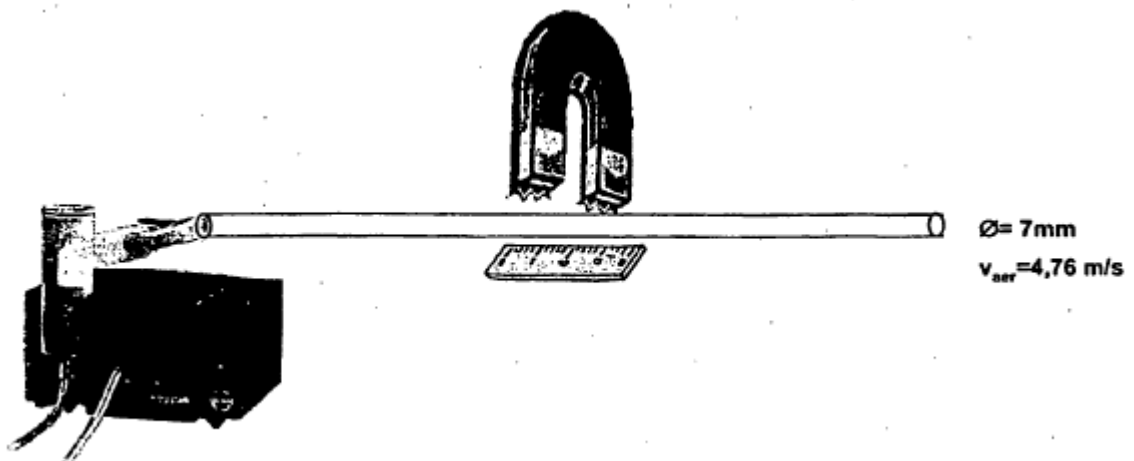


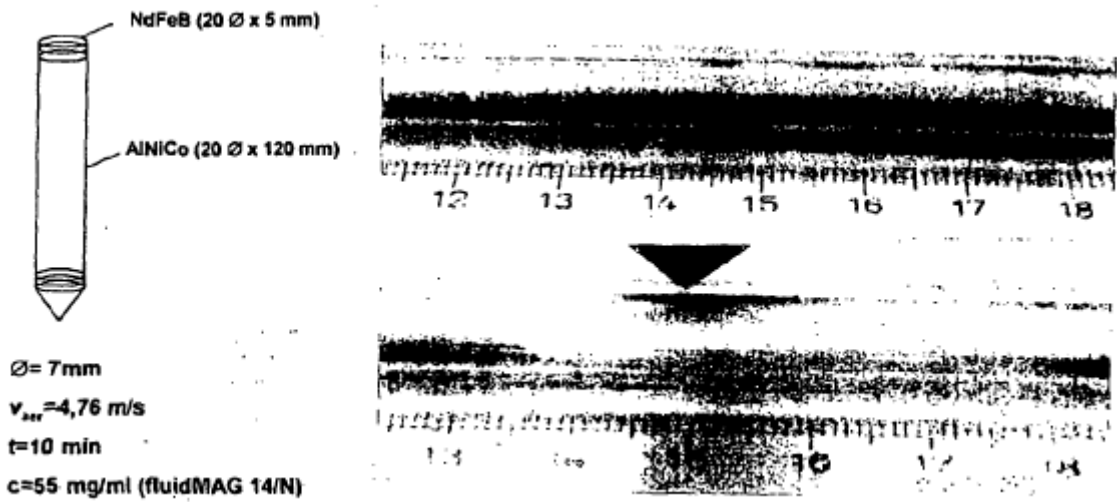
Figura 13

5



Estructura de ensayo esquemática para investigar la desviación de aerosoles inducida por campo magnético

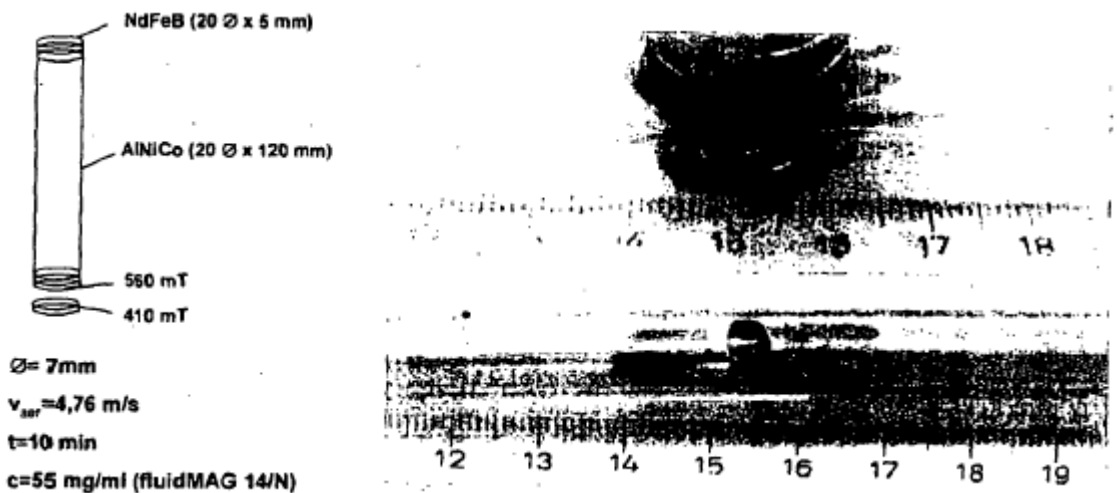
Figura 14



Desviación inducida por campo magnético de aerosoles que contienen partículas de óxido de hierro superparamagnéticas

Figura 15

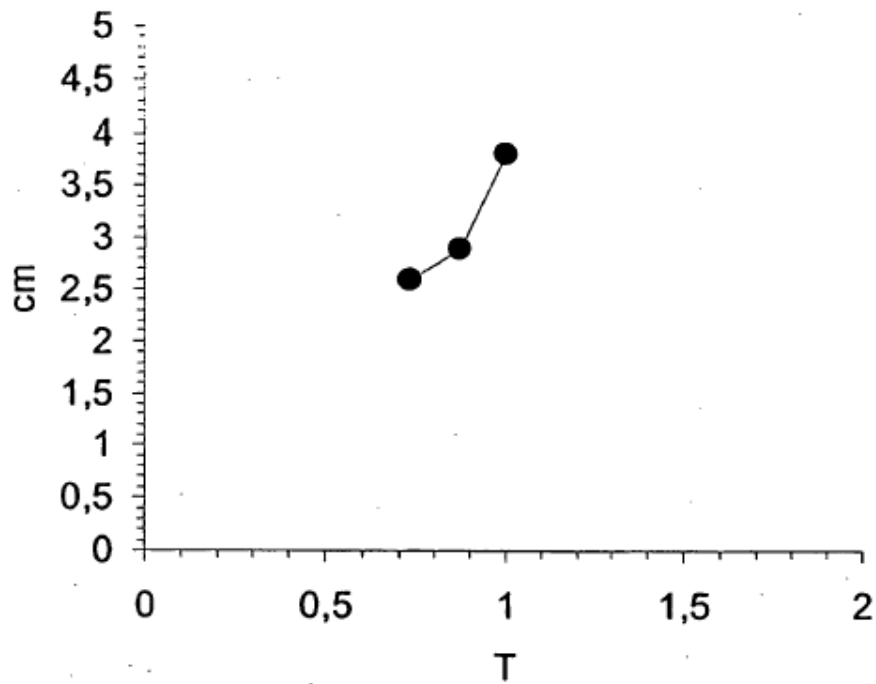
5



Desviación inducida por campo magnético de aerosoles que contienen partículas de óxido de hierro superparamagnéticas

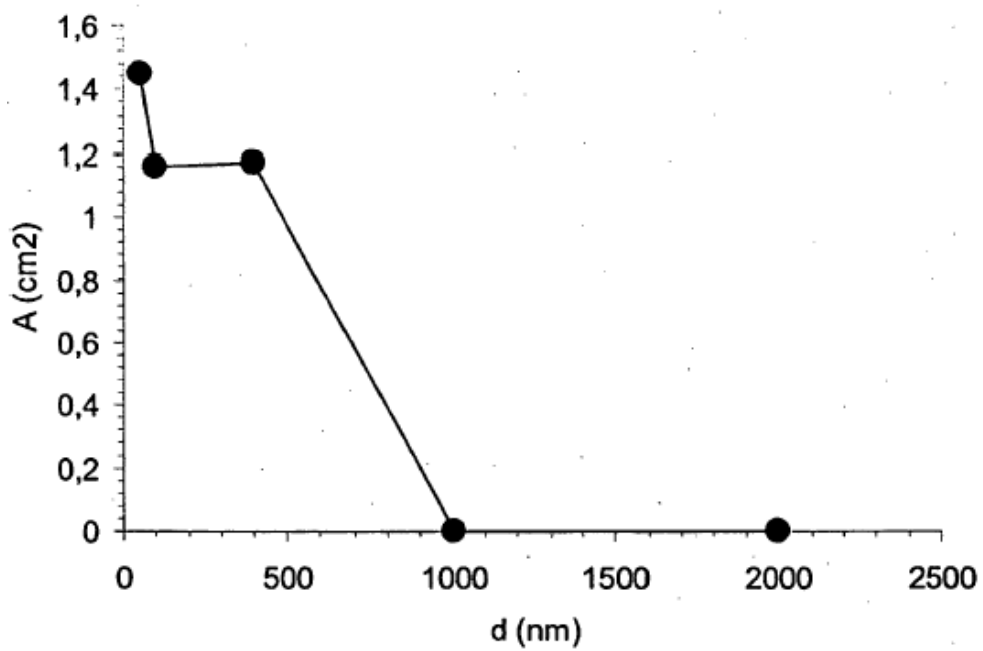
Figura 16

10



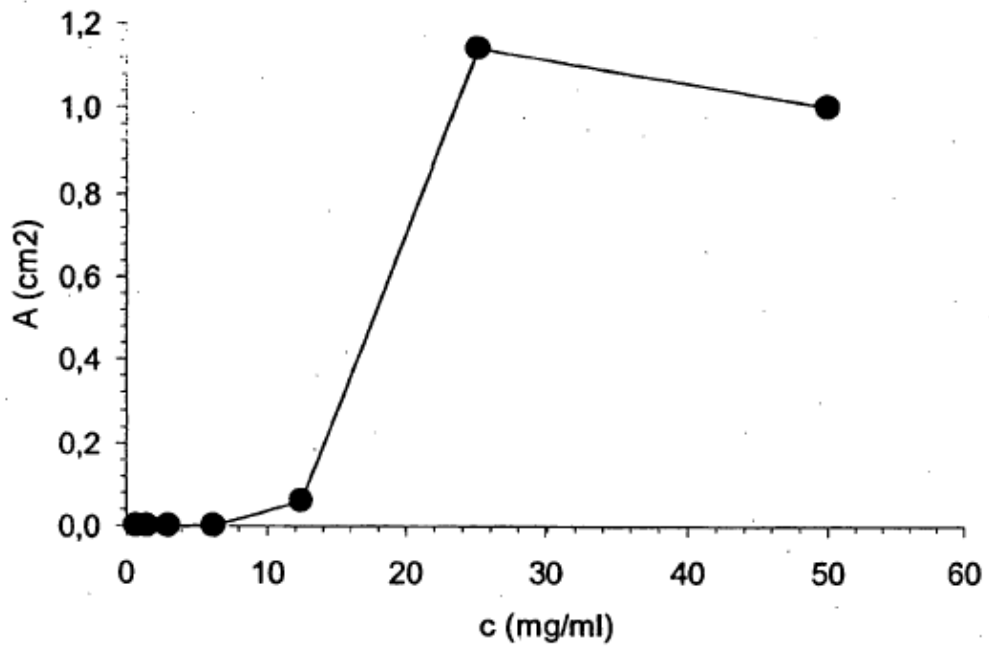
Influencia del parámetro de la intensidad de campo (T) en la desviación de aerosoles (cm)

Figura 17



5 Influencia del parámetro del diámetro de partícula magnética [d (nm)] en la desviación de aerosoles [A (cm²)]

Figura 18



Influencia del parámetro de la concentración de hierro [c (mg/ml)] en la desviación de aerosoles [A (cm²)]

Figura 19

Intensidad de campo (mT)	Tasa de deposición relativa (%)	Disminución en comparación con una concentración de 25 mg/ml
1000	100	-
870	76	1,3 veces
730	68	1,5 veces

Resultados de la Figura 17 en forma de tabla

Diámetro de partícula magnética (nm)	Tasa de deposición relativa (%)	Disminución en comparación con un diámetro de 50 nm
50	100	-
100	80	1,25 veces
400	81	1,23 veces
1000	0	> 100 veces
2000	0	> 100 veces

Resultados de la Figura 18 en forma de tabla

5

Concentración de iones (mg/ml)	Tasa de deposición relativa (%)	Disminución en comparación con una concentración de 25 mg/ml
50,0	88	1,14 veces
25,0	100	-
12,5	5	19 veces
6,3	0	> 100 veces
3,1	0	> 100 veces
1,6	0	> 100 veces
0,8	0	> 100 veces

Resultados de la Figura 19 en forma de tabla

Figura 20

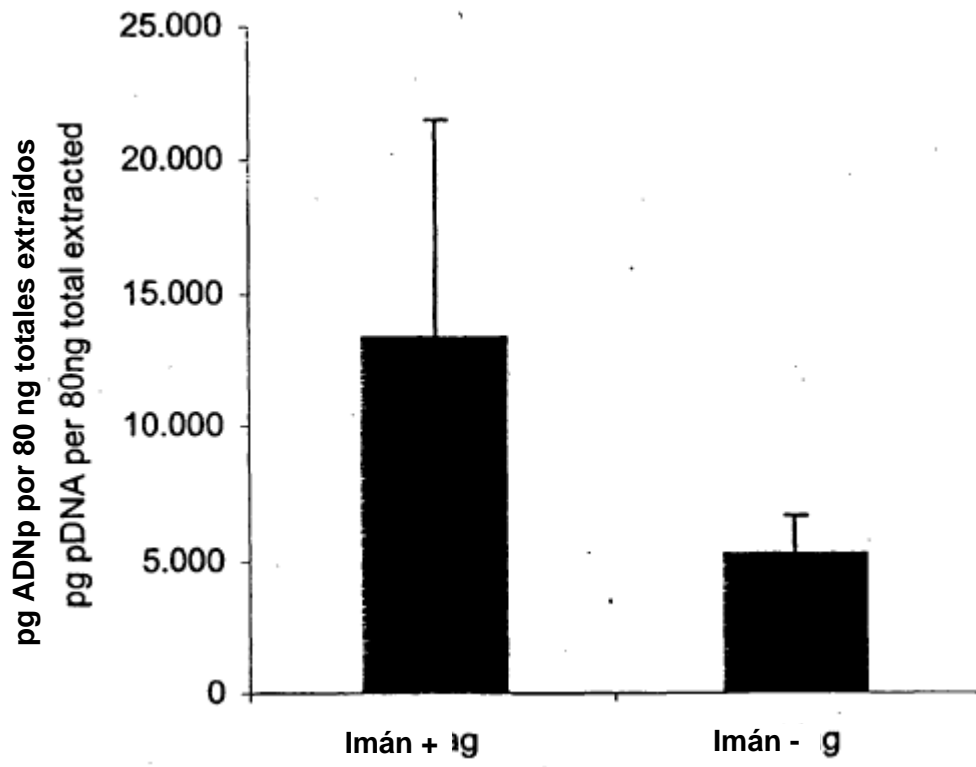


Figura 21

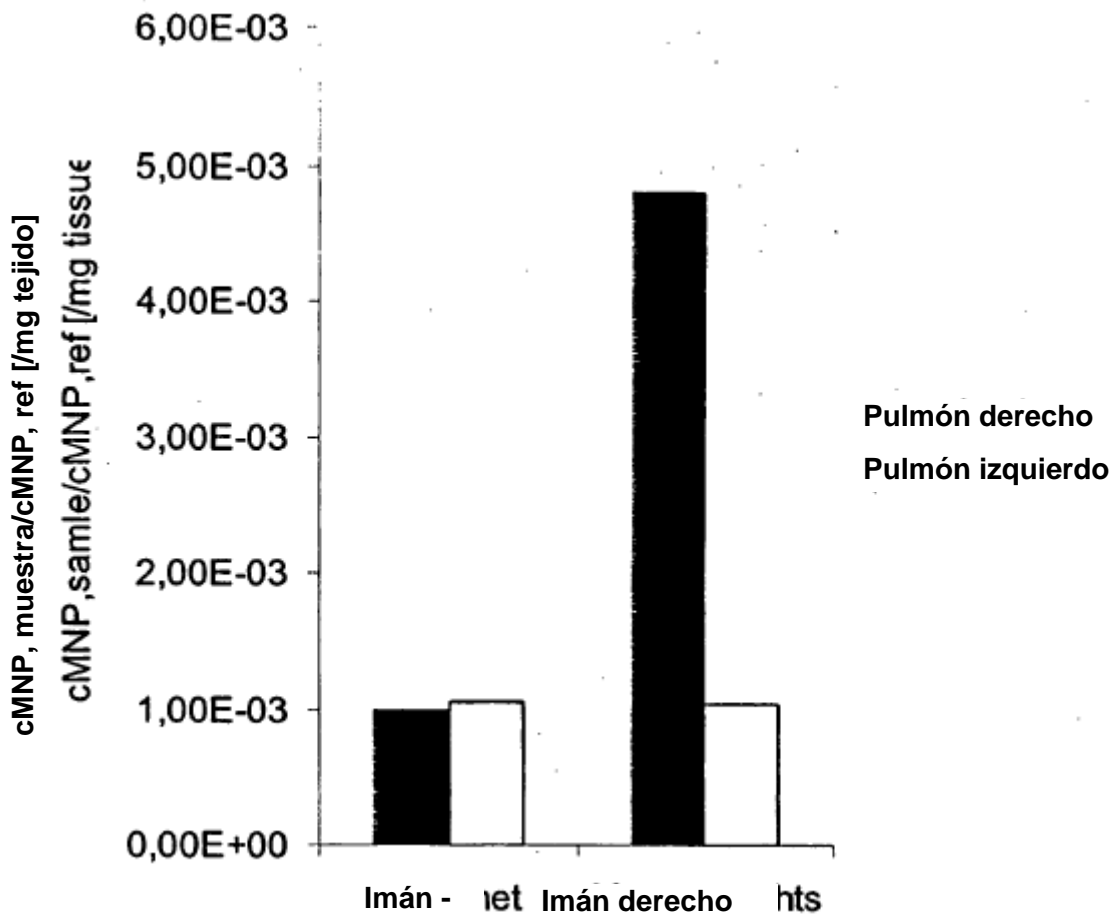


Figura 22