

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 372 141**

51 Int. Cl.:
C07H 19/073 (2006.01)
A61K 31/706 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09152764 .8**
96 Fecha de presentación: **23.06.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **2055711**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.05.2009**

54 Título: **UTILIZACIÓN DEL ÁCIDO ESCUALÉNICO PARA LA FORMULACIÓN DE UN PRINCIPIO
ACTIVO EN ESTADO DE NANOPARTÍCULAS.**

30 Prioridad:
30.06.2004 FR 0451365

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.01.2012

73 Titular/es:
**Centre National de la Recherche Scientifique
3, rue Michel Ange
75794 Paris Cedex 16, FR;
Université Paris Sud (Paris 11) y
Rocco, Flavio**

72 Inventor/es:
**Rosilio, Véronique;
Renoir, Jack-Michel;
Couvreur, Patrick;
Rocco, Flavio;
Cattel, Luigi y
Stella, Barbara**

74 Agente: **Curell Aguilá, Mireya**

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).

ES 2 372 141 T3

DESCRIPCIÓN

Utilización del ácido escualénico para la formulación de un principio activo en estado de nanopartículas.

- 5 La presente invención se refiere, según un primer aspecto, a la utilización del ácido escualénico o de uno de sus derivados hidrocarbonados por lo menos de C18, acíclicos, no lineales e insaturados, para formular un principio activo de naturaleza polar con un peso molecular superior o igual a 100 Da, en particular superior a 150 Da, más particularmente superior a 200 Da, en estado de nanopartículas, siendo dicho principio activo un nucleósido o uno de sus análogos.
- 10 Esta utilización implica en particular el acoplamiento, en particular covalente, de por lo menos una molécula de ácido escualénico o de uno de sus derivados hidrocarbonados por lo menos de C18 acíclicos, no lineales e insaturados, a una molécula de principio activo considerado.
- 15 En efecto, los inventores han demostrado que unos nucleósidos antivíricos asociados de manera covalente a un derivado escualénico podían formar unas nanopartículas. Este aspecto es el ilustrado más particularmente por los ejemplos 2, 3, 4 y 5.
- 20 A título indicativo y no limitativo de los nucleósidos antivíricos o análogos estructurales susceptibles de ser formulados según la invención, se puede citar en particular la didanosina, la zidovudina y el aciclovir, pero también la zalcitabina, el ganciclovir, el valaciclovir, la estavudina, la lamivudina, el abacavir, la emtricitabina, el amdoxovir, el dOTC o incluso el sifodovir.
- 25 La presente invención se refiere asimismo, según otro de sus aspectos, a la utilización de estos derivados y nanopartículas para la preparación de una composición farmacéutica dotada de una actividad anticancerígena o antivírica.
- 30 Se refiere además a una composición farmacéutica que comprende, a título de materia activa, por lo menos un derivado de acuerdo con la presente invención, en particular en forma de nanopartículas.
- 35 Conviene muy particularmente a la invención los derivados hidrocarbonados acíclicos, no lineales e insaturados, en particular tal como los derivados terpénicos tales como por ejemplo el escualeno y sus derivados.
- Ventajosamente, este derivado hidrocarbonado es un ácido carboxílico. En tal caso, este enlace covalente es más particularmente de naturaleza éster en el caso de los grupos 3' o 5'-OH, y amida en el caso del grupo 4-amino.
- 40 Evidentemente, los derivados según la presente invención pueden ser unos derivados que comprenden dos derivatizaciones, incluso tres derivatizaciones, pudiendo ser éstas idénticas o diferentes.
- 45 En el sentido de la invención, el término derivado de escualenoilo entiende abarcar los derivados de sustitución del radical escualenoilo en la medida en la que la presencia de este o de estos sustituyentes no tiene incidencia significativa sobre la conformación de origen del radical. En otras palabras, el radical debe conservar su aptitud para compactarse o también para provocar una disminución significativa de la tensión superficial o también de la caída rápida de la tensión superficial, cuando se pone en presencia, a partir de una cierta concentración, con un disolvente polar.
- 50 De manera inesperada, los inventores han constatado así que los derivados de acuerdo con la presente invención y que comprenden, a título de radical hidrocarbonado, un radical escualenoilo, resultaban particularmente sensibles a la polaridad de los disolventes, tal como el escualeno. Han constatado así que la puesta en presencia de estos derivados con un disolvente polar tal como el agua por ejemplo, conducía a la formación espontánea de partículas a escala del nanómetro y por lo tanto, ventajosamente compatibles con una administración intravenosa.
- 55 Las nanopartículas según la presente invención son accesibles con la ayuda de la tecnología clásica de nanoprecipitación tal como la descrita en Fessi H. *et al.*, Int. J. Pharm., 55; 1989, R1-R4.
- Más precisamente, las nanopartículas según la invención se obtienen mediante solubilización de un derivado de acuerdo con la presente invención en un disolvente orgánico tal como la acetona y/o el etanol. La adición de la mezcla, así obtenida, en una fase acuosa bajo agitación conduce instantáneamente a la formación de las nanopartículas esperadas en presencia o no de tensioactivo(s).
- 60 De manera ventajosa, el procedimiento no requiere la presencia obligatoria de tensioactivo(s) para obtener unas nanopartículas de acuerdo con la invención. Esta propiedad es particularmente apreciable en la medida en la que un gran número de tensioactivos no son compatibles con una aplicación *in vivo*.
- 65 Sin embargo, se entiende que la utilización de tensioactivos, de forma general ventajosamente desprovistos de cualquier toxicidad, se puede prever en el ámbito de la presente invención. Este tipo de tensioactivo puede por otra

parte permitir acceder a unos tamaños aún más reducidos durante la formación de las nanopartículas.

A título ilustrativo y no limitativo de este tipo de tensioactivos susceptibles de ser utilizados en la presente invención, se pueden citar en particular unos copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, unos derivados fosfolipídicos y unos derivados lipófilos del polietilenglicol. Como derivado lipófilo del polietilenglicol, se puede mencionar por ejemplo el polietilenglicol colesterol.

Como ejemplo de los copolímeros bloques polioxietileno-polioxipropileno, se pueden citar más particularmente los copolímeros tribloques polioxietileno-polioxipropileno-polioxietileno, también denominados Poloxamers[®], Pluronics[®] o Symperonics[®], y que son comercializados en particular por la compañía BASF. Emparentados con estas familias de copolímeros, se pueden utilizar asimismo las Poloxamines[®], que están constituidas por segmentos hidrófobos (a base de polioxipropileno), por segmentos hidrófilos (a base de polioxietileno) y por una parte central que se deriva del motivo etilendiamina.

La suspensión coloidal de partículas se puede conservar tal cual, incluso evaporada de manera que se concentran las nanopartículas según la invención.

De manera general, las nanopartículas así obtenidas poseen un tamaño medio en peso comprendido entre 30 y 500 nm, y particularmente entre 50 y 250 nm, en particular entre 70 y 200 nm, e incluso entre 100 y 175 nm, medido mediante difusión de la luz con la ayuda del nanosizer Coulter[®] N4MD, Coulter Electronics, Hialeah, USA.

Esta aptitud de los derivados según la invención para conducir a la formación de nanopartículas es, claramente, el resultado de un comportamiento específico de estos derivados en medio acuoso.

Los derivados de acuerdo con la presente invención pueden ser administrados asimismo por todas las vías convencionales. Sin embargo, tal como se ha precisado anteriormente, estas composiciones son particularmente interesantes en particular cuando están en forma nanoparticulada para una administración parenteral.

Otro aspecto de la invención se refiere por lo tanto a una composición farmacéutica que comprende por lo menos, a título de materia activa, un compuesto de acuerdo con la presente invención, en particular en forma de nanopartículas. Los derivados de acuerdo con la presente invención pueden ser asociados en las mismas con por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

A título de ejemplos de formulaciones farmacéuticas compatibles con las composiciones según la invención, se pueden citar en particular:

- las inyecciones o perfusiones intravenosas;
- las disoluciones salinas o de agua purificada;
- las composiciones para inhalación;
- las composiciones por vía ocular;
- las cápsulas, grageas y tabletas que incorporan a título de vehículos agua, fosfato de calcio, azúcares, tales como lactosa, dactrosa o manitol, talco, ácido esteárico, almidón, bicarbonato de sodio y/o gelatina.

Cuando los compuestos se utilizan en dispersión en una disolución acuosa, pueden ser asociados a unos excipientes de tipo agente secuestrante o quelante, antioxidante, agentes que modifican el pH y/o agentes tampones.

Las nanopartículas según la invención evidentemente son susceptibles de contener en superficie una multitud de funciones reactivas, tal como las funciones hidroxilos o aminas por ejemplo. Por lo tanto, se puede prever fijar a estas funciones cualquier tipo de moléculas, en particular mediante unos enlaces covalentes.

A título ilustrativo y no limitativo de este tipo de moléculas susceptibles de ser asociadas a las nanopartículas, se pueden citar en particular las moléculas de tipo marcador, los compuestos susceptibles de asegurar una función de cribado, así como cualquier compuesto apto para conferirles unas características farmacocinéticas particulares. En lo que se refiere a este último aspecto, se puede así prever fijar en superficie de estas nanopartículas unos derivados lipófilos del polietilenglicol, como por ejemplo el polietilenglicol colesterol o el polietilenglicol-fosfatidiletanolamina. Un revestimiento de superficie a base de dicho compuesto es en efecto ventajoso para conferir una remanencia vascular incrementada debido a una reducción significativa de la captura de las nanopartículas por los macrófagos hepáticos.

Además, es posible prever la asociación por vía no covalente de compuestos de acuerdo con la presente invención y/o nanopartículas correspondientes con unas moléculas anexas tales como las definidas anteriormente. Esta

asociación se puede derivar por ejemplo de fenómenos de adsorción debidos en particular a una afinidad entre los compuestos según la invención y estas otras moléculas.

Además de los compuestos citados, las composiciones farmacéuticas según la invención pueden contener unos agentes de tipo conservantes, unos agentes humectantes, unos agentes solubilizantes, unos agentes de coloración, y los perfumes.

Por razones evidentes, las cantidades en derivados según la invención susceptibles de ser utilizados en particular con fines anticancerígenos son susceptibles de variar significativamente según el modo de utilización y la vía considerada para su administración.

Por ejemplo, para un tratamiento por vía sistémica, destinado a un paciente de tipo adulto, se puede prever administrar un derivado de acuerdo con la presente invención a una dosis de aproximadamente 0,1 a 150 mg/kg de peso corporal y por día, y más particularmente de 1 a 40 mg/kg por día.

Por el contrario, para una administración tópica, se puede prever formular por lo menos un derivado de acuerdo con la presente invención a razón de 0,1 a 40% en peso, incluso más, con relación al peso total de la formulación farmacéutica considerada.

Es posible asimismo coadministrar por lo menos un derivado de acuerdo con la presente invención con por lo menos otra materia activa susceptible de ser asimismo beneficiosa frente a la patología considerada.

A título representativo de estas materias activas, susceptibles de ser combinadas con los derivados de acuerdo con la presente invención, se pueden citar en particular otras moléculas o macromoléculas anticancerígenas o citostáticas (por ejemplo sales de platino, antraciclinas, venenos del huso mitótico, inhibidores de topoisomerasas, de quinasas o de metaloproteasas), unos agentes antiinflamatorios de tipo corticoide (por ejemplo dexametasona) o no corticoide o también unas moléculas con actividad inmunoadyuvante (por ejemplo anticuerpos con actividad anticancerígena). Se puede prever la asociación con la hipertermia utilizada en algunas quimioterapias. Los derivados de acuerdo con la presente invención pueden ser combinados asimismo con las terapias quirúrgicas y/o con las radiaciones para el tratamiento del cáncer.

Ejemplo 1: Preparación de la 4-(M)-escualenoilgemcitabina (SQgem) (No forma parte de la invención)

a) Síntesis del ácido escualénico (SQCOOH)

A 11 ml de agua destilada se añaden 1,16 ml de ácido sulfúrico; a continuación, se añaden 0,615 g (2,06 mmoles) de $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ suavemente con el fin de obtener el ácido crómico. Se diluyen 0,794 g (2,06 mmol) de aldehído escualénico (SQCHO) (Ceruti M. *et al.*, J. Chem. Soc., Perkin Trans, 1; 2002, 1477-1486) en 16 ml de éter dietílico bajo agitación magnética, y se enfría el matraz después hasta 0°C. Después, a la disolución de SQCHO se añade el ácido crómico gota a gota. La reacción se mantiene bajo agitación magnética a 0°C durante dos horas. El producto en bruto se purifica después mediante lavado de la fase orgánica con agua y después mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con éter de petróleo/éter 95:5 como eluyente. Rendimiento: 35% (0,286 g, 0,714 mmoles).

RMN ^1H (CD_3COCH_3 99,5% 300 MHz) δ : 5,11 (5H, m, CH vinílicos), 2,38 (2H, t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$), 2,26 (2H, t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$), 2,13-1,86. (16H, m, CH_2 alílicos), 1,65-1,59 (15H, m, CH_3 alílicos), 1,26 (3H, s, CH_3 alílicos). CIMS (isobutano) m/z 401(100).

EIMS m/z 400 (5), 357 (3), 331 (5), 289 (3), 208 (6), 136 (3), 81 (100).

b) Síntesis de la 4-(N)-escualenoilgemcitabina

En un matraz de tres bocas provisto de un fluxómetro, se añaden 0,209 g (0,522 mmoles) de SQCOOH obtenidos en a) disueltos en 1 ml de tetrahidrofurano (THF) anhidro y a continuación 0,053 g (0,522 mmoles) de trietilamina (TEA) disueltos en 0,5 ml de THF anhidro bajo agitación magnética y con un flujo de argón. El matraz se enfría después hasta -15°C. A la mezcla de reacción, se añaden gota a gota 0,057 g (0,522 mmoles) de etilcloroformiato, disueltos en 2,15 ml de THF anhidro. Después de 20 minutos a -15°C, se añaden 0,137 g (0,522 mmoles) de gemcitabina disueltos en 2,72 ml de dimetilformamida (DMF) y se sube la temperatura hasta +5°C y por último hasta temperatura ambiente. La reacción se vigila mediante cromatografía sobre capa delgada (diclorometano/acetona 50:50) y se guarda bajo agitación magnética durante varios días hasta la formación de la amida. El producto en bruto se purifica a continuación mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con una mezcla de diclorometano/acetona 95:5 como eluyente. Rendimiento: 55% (0,185 g, 0,287 mmoles).

RMN ^1H (piridina- d_5 99,5% 300 MHz) δ : 12,05 (1H, s, NHCO), 8,77 (1H, d, CH-6), 7,74 (1H, d, CH-5), 6,99 (1H, t, CH-1'), 5,30-5,02 (1H, m, CH-3' y 5H, m, CH vinílicos), 4,47-4,31 (3H, m, CH-4' y CH_2 -5'), 2,81 (2H, t, NHCOCH_2),

2,53 (2H, t, $\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2$), 2,18-2,00 (16H, m, CH_2 alílicos), 1,68-1,55 (18H, m, CH_3 alílicos). CIMS (isobutano) m/z 646 (100).

EIMS m/z 645 (10), 577 (8), 523 (7), 509 (18), 494 (10), 454 (15), 429 (24), 372(100).

c) Preparación de las nanopartículas constituidas por 4-(N)-escualenoilgemcitabina

Las partículas constituidas por SQgem se obtienen según la técnica de nanoprecipitación descrita en Fessi H. *et al.*, Int. J. Pharm., 55; 1989, R1-R4. Una muestra de una disolución a 10 mg/ml de SQgem en etanol se extrae y se añade a acetona según la concentración deseada y de tal manera que se obtenga un total de 2 ml de fase orgánica. Esta disolución de SQgem en la mezcla etanol/acetona se añade después a 4 ml de agua MilliQ® bajo agitación magnética. Las partículas se forman instantáneamente. Después de la evaporación al vacío de los disolventes orgánicos, se obtiene una suspensión de partículas coloidales estables de SQgem. La suspensión se debe conservar a +4°C.

Ejemplo 5-2: Preparación de las nanopartículas constituidas por 4-(N)-escualenoilcitarabina (SQara-C)

La 4-(N)-escualenoilcitarabina se sintetiza a partir del ácido escualénico mediante la reacción con la citarabina, según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 para la 4-(N)-escualenoilgemcitabina. Las partículas constituidas por SQara-C se obtienen según la técnica de la nanoprecipitación, tal como se ha descrito para las partículas de SQgem, y su diámetro hidrodinámico medio es de $110,4 \pm 34,1$ nm para una concentración en SQara-C en la suspensión final de 1 mg/ml (índice de polidispersidad: 0,168)

Ejemplo 3: Síntesis de las nanopartículas de la 5'-escualenoil-didanosina; (2S,5R)-((4,8,13,17,21-Pentametil-docosa-4,8,12,16,20-pentanoato de 5-(6-oxo-1,6-dihidro-purin-9-il)-tetrahydro-furan-2-il-metilo

A una disolución de 31 mg de ácido (4,8,13,17,21-pentametil-docosa-4,8,12,16,20-pentanoico (SqCO_2H 0,15 mmol) en la dimetilformamida anhidra (1,2 ml) se añaden 28 mg de N-hidroxibenzotriazol (0,18 mmol), 36 mg de didanosina (ddl, 0,15 mmol), 70 mg de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluoroborato (0,18 mol) y por último 62 mg de diisopropiletilamina (0,5 mmol). La mezcla se agita 84 h a 20°C bajo atmósfera de nitrógeno, y después se concentra a presión reducida (0,05 Torr). El residuo se recoge en 5 ml de una disolución acuosa saturada con bicarbonato de sodio, y se extrae con acetato de etilo (3 X 10 ml). La fase orgánica se lava mediante una disolución acuosa de NaCl, se seca sobre MgSO_4 , y se concentra al vacío. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 92/8) para dar 37 mg de 5'-escualenoildidanosina (Rdto. 58%) en forma de un sólido amorfo incoloro.

IR (cm⁻¹) 3550-2700, 2921, 2856, 1734, 1691, 1590, 1548, 1449, 1380, 1261.

¹H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ : 13,0 (s ancho, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 6,38 (t, J = 4,2 Hz, 1H), 5,17-5,00 (m, 5H), 4,40-4,20 (m, 3H), 2,60-1,90 (m, 24 H), 1,67 (s, 3H), 1,60 (s ancho, 15 H).

¹³C RMN (50MHz, CDCl_3) δ : 173,27 (CO₂), 159,20 (CO), 148,34 (C), 144,3 (CH) 138,60 (CH), 135,23 (C), 135,03 (C), 135,00 (C), 133,09 (C), 131,31 (C), 125,56 (CH), 125,38 (C), 125,54 (CH), 124,53 (CH), 124,40 (2 CH), 85,94 (CH), 79,60 (CH), 65,07 (CH₂), 39,86 (CH₂), 39,83 (CH₂), 39,68 (CH₂), 33,12 (CH₂), 33,01 (CH₂), 28,39 (CH₂), 28,38 (CH₂), 29,9 (CH₂), 26,83 (CH₂), 26,79 (CH₂), 26,28 (CH₂), 25,77 (CH₃), 17,77 (CH₃), 16,51 (2 CH₃), 16,10 (CH₃), 16,00 (CH₃).

Se puede obtener el mismo compuesto con un rendimiento de 10% utilizando EDCI como agente de acoplamiento mientras que la condensación entre el cloruro del ácido escualoilo y el ddl lo proporciona con un rendimiento de 15%.

El tamaño de las partículas se evalúa según el protocolo descrito en el ejemplo 2. El diámetro hidrodinámico medio es de 152 nm, medido con una desviación estándar de 34,4 nm y un índice de polidispersidad de 0,1.

Ejemplo 4: Síntesis de las nanopartículas de la 5'-escualenoil-zidovudina; (2S,3S,5R)-4,8,13,17,21-Pentametil-docosa-4,8,12,16,20-pentanoato de 3-azido-5-(5-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-tetrahydro-furan-2-il-metilo

A una disolución de 50 mg de ácido (4,8,13,17,21-pentametil-docosa-4,8,12,16,20-pentanoico (SqCO_2H , 0,15 mmol) en dimetilformamida anhidra (2 ml) se añaden 45 mg de N-hidroxibenzotriazol (0,29 mmol), 79 mg de zidovudina (AZT, 0,24 mmol), 113 mg de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluoroborato (0,29 mmol) y por último 102 mg de diisopropiletilamina (0,5 mmol). La mezcla se agita 90 h a 20°C bajo atmósfera de nitrógeno, y se concentra a continuación a presión reducida (0,05 Torr). El residuo se recoge en 10 ml de una disolución acuosa saturada con bicarbonato de sodio, y se extrae con acetato de etilo (3 X 15 ml). La fase orgánica se lava mediante una disolución acuosa de NaCl, se seca sobre MgSO_4 , y se concentra al vacío. El residuo se cromatografía sobre

gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH: 97/3) para dar 52 mg de 5'-escualenoil-zidovudina (Rdto. 43%) en forma de un sólido amorfo incoloro.

IR (cm⁻¹) 3158, 2920, 2854, 2105, 1741, 1690, 1449, 1381, 1270.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ: 8,2 (s ancho, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,12 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 5,17-5,00 (m, 5H), 4,40 (dd, J = 12,2 Hz, 4,6 Hz, 1H), 4,30 (dd, 12,2 Hz, 3,8 Hz, 1H), 4,10-4,05 (m, 1H), 2,55-2,20 (m, 5 H), 2,10-1,90 (m, 18 H), 1,94 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,60 (s ancho, 15 H).

¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) δ: 172,87 (CO₂), 163,57 (CO), 150,12 (CO), 135,31 (C), 135,27 (CH), 135,04 (C), 134,91 (C), 132,86 (C), 131,35 (C), 125,79 (CH), 124,67 (CH), 124,56 (CH), 124,40 (CH), 124,37 (CH), 111,43 (C), 85,64 (CH), 82,00 (CH₂), 63,36 (CH₂), 60,81 (CH), 39,88 (CH₂), 39,85 (CH₂), 39,68 (CH₂), 37,75 (CH₂), 34,62 (CH₂), 33,18 (CH₂), 29,81 (CH₂), 28,41 (CH₂), 28,39 (CH₂), 26,91 (CH₂), 26,82 (CH₂), 26,81 (CH₂), 25,80 (CH₃), 17,79 (CH₃), 16,17 (2 CH₃), 16,16 (CH₃), 16,12 (CH₃), 16,05 (CH₃), 12,73 (CH₃).

El tamaño de las partículas se evalúa según el protocolo descrito en el ejemplo 2. El diámetro hidrodinámico medio es de 150-170 nm.

Ejemplo 58: Preparación de las nanopartículas constituidas por 4-(N)-escualenoilaciclovir (SQACV)

El 4-(N)-escualenoilaciclovir se sintetiza a partir del ácido escualénico mediante la reacción con el aciclovir. Según el procedimiento utilizado, es posible obtener entre la cadena escualénica y el aciclovir o bien un enlace éster, o bien una amídica. Las partículas constituidas por SQACV se obtienen según la técnica de la nanoprecipitación, tal como se ha descrito para las partículas de SQgem, y su diámetro hidrodinámico medio es de 217,5 + 37,9 nm para una concentración en SQACV en la suspensión final de 1 mg/ml (índice de polidispersidad: 0,038).

REIVINDICACIONES

- 5 1. Utilización del ácido escualénico o de un derivado hidrocarbonado por lo menos de C18, acíclico, no lineal e insaturado del radical escualenoilo apropiado para compactarse cuando se pone en presencia de un disolvente polar para formular por lo menos un principio activo de naturaleza polar y de peso molecular superior a 100 Da en estado de nanopartículas, siendo dicho principio un nucleósido o uno de sus análogos.
2. Utilización según la reivindicación 1, caracterizada porque el peso molecular es superior a 150 Da.
- 10 3. Utilización según una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizada porque el peso molecular es superior a 200 Da.
4. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que por lo menos una molécula de dicho ácido escualénico o de dicho derivado se acopla de manera covalente a una molécula de dicho principio activo.
- 15 5. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque dicha molécula de principio activo unida de manera covalente a por lo menos una molécula de ácido escualénico o de dicho derivado se formula en estado de nanopartículas.
- 20 6. Utilización según la reivindicación anterior, en la que dichas nanopartículas presentan un tamaño medio comprendido entre 30 y 500 nm, en particular entre 50 y 250 nm, especialmente entre 100 y 175 nm.
7. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque dicho principio activo es un derivado de la 2',2'-difluoro-2'-desoxicitidina.
- 25 8. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque dicho principio activo se selecciona de entre la citarabina, la didanosina, la zidovudina, el aciclovir, la zalcitabina, el ganciclovir, el valaciclovir, la estavudina, la lamivudina, el abacavir, la emtricitabina, el amdoxovir, la 2'-desoxi-3'-oxa-4'-tiocitidina (dOTC) y el sidofovir.
- 30 9. Utilización según la reivindicación 8, caracterizada porque dicho principio activo es la citarabina.
10. Utilización según la reivindicación 8, caracterizada porque dicho principio activo es la didanosina.
11. Utilización según la reivindicación 8, caracterizada porque dicho principio activo es la zidovudina.
- 35 12. Utilización según la reivindicación 8, caracterizada porque dicho principio activo es el aciclovir.
13. Nanopartículas constituidas por lo menos por una molécula de ácido escualénico o un derivado hidrocarbonado por lo menos de C18, acíclico, no lineal e insaturado del radical escualenoilo apropiado para compactarse cuando se pone en presencia de un disolvente polar acoplado de manera covalente a una molécula de un principio activo de naturaleza polar y de peso molecular superior a 100 Da, siendo dicho principio un nucleósido o uno de sus análogos.
- 40 14. Nanopartículas según la reivindicación 13, que son tales como las definidas en las reivindicaciones 5 a 12.
- 45 15. Nanopartículas de 4-(N)-escualenoil-citazabina.
16. Nanopartículas de 5'-escualenoil-didanosina.
17. Nanopartículas de 5'-escualenoil-zidovudina.
- 50 18. Nanopartículas de 4-(N)-escualenoil-aciclovir.
19. Composición farmacéutica que comprende a título de materia activa por lo menos unas nanopartículas según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 18.