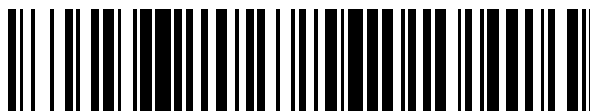


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 641 209**

51 Int. Cl.:

C08F 2/22 (2006.01)

C08F 283/06 (2006.01)

A61K 51/12 (2006.01)

B82Y 5/00 (2011.01)

C08F 222/32 (2006.01)

A61K 9/51 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.05.2014** **PCT/EP2014/061144**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.12.2014** **WO14191502**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.05.2014** **E 14726993 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.07.2017** **EP 3004183**

54 Título: **Procedimiento para preparar nanopartículas furtivas**

30 Prioridad:

28.05.2013 EP 13169557

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.11.2017

73 Titular/es:

SINTEF TTO AS (100.0%)
Postboks 4764 Sluppen
7465 Trondheim, NO

72 Inventor/es:

SCHMID, RUTH;
STENSTAD, PER;
MØRCH, YRR y
JOHNSEN, HEIDI

74 Agente/Representante:

SALVA FERRER, Joan

ES 2 641 209 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

Procedimiento para preparar nanopartículas furtivas

- 5 **[0001]** Esta invención se refiere a un procedimiento para preparar nanopartículas. En particular, se refiere a un procedimiento para preparar nanopartículas furtivas de direccionamiento. La invención también se refiere a las propias nanopartículas, a composiciones farmacéuticas que comprenden las nanopartículas y a su uso en el suministro de fármacos e imagenología molecular.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- [0002]** El uso de nanotecnología en medicina ofrece muchas posibilidades excitantes con potencial en una serie de aplicaciones médicas previstas. En particular, se espera que la nanomedicina conduzca a grandes mejoras en el tratamiento de enfermedades complejas. Dos campos en los que el uso de nanopartículas ha empezado a demostrar
15 un valor particular son el suministro de fármacos y la imagenología molecular.

- [0003]** Las nanopartículas para el suministro de agentes terapéuticos tienen el potencial de salvar muchos retos asociados con los procedimientos de suministro tradicionales, que incluyen la falta de observancia del paciente a la terapia prescrita, efectos secundarios adversos y pobre eficacia clínica debido a la falta de suministro dirigido. Las importantes ventajas tecnológicas de las nanopartículas para el suministro de fármacos incluye la capacidad para suministrar fármacos insolubles en agua e inestables, la incorporación de agentes terapéuticos tanto hidrófobos como hidrófilos y la capacidad para usar diferentes rutas de administración. Los sistemas de suministro de nanopartículas también pueden facilitar el suministro de fármacos dirigidos y las aplicaciones de liberación controlada, mejorando la biodisponibilidad del fármaco en el sitio de acción, reduciendo la frecuencia de la dosis y el tamaño de la dosificación
20 global, minimizando de esta forma los efectos secundarios. Como resultado de estas potenciales ventajas, se ha investigado una variedad de sistemas de nanopartículas para usar como vehículos de suministro de fármacos. Estos incluyen micelas poliméricas, polímeros, liposomas, lipoproteínas de baja densidad, nanopartículas lipídicas sólidas, dendrímeros, complejos de fármaco hidrófilo-polímero y nanopartículas cerámicas.

- [0004]** Los agentes de imagenología basados en nanopartículas pueden tener un mayor tiempo en la circulación y solubilidad en agua alterada evitando de esta forma la eliminación rápida. Muchos de los sistemas en partículas de imagenología usados hasta la fecha se diseñan exclusivamente para la imagenología de acumulación de sangre y sistema linfático. El uso de sistemas de imagenología de direccionamiento tiene el potencial de aumentar la acumulación en el sitio de acción, conduciendo a mayor sensibilidad y por lo tanto permitiendo la imagenología
30 molecular fuera de la acumulación de sangre y sistema linfático. Se prevé que las nanopartículas dirigidas que contienen tanto agentes terapéuticos como de imagenología, podrían permitir el uso de un solo vehículo para el diagnóstico, tratamiento y control de seguimiento de una enfermedad.

- [0005]** Las nanopartículas poliméricas han recibido una gran atención en el campo de la medicina, en particular las que comprenden polímeros biodegradables tales como poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico) y poli(cianoacrilato de alquilo), sin embargo, las desarrolladas hasta la fecha tienen eficacia limitada debido a las altas velocidades de eliminación y su tendencia a distribuirse por todo el cuerpo, incluyendo en el tejido sano. Por lo tanto, el suministro controlado de un agente activo usando nanopartículas sigue siendo un reto y es necesario el desarrollo de composiciones biocompatibles capaces de suministro extenso de agentes activos que proporcionen tiempo en la
40 circulación prolongado y mayor estabilidad comparado con la administración del agente activo solo.

- [0006]** Se han investigado las nanopartículas que circulan mucho tiempo, es decir, aquellas con estabilidad potenciada en el sistema circulatorio en relación con esto, y de alguna forma abordan estos problemas. Estos tipos de nanopartículas tienen una cubierta hidrófila alrededor de las nanopartículas, conocida como corona furtiva que típicamente es proporcionada por un polímero hidrófilo y conduce a un aumento en la semivida en la circulación de la sangre de la nanopartícula, aumentando mucho los tiempos de circulación. La cubierta hidrófila imita el agua y actúa como una capa inmunoprotectora, haciendo a las nanopartículas relativamente "invisibles" al sistema inmunitario, permitiendo que eviten la absorción por células fagocíticas. Las nanopartículas estructuradas furtivas son bien conocidas y se han preparado con una variedad de núcleos en las nanopartículas y con una variedad de cubiertas
50 poliméricas, como se describe en Nicolas and Couvreur en *Rev. Nanomed. Nanobiotechnol.*, 2009, 1, 111-127, Storm et al., *Adv Drug Deliv Rev* 1995, 17: 31-48 y Stolnik, Illum & Davis, *Adv Drug Deliv Rev* 1995, 16: 195-214. Su uso en la encapsulación de agentes terapéuticos también se ha descrito, por ejemplo, en el documento US 2002/0034474.

Un ejemplo disponible en el mercado es Doxil®, que comprende liposomas pegilados que contienen doxorubicina.

- [0007]** Sin embargo, sigue existiendo la necesidad de combinar estos tiempos en la circulación prolongados con el suministro dirigido, de modo que se minimice la acumulación en tejidos sanos, reduciendo así los efectos secundarios adversos. Sin embargo, la incorporación de restos de direccionamiento sobre la superficie de las nanopartículas furtivas no es un hecho sencillo, ya que la presencia de estos grupos adicionales tiene el potencial de alterar la estructura furtiva. Como resultado, los métodos conocidos para preparar nanopartículas furtivas no se adaptan fácilmente a la producción satisfactoria de nanopartículas furtivas de direccionamiento.
- 10 **[0008]** Se conocen muchos procedimientos para preparar nanopartículas, tales como la polimerización en emulsión y nanoprecipitación. La polimerización en emulsión aniónica se describe, por ejemplo, en el documento US 2008/0138418.
- 15 **[0009]** Se conocen procedimientos en miniemulsión para la producción de nanopartículas con tamaños medios típicamente en el intervalo de 1-1000 nm, lo más típicamente 50-500 nm como describe, p. ej., Landfester en *Macromol. Rapid Comm.* 2001, 22, 896-936 y Landfester et al en *Macromolecules* 1999, 32, 5222-5228. El procedimiento fue descrito por primera vez en 1972 por Ugelstad y Vanderhoff. La técnica de la miniemulsión para la preparación de nanopartículas poliméricas es una tecnología mediante la cual se prepara una dispersión, convirtiendo una nanoemulsión estable de una fase dispersa en una fase continua en una dispersión de nanopartículas por reacciones de polimerización. La tecnología implica la mezcla de diferentes componentes en la fase dispersa antes de que tenga lugar la emulsión con la fase continua, dando como resultado la producción de una emulsión en la que cada gotita tiene una composición idéntica de agente activo y de monómeros. Se pueden aplicar todos los tipos de reacciones de polimerización en estos nanorreactores de gotitas. En el caso de la presente invención, las miniemulsiones de aceite en agua y la polimerización aniónica en la interfase de las gotitas, habitualmente iniciada por adición de un iniciador a la fase continua, son las realizaciones preferidas. Las partículas formadas típicamente son idénticas o casi idénticas a las gotitas a partir de las cuales se preparan, en términos de tamaño y de distribución de tamaños, dando como resultado una alta reproducibilidad del procedimiento.
- 20 **[0010]** Las miniemulsiones normalmente son estabilizadas por un tensioactivo y un coestabilizante, este último a menudo denominado "hidrófobo". El coestabilizante contribuye a la estabilización osmótica de la emulsión aumentando la presión osmótica, que contrarresta la capilaridad o la presión Kelvin debida a la tensión superficial de las gotitas y reduce el envejecimiento de Ostwald minimizando la difusión del monómero de las gotitas pequeñas a gotitas grandes.
- 30 **[0011]** En emulsiones convencionales, los polímeros se forman directamente a partir de la solución que contiene los monómeros, mientras que en un procedimiento de miniemulsión, primero se ponen en contacto dos fases líquidas y posteriormente se forma una emulsión. Otra diferencia es que los procedimientos de polimerización en emulsión convencionales dan como resultado suspensiones que contienen solo aproximadamente 1% de nanopartículas, mientras que el procedimiento en miniemulsión permite un contenido de sólidos de nanopartículas de 15-25% o más, lo cual es importante en términos de aumento de escala y costes de producción. Los procedimientos en emulsión convencionales dan como resultado nanoesferas que son sistemas de matrices donde el fármaco está disperso física y uniformemente en el polímero, mientras que los procedimientos en miniemulsión combinados con reacciones de polimerización en interfase dan como resultado nanocápsulas, que son sistemas vesiculares en los que el fármaco está solubilizado en un núcleo líquido, rodeado de una capa de polímero fina. Por lo tanto, debe apreciarse que los procedimientos en emulsiones convencionales y en miniemulsión son bastante diferentes y que los productos producidos por los mismos son estructuralmente diferentes.
- 40 **[0012]** En los documentos US 2008/182776 y US 2010/015165 se describen procedimientos de polimerización en miniemulsión para la preparación de nanopartículas de poli(cianoacrilato de alquilo). Los iniciadores de la polimerización usados son tensioactivos (plurónicos) y aminas primarias o secundarias, respectivamente, aunque, en general, se puede usar cualquier compuesto nucleófilo que contenga, por ejemplo, grupos hidroxilo o amino. Los ejemplos de iniciadores incluyen hidróxido sódico, aminoácidos (p. ej. glicina) y polietilenglicoles. La iniciación también puede tener lugar por alteración del pH como se describe, por ejemplo, en el documento US 2009/0297613.
- 50 **[0013]** La mayoría de los procedimientos conocidos para la preparación de nanopartículas furtivas de direccionamiento y el único procedimiento conocido para la preparación de nanopartículas furtivas de direccionamiento de poli(cianoacrilatos de alquilo) implican varias etapas consecutivas: encapsulación del agente activo junto con la introducción de la capa furtiva, seguido de la introducción de los restos de direccionamiento que normalmente es

mediante etapas de activación y acoplamiento. Alternativamente, el resto de direccionamiento se puede añadir al componente con el que se formará la capa furtiva por separado antes de la formación de la nanopartícula. Véase, por ejemplo, el documento US 2010/0104645. Se requiere el control preciso de la estructura y composición del biomaterial, además de completar la caracterización de los productos de cada etapa en la síntesis con el fin de cumplir las regulaciones necesarias que rigen la aceptación clínica. Como resultado, estos métodos de preparación convencionales son muy costosos y requieren tiempo. KIRAN R. CHAUDHARI ET AL en "Targeting Efficiency and Biodistribution of Zoledronate Conjugated Docetaxel Loaded Pegylated PBCA Nanoparticles for Bone Metastasis", ADVANCED FUNCTIONAL MATERIALS, vol. 22, no. 19, 12 June 2012 (2012-06-12), páginas 4101-4114, describe nanopartículas basadas en poli(cianoacrilato de butilo) cargadas con docetaxel (PBCA-NP) en las que se usa ácido zoledrónico (ZOL) como un ligando para dirigirse a la metástasis de hueso por la polimerización mediante un procedimiento en emulsión modificado por la polimerización de la alimentación de monómero de micelas. Por lo tanto, es conveniente, y así un objeto de la presente invención, desarrollar un nuevo procedimiento más eficaz para la preparación de nanopartículas furtivas de direccionamiento que sean capaces de suministrar un agente terapéutico a un objetivo deseado sin comprometer los tiempos en la circulación más largos asociados con la estructura furtiva. En particular, sería conveniente un procedimiento que implique menos etapas. Finalmente, sería conveniente si el procedimiento fuera adecuado para aplicaciones comerciales.

[0014] Los autores de la presente invención han encontrado sorprendentemente que esto se puede lograr usando un procedimiento en miniemulsión en combinación con una clase particular de derivados de polialquilenglicoles. Específicamente, han desarrollado un procedimiento en el que se usa al menos un polialquilenglicol unido covalentemente a un resto de direccionamiento, preferiblemente en combinación con un polialquilenglicol no unido a un resto de direccionamiento, permitiendo de esta forma la introducción simultánea de un grupo de direccionamiento y la formación de una corona furtiva. Inesperadamente, esto era posible en una sola etapa de polimerización, reduciendo así notablemente los costes de caracterización y producción, idealmente sin comprometer las propiedades de circulación larga de la nanopartícula.

Resumen de la invención

[0015] Por lo tanto, visto desde un aspecto, la invención proporciona un procedimiento para preparar nanopartículas de direccionamiento de un homopolímero o copolímero de poli(cianoacrilato de alquilo), en el que dicho procedimiento comprende, en una sola etapa, la polimerización aniónica de una miniemulsión de aceite en agua, en donde dicha miniemulsión comprende

- (i) monómeros polimerizables que comprenden al menos un monómero de cianoacrilato de alquilo;
- (ii) al menos dos polialquilenglicoles seleccionados del grupo que consiste en polietilenglicoles (PEG) y polipropilenglicoles (PPG) o mezclas de los mismos, en donde al menos uno de dichos polialquilenglicoles está unido covalentemente a un resto de direccionamiento; y
- (iii) opcionalmente uno o más agentes activos.

[0016] Visto desde un aspecto alternativo, la invención proporciona un procedimiento para preparar nanopartículas de direccionamiento de un homopolímero o copolímero de poli(cianoacrilato de alquilo), en el que dicho procedimiento comprende añadir al menos dos polialquilenglicoles seleccionados del grupo que consiste en polietilenglicoles (PEG) y polipropilenglicoles (PPG) o mezclas de los mismos, a una miniemulsión de aceite en agua, en donde dicha miniemulsión comprende

- (i) monómeros polimerizables que comprenden al menos un monómero de cianoacrilato de alquilo; y
- (ii) opcionalmente uno o más agentes activos;

y polimerizar la mezcla resultante por polimerización aniónica.

[0017] Visto desde otro aspecto, la invención proporciona nanopartículas de direccionamiento de un homopolímero o copolímero de poli(cianoacrilato de alquilo), producidas por el procedimiento descrito en lo que antecede.

[0018] Visto desde otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden nanopartículas de direccionamiento descritas en lo que antecede.

[0019] Visto desde otro aspecto, la invención proporciona el uso de las nanopartículas de direccionamiento descritas

en lo que antecede, en medicina.

Descripción detallada de la invención

- 5 **[0020]** La presente invención describe un procedimiento para preparar nanopartículas de direccionamiento de un homopolímero o copolímero de poli(cianoacrilato de alquilo), en el que dicho procedimiento comprende, en una sola etapa, la formación de dichas nanopartículas por polimerización aniónica de una miniemulsión de aceite en agua.

Miniemulsión

10

- [0021]** Como se usa en la presente memoria, el término “miniemulsión” significa un tipo específico de emulsión que comprende gotitas estables con tamaños medios típicos en el intervalo de 50 a 500 nm. En el tamaño de partículas influye una serie de factores, que incluyen la cantidad de tensioactivo presente, la viscosidad del sistema en conjunto y la velocidad de cizalladura usada para producir las gotitas. Las curvas de la distribución de tamaños de partículas típicas (medidas usando, por ejemplo, dispersión de luz dinámica) para miniemulsiones son de forma gaussiana y son
15 relativamente estrechas. Las miniemulsiones de la presente invención tienen preferiblemente un índice de polidispersidad (PDI) de 0,3 o menos, más preferiblemente 0,2 o menos, tal como aproximadamente 0,1.

- [0022]** Las miniemulsiones idealmente están estabilizadas por la presencia de un tensioactivo y un coestabilizante, este último a menudo denominado “hidrófobo”. El coestabilizante contribuye a la estabilización osmótica de la emulsión aumentando la presión osmótica, que contrarresta la presión capilar o Kelvin debido a la tensión superficial de las gotitas y reduce el envejecimiento de Ostwald. El envejecimiento de Ostwald se refiere a un procedimiento por el cual las moléculas difunden de gotitas pequeñas a más grandes a través de la fase continua. Este procedimiento altera la estructura de la emulsión. Las miniemulsiones pueden ser directas (aceite en agua) o inversas (agua en aceite),
25 aunque para los fines de la presente invención, el término “miniemulsión” se puede considerar que se refiere solo a las miniemulsiones directas. Por lo tanto, en las miniemulsiones de la invención, el agua forma la fase continua. La fase de aceite típicamente contiene los monómeros usados en la polimerización aniónica, el coestabilizante y el agente activo, si está presente.

- 30 **[0023]** Como se ha descrito antes, las miniemulsiones y la polimerización en miniemulsión para la preparación de nanopartículas, se conocen en la materia.

- [0024]** La miniemulsión se puede preparar por cualquier método conocido en la técnica, tal como el descrito en el documento US 2009/0297613. Los procedimientos típicamente implican formar las fases de aceite y agua, la mezcla de estas y someter la mezcla a fuerzas de cizalladura altas, p. ej., ultrasonidos u homogeneización, para formar una emulsión estable de gotitas de aceite que contienen el monómero con un estabilizante/tensioactivo en la superficie, y posteriormente añadir un iniciador hidrófilo. Después se produce la polimerización de las gotitas de monómero por inicio en la interfase de las gotitas para formar partículas poliméricas que tienen el mismo tamaño que las gotitas antes de la polimerización. El iniciador hidrófilo está unido a la superficie de las partículas. Debería ser evidente para los expertos en la materia que los procedimientos de polimerización en miniemulsión descritos en el contexto de la presente invención son bastante distintos de los procedimientos de polimerización en emulsión por los que las nanopartículas poliméricas se forman directamente a partir una solución de los monómeros en un disolvente y de los procedimientos en emulsión que usan polímeros previamente hechos por los que las nanopartículas poliméricas se forman por autoensamblaje de estos polímeros previamente hechos.
40

45

- [0025]** Las miniemulsiones de la presente invención comprenden al menos dos componentes: monómeros polimerizables que comprenden al menos un monómero de cianoacrilato de alquilo; y al menos dos polialquilenglicoles seleccionados de polietilenglicoles (PEG) y polipropilenglicoles (PPG), o mezclas de los mismos, en donde al menos uno de dichos polialquilenglicoles está covalentemente unido a un resto de direccionamiento. Las miniemulsiones también pueden comprender opcionalmente uno o más agentes activos. En una realización de la invención, al menos uno de dichos polialquilenglicoles inicia la polimerización aniónica de los monómeros polimerizables.
50

- [0026]** Las miniemulsiones de la invención pueden comprender un tensioactivo. Se puede usar cualquier tensioactivo típico conocido en la materia, sin embargo, los tensioactivos preferidos incluyen ácidos grasos de glicerol, sorbitol y otros alcoholes multifuncionales, poloxámeros, poloxaminas, polisorbatos, éteres de polioxietileno y ésteres de polioxietileno, triglicéridos etoxilados, fenoles etoxilados y difenoles, sales de metales de ácidos grasos, sales de metales de sulfatos de alcohol graso, laurilsulfato sódico, sales de metales de sulfosuccinatos y mezclas de los
55

misimos. Los tensioactivos particularmente preferidos incluyen éteres de polioxietileno y polisorbatos.

[0027] El tensioactivo preferiblemente comprende de 0,05 a 5% en peso de la miniemulsión, más preferiblemente de 0,1 a 2% en peso.

5

[0028] Además de estos componentes, la miniemulsión puede comprender además un coestabilizante en la fase de aceite. El coestabilizante típicamente es muy insoluble en agua, es decir, tiene una solubilidad menor que $5 \times 10^{-5} \text{ mol.l}^{-1}$, preferiblemente menor que $5 \times 10^{-6} \text{ mol.l}^{-1}$, y todavía más preferiblemente menor que $5 \times 10^{-7} \text{ mol.l}^{-1}$, y puede ser cualquier sustancia que sea compatible con los monómeros polimerizables, tales como un hidrocarburo, silano, organosilano, éster de ácido graso, aceite (p. ej., aceite vegetal), colorante hidrófobo o lípido. Los ejemplos de coestabilizantes adecuados incluyen hexadecano, alcohol cetílico, miglyol y aceite de oliva. Los coestabilizantes particularmente preferidos incluyen miglyol y aceites vegetales. En una realización alternativa, el agente activo puede tener la función de coestabilizante.

15 **[0029]** El coestabilizante preferiblemente comprende de 0,5 a 5% en peso de la fase de aceite, más preferiblemente de 1 a 3% en peso.

[0030] En una realización adicional, la miniemulsión usada en el procedimiento de la presente invención comprende un agente de reticulación (en especial un agente de reticulación biodegradable), preferiblemente en la fase de aceite (es decir, la fase discontinua). El agente de reticulación preferiblemente es un anhídrido o un acrilato tal como dimetacrilato de etilenglicol, anhídrido metacrílico o dimetacrilato de metileno.

[0031] El contenido de fase de aceite de las miniemulsiones de la invención, preferiblemente está en el intervalo de 1 a 50% en peso, más preferiblemente 15-25% en peso. El experto en la materia entenderá que el contenido de fase de aceite de las miniemulsiones de la presente invención se puede denominar también como el contenido sólido. Por lo tanto, las expresiones "contenido sólido" y "contenido de fase de aceite" son intercambiables en el contexto de la presente invención.

Monómeros polimerizables

30

[0032] Los monómeros polimerizables en la miniemulsión de la presente invención comprenden al menos un monómero de cianoacrilato de alquilo. Estos son monómeros biodegradables cuyo uso en la preparación de nanopartículas se ha descrito ampliamente. El cianoacrilato de alquilo puede ser un acrilato monofuncional o difuncional, es decir, que contiene un solo o múltiples grupos funcionales acrilato. Se puede usar cualquier monómero de cianoacrilato de alquilo de cadena lineal o ramificada o derivados de los mismos, sin embargo, son monómeros preferidos los cianoacrilatos de alquilo C_1 - C_{10} , más preferiblemente cianoacrilatos de alquilo C_2 - C_8 . Se puede usar un solo monómero o se pueden usar mezclas de diferentes cianoacrilatos de alquilo. Los cianoacrilatos de alquilo preferidos incluye cianoacrilato de etilo, cianoacrilato de butilo (n-butilo), cianoacrilato de isohexilo, cianoacrilato de octilo y derivados y mezclas de los mismos. Son particularmente preferidos el cianoacrilato de butilo, cianoacrilato de isohexilo y cianoacrilato de octilo.

[0033] Sin querer estar limitados por la teoría, se cree que la naturaleza de los monómeros influye en la velocidad de degradación de la miniemulsión. Cuanto más hidrófobo es el monómero (es decir, más larga es la cadena de alquilo), más lenta es la velocidad de degradación, probablemente debido a una menor actividad del agua en polímeros más hidrófobos. Por lo tanto, otra realización de la invención es el uso de una mezcla de cianoacrilatos de alquilo de diferente longitud de cadena, p. ej., uno con una cadena de alquilo corta y uno con una cadena de alquilo larga, tales como cianoacrilato de butilo mezclado con cianoacrilato de isohexilo o cianoacrilato de octilo.

[0034] En una realización, se usa un homopolímero de cianoacrilato, es decir, formado a partir de un solo monómero.

50

[0035] Los monómeros de cianoacrilato de alquilo preferiblemente están presentes en una cantidad de 1 a 100% en peso, más preferiblemente 75-100% en peso, incluso más preferiblemente 95-100% en peso de la cantidad total de monómeros.

55 **[0036]** Además de los monómeros de cianoacrilato de alquilo, también pueden estar presentes otros comonómeros en las miniemulsiones de la invención. Es preferible si estos comonómeros también son biocompatibles o biodegradables. Los comonómeros adecuados incluyen, pero no se limitan a acrilatos, ésteres de vinilo, éteres de

vinilo, epóxidos vinílicos, siloxanos cíclicos y lactonas.

[0037] Los monómeros polimerizables preferiblemente comprende de 25 a 99,5% en peso de la fase de aceite, más preferiblemente de 30 a 70% en peso.

[0038] Preferiblemente, los monómeros polimerizables comprenden de 0,5 a 50% en peso de la miniemulsión, p. ej., de 5 a 18% en peso.

Polialquilenglicoles

[0039] Las miniemulsiones de la presente invención comprenden al menos dos polialquilenglicoles seleccionados del grupo que consiste en polietilenglicoles (PEG) y polipropilenglicoles (PPG) o mezclas de los mismos, en las que al menos uno de dichos polialquilenglicoles está unido covalentemente a un resto de direccionamiento. Al menos uno de los polialquilenglicoles preferiblemente inicia la reacción de polimerización aniónica.

[0040] Los polialquilenglicoles normalmente se añaden a la fase continua de la miniemulsión, es decir, la fase de agua. Preferiblemente, al menos uno de los polialquilenglicoles está unido covalentemente a un resto de direccionamiento y al menos uno no está unido a un resto de direccionamiento. Se prefiere en especial si los polialquilenglicoles son tan solubles en agua que se puede preparar una solución homogénea para añadir a la miniemulsión.

[0041] Por el término "polietilenglicol" (PEG) se entiende cualquier polímero que contenga principalmente unidades de óxido de etileno que se repiten, es decir, unidades de $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$. Los polietilenglicoles típicos tienen una masa molecular menor de 20000 g/mol, preferiblemente menor de 10000 g/mol. Por el término "polipropilenglicol" (PPG) se entiende cualquier polímero que contenga principalmente unidades de óxido de propileno que se repiten, es decir, unidades de $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$.

[0042] Los polialquilenglicoles pueden tener un grupo terminal hidroxilo o amino, o una mezcla de los mismos. Los polialquilenglicoles son solubles en agua. Por soluble en agua se entiende que deben tener una solubilidad en agua que es suficientemente alta para permitir la formación de una solución en agua homogénea, que después se puede añadir a la miniemulsión, es decir, una solubilidad de más de 10 g/l a TPN.

[0043] Los ejemplos de polialquilenglicoles adecuados incluyen homopolímeros de polietilenglicol y polipropilenglicol y copolímeros de los mismos. Debe indicarse que el término "polietilenglicol" se pretende que cubra polisorbatos (p. ej., polisorbato 80). Lo que es más importante, los copolímeros pueden ser copolímeros de bloques. Los ejemplos de copolímeros incluyen copolímeros de bloques de polipropilenglicol-polietilenglicol, copolímeros de bloques de polialquilamina-polialquilenglicol, copolímeros de bloques de lípido-polialquilenglicol y copolímeros de bloques de polilisina-polialquilenglicol.

[0044] La longitud de los bloques de cada polímero se puede variar para así alterar las propiedades del copolímero, con la condición de que el copolímero siga siendo soluble en agua. El aumento del contenido de PPO, por ejemplo, reduce la solubilidad en agua. En una realización, preferiblemente hay un grupo terminal hidroxilo o amino unido directamente al PPO. Preferiblemente, el grupo terminal es un grupo terminal amino.

[0045] Preferiblemente, la relación de unidades de polialquilenglicol a unidades de PPO está en el intervalo de 1:5 a 5:1, tal como 1:1. Cada bloque puede contener 2-40 unidades de monómero. Sin embargo, se prefiere más si están en exceso las unidades de polietilenglicol.

[0046] Los pesos moleculares típicos de los copolímeros de bloques de polialquilenglicol-PPO de la invención son menores de 20.000 g/mol, preferiblemente menores de 10.000 g/mol, tal como de 1000 a 8000.

[0047] La combinación de un polialquilenglicol unido covalentemente a un resto de direccionamiento con un polialquilenglicol no unido a un resto de direccionamiento, sorprendentemente permite la introducción de restos de direccionamiento sobre las nanopartículas de circulación prolongada durante la etapa de polimerización, facilitando de esta forma un procedimiento fácil en una etapa para la preparación de nanopartículas furtivas dirigidas. Por lo tanto, esto es una realización preferida de la invención. Puesto que los polialquilenglicoles tanto con como sin restos de direccionamiento están presentes en la corona furtiva, las nanopartículas tienen el potencial de poseer capacidades

de direccionamiento, mientras que permanecen relativamente "invisibles", evitando así la eliminación rápida. Se cree que esto es posible variando las longitudes de cadena de los polialquilenglicoles para así optimizar tanto las propiedades de direccionamiento como furtivas.

- 5 **[0048]** Si se usa un polietilenglicol se prefiere usar uno, es decir uno en el que las unidades de polietilenglicol están presentes en la mayoría y se prefiere que este polietilenglicol comprenda además un componente hidrófobo para así optimizar las propiedades y permitir la interacción hidrófoba eficaz con los monómeros en la fase de aceite. Preferiblemente el componente hidrófobo está unido covalentemente al polietilenglicol, lo más preferiblemente entre el grupo terminal amino o hidroxilo y el resto del polietilenglicol.
- 10 **[0049]** El componente hidrófobo típicamente es una cadena de alquilo, poliéter o un lípido. Un componente hidrófobo particularmente preferido es el poli(óxido de propileno) (PPO), formando así un copolímero de bloques de polietilenglicol/polipropilenglicol. Debe entenderse que el PPO es equivalente al PPG.
- 15 **[0050]** El resto de direccionamiento puede ser cualquier resto adecuado que dirija, o haga que la partícula se encuentre localizada en sitios específicos dentro de un sujeto. El resto de direccionamiento debe contener un grupo funcional que se pueda hacer reaccionar con el extremo opuesto al extremo de grupo amino del polialquilenglicol. Los grupos funcionales adecuados son los capaces de formar un enlace covalente con el polialquilenglicol, tal como amino, hidroxilo, azida, alquino y tio. La conjugación del resto de direccionamiento con el polialquilenglicol se puede llevar a
- 20 cabo por cualquier procedimiento usado rutinariamente en la técnica, tal como la química “click”.
- [0051]** Preferiblemente, el resto de direccionamiento tiene un peso molecular en el intervalo de 100 a 200.000 Da, más preferiblemente de 200 a 50000 Da, incluso más preferiblemente de 300 a 15000 Da.
- 25 **[0052]** Debe apreciarse que se puede usar un solo resto de direccionamiento o una mezcla de diferentes restos de direccionamiento.
- [0053]** Los ejemplos de restos de direccionamiento se seleccionan del grupo que consiste en un aminoácido, proteína, miniproteína (p. ej., miniproteína con nudo de cisteínas), péptido, anticuerpo, fragmento de anticuerpo,
- 30 **[0054]** sacarído, hidrato de carbono, glucano, citoquina, quimioquina, nucleótido, lectina, lípido, receptor, esteroide, neurotransmisor, marcador de superficie celular, antígeno de cáncer, antígeno de glucoproteína, aptámero o mezclas de los mismos. Preferiblemente, el resto de direccionamiento o mezcla de restos de direccionamiento incluye péptidos lineales y cíclicos o miniproteínas con nudos de cisteínas.
- 35 **[0054]** En una realización alternativa, los restos de direccionamiento de ejemplo se seleccionan del grupo que consiste en un aminoácido, proteína, péptido, anticuerpo, fragmento de anticuerpo, sacarído, hidrato de carbono, glucano, citoquina, quimioquina, nucleótido, lectina, lípido, receptor, esteroide, neurotransmisor, marcador de superficie celular, antígeno de cáncer, antígeno de glucoproteína, aptámero o mezclas de los mismos. Los restos de direccionamiento particularmente preferidos incluyen péptidos lineales y cíclicos.
- 40 **[0055]** Preferiblemente, la cantidad de polialquilenglicoles (en total) es mayor que 1% en peso, preferiblemente mayor que 5% en peso de la miniemulsión. La cantidad de polialquilenglicoles (en total) preferiblemente no debería superar 15% en peso, más preferiblemente 10% en peso. En realizaciones preferidas, los polialquilenglicoles covalentemente unidos a un resto de direccionamiento comprenden de 1 a 10% en peso de la cantidad total de
- 45 polialquilenglicoles. preferiblemente de 1 a 5% en peso.

Agente activo

- 50 **[0056]** El agente activo puede ser cualquier agente que tenga una aplicación médica, p. ej., agentes terapéuticos o agentes de imagenología. El agente activo puede ser soluble en agua o insoluble en agua, preferiblemente insoluble en agua. Cuando el agente activo es soluble en agua, típicamente se añade como un polvo fino en un aceite. En una realización preferida, el agente activo comprende de 1 a 75% en peso de la fase de aceite, más preferiblemente 30-60%.
- 55 **[0057]** Los agentes terapéuticos de ejemplo, que por supuesto no limitan la presente invención, incluyen agentes quimioterapéuticos, agentes de diagnóstico, agentes antineoplásicos, agentes profilácticos, agentes nutracéuticos, antibióticos, agentes antivíricos, agentes antiinflamatorios, inhibidores de quinasa moléculas pequeñas, ácidos

nucleicos, proteínas, péptidos, lípidos, hidratos de carbono, hormonas, metales, cerámicos, fármacos, vacunas, agentes inmunológicos, y mezclas de los mismos.

[0058] Los agentes terapéuticos preferidos incluyen doxorubicina, gemcitabina, daunorubicina, procarbazona, docetaxel, paclitaxel, cabazitaxel, 5-fluorouracilo, mitomicina, citarabina, etopósido, metotrexato, vinblastina, vincristina, bleomicina, mitoxantrona, hidroclicloruro de mitoxantrona, aldesleukina, asparaginasa, busulfán, carboplatino, cladribina, camptotecina, dacarbazina, ftorafur, 5'desoxifluorouridina, eniluracilo, desoxiciditina, 5-azacitosina, 5-azadeoxicitosina, alopurinol, 2-cloroadenosina, trimetrexato, aminopterina, metilen-10-desazaaminopterina, cisplatino, oxaliplatino, picoplatino, tetraplatino, satraplatino, platino-DACH, ormaplatino, epirubicina, fosfato de etopósido, 9-aminocamptotecina, vindesina, mostaza de L-fenilalanina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, amsacrina, karenitecina, aciclovir, valaciclovir, ganciclovir, amantadina, rimantadina, lamivudina, zidovudina, bevacizumab, trastuzumab, rituximab, sirolimus, temsirolimus, everolimus, imatinib, sorafenib, sunitinib, N-(4-((3-(2-aminopirimidin-4-il)piridin-2-il)oxi)fenil)-4-(4-metiltiofen-2-il)ftalazin-1-amina (AMG900), inhibidores de proteína quinasa D1, inhibidores de proteína quinasa D2, inhibidores de proteína quinasa D3, 12-(2-Cianoetil)-6,7,12,13-tetrahidro-13-metil-5-oxo-5H-indolo[2,3-a]pirrolo[3,4-c]carbazol (Gö6976), N-[2-(p-Bromocinamilamino)etil]-5-isoquinolinasulfonamida (H89) y combinaciones de los mismos.

[0059] Alternativamente, los agentes terapéuticos preferidos incluyen doxorubicina, gemcitabina, daunorubicina, procarbazona, docetaxel, paclitaxel, cabazitaxel, 5-fluorouracilo, mitomicina, citarabina, etopósido, metotrexato, vinblastina, vincristina, bleomicina, mitoxantrona, hidroclicloruro de mitoxantrona, aldesleukina, asparaginasa, busulfán, carboplatino, cladribina, camptotecina, dacarbazina, ftorafur, 5'desoxifluorouridina, eniluracilo, desoxiciditina, 5-azacitosina, 5-azadeoxicitosina, alopurinol, 2-cloroadenosina, trimetrexato, aminopterina, metilen-10-desazaaminopterina, oxaliplatino, picoplatino, tetraplatino, satraplatino, platino-DACH, ormaplatino, epirubicina, fosfato de etopósido, 9-aminocamptotecina, vindesina, mostaza de L-fenilalanina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, amsacrina, karenitecina, aciclovir, valaciclovir, ganciclovir, amantadina, rimantadina, lamivudina, zidovudina, bevacizumab, trastuzumab, rituximab, sirolimus, temsirolimus, everolimus, imatinib, sorafenib, sunitinib, N-(4-((3-(2-aminopirimidin-4-il)piridin-2-il)oxi)fenil)-4-(4-metiltiofen-2-il)ftalazin-1-amina (AMG900), inhibidores de proteína quinasa D1, inhibidores de proteína quinasa D2, inhibidores de proteína quinasa D3, 12-(2-Cianoetil)-6,7,12,13-tetrahidro-13-metil-5-oxo-5H-indolo[2,3-a]pirrolo[3,4-c]carbazol (Gö6976), N-[2-(p-Bromocinamilamino)etil]-5-isoquinolinsulfonamida (H89) y sus combinaciones.

[0060] Los agentes terapéuticos particularmente preferidos son docetaxel, cabazitaxel, paclitaxel, 5-fluorouracilo, sorafenib, AMG900, temsirolimus y everolimus.

[0061] Otros agentes terapéuticos muy preferidos incluyen carboplatino, oxaliplatino, picoplatino, tetraplatino, satraplatino, cisplatino, platino-DACH y ormaplatino.

[0062] Los agentes de imagenología de ejemplos incluyen metales (p. ej., cobalto, hierro, oro), sales de metales (p. ej., óxido de hierro, sales de gadolinio), colorantes del infrarrojo cercano, agentes quelantes de PET, agentes quelantes de SPECT, agentes adecuados para MRI o espectroscopía Raman, colorantes fluorescentes y compuestos radiofarmacéuticos.

Polimerización

[0063] Los procedimientos de acuerdo con la invención comprenden la preparación de nanopartículas de direccionamiento de un homopolímero o copolímero de poli(cianoacrilato de alquilo), en los que dicho procedimiento comprende, en una sola etapa, la polimerización aniónica de una miniemulsión de aceite en agua, en el que dicha miniemulsión comprende

- (i) monómeros polimerizables que comprenden al menos un monómero de cianoacrilato de alquilo;
- (ii) al menos dos polialquilenglicoles seleccionados del grupo que consiste en polietilenglicoles (PEG) y polipropilenglicoles (PPG) o mezclas de los mismos, en donde al menos uno de dichos polialquilenglicoles está unido covalentemente a un resto de direccionamiento; y
- (iii) opcionalmente uno o más agentes activos.

La miniemulsión se puede preparar por la adición de dichos al menos dos polialquilenglicoles a una miniemulsión de aceite en agua que comprende dicho al menos un monómero de cianoacrilato de alquilo y opcionalmente dichos uno

o más agentes activos. En una realización preferida, esta etapa de adición y las etapas de polimerización aniónica se llevan a cabo consecutivamente, es decir, la etapa de polimerización aniónica se lleva a cabo inmediatamente (p. ej., 0-10 minutos, tal como 0-5 minutos) después de la etapa de adición.

- 5 **[0064]** Visto desde un aspecto alternativo, los procedimientos de la invención comprenden la preparación de nanopartículas de direccionamiento de un homopolímero o copolímero de poli(cianoacrilato de alquilo), en el que dicho procedimiento comprende añadir al menos dos polialquilenglicoles seleccionados del grupo que consiste en polietilenglicoles (PEG) y polipropilenglicoles (PPG) o mezclas de los mismos, a una miniemulsión de aceite en agua, en el que dicha miniemulsión comprende
- 10 (i) monómeros polimerizables que comprenden al menos un monómero cianoacrilato de alquilo; y
(ii) opcionalmente uno o más agentes activos;
- y polimerizar la mezcla resultante por polimerización aniónica.
- 15 **[0065]** Preferiblemente, al menos uno de dichos polialquilenglicoles inicia la reacción de polimerización aniónica.
- [0066]** En todos os aspectos de la invención, dichas nanopartículas son preferiblemente nanopartículas furtivas.
- 20 **[0067]** Los procedimientos de la invención permite, en una sola etapa, la polimerización de los monómeros, formación de la "corona furtiva" e introducción del resto de direccionamiento sobre la superficie de las nanopartículas, simultáneos, lo cual no era previamente posible usando los procedimientos de la técnica anterior. El resultado es la generación de nanopartículas que son capaces de permanecer relativamente "invisibles" frente a los sistemas de eliminación dentro del cuerpo, teniendo así tiempos en la circulación mejores, mientras que tienen las propiedades de
- 25 direccionamiento que potencian su eficacia.
- [0068]** La miniemulsión se prepara típicamente por adición de una fase de aceite que contiene el o los monómeros y coestabilizante a una solución acuosa que contiene un tensioactivo y sometiendo esta a fuerzas de cizalladura altas, p. ej., por ultrasonidos, para formar gotitas que contienen el o los monómeros en agua. Las gotitas formadas en esta
- 30 etapa son una miniemulsión. Después esta se puede añadir a una tercera solución, típicamente acuosa, que contiene los al menos dos polialquilenglicoles. Preferiblemente, la reacción de polimerización se lleva a cabo a pH bajo, p. ej., pH 1-7. Se prefiere llevar a cabo la reacción de polimerización a temperatura ambiente, p. ej., de 15 a 30°C. La mezcla resultante es una dispersión.
- 35 **[0069]** Preferiblemente, al menos uno de los polialquilenglicoles inicia un procedimiento de polimerización aniónico. Cuando el polialquilenglicol iniciador tiene un grupo terminal amino o hidróxido, el inicio se logra preferiblemente por el ataque nucleófilo al doble enlace del monómero produciendo una reacción de polimerización aniónica o iónica-de ion híbrido.
- 40 **[0070]** Dichos procedimientos son bien conocidos en la materia y por lo tanto los mecanismos implicados serán bien conocidos para el experto.
- [0071]** En una realización particularmente preferida, la polimerización aniónica se combina con polimerización radicalica por la presencia de un iniciador adicional. Este iniciador adicional típicamente será soluble en aceite y por
- 45 lo tanto, normalmente estará en la fase de aceite de la miniemulsión, es decir, dentro de la gotita de aceite. Cuando se combinan estos dos tipos de polimerización, el procedimiento de la invención se modifica para así incorporar un aumento de temperatura, que inicia la polimerización radicalica. Los iniciadores típicos de polimerización radicalica incluyen peróxidos y compuestos azo tales como azobisdimetil-valeronitrilo y azoisobutironitrilo.
- 50 **[0072]** En una realización, el procedimiento de la invención se puede modificar para incluir la reticulación de monómeros de cianoacrilato de alquilo y, si están presentes, comonómeros. Estos se puede facilitar por la incorporación de un agente de reticulación, preferiblemente un agente de reticulación polimerizable por radicales, en la miniemulsión, preferiblemente en la fase de aceite. El agente de reticulación en general se hidrolizará por contacto con la fase acuosa, controlando así las velocidades de liberación del fármaco y la biodegradabilidad de las
- 55 nanopartículas. Los agentes de reticulación de ejemplo incluyen anhídridos o acrilatos tales como dimetacrilato de etilenglicol, anhídrido metacrílico o dimetacrilato de metileno.

[0073] Los procedimientos de la presente invención pueden comprender una etapa adicional en la que se aíslan las nanopartículas. Esto se puede llevar a cabo por cualquier método conocido en la técnica.

[0074] En una realización adicional, los procedimientos de la invención pueden incluir una etapa de elevar la temperatura (p. ej., a 50°C) para así asegurar que todo el monómero residual reacciona y/o para iniciar la reticulación.

[0075] La eficacia del direccionamiento y la liberación de fármaco se pueden variar variando la cantidad, tipo y longitud tanto del o de los polialquilenglicoles unidos al resto de direccionamiento como del o de los polialquilenglicoles no unidos al resto de direccionamiento, o alterando la composición del monómero.

10

Nanopartículas

[0076] Las nanopartículas producidas por los procedimientos de la presente invención son diferentes en estructura a las producidas por polimerización en emulsión. En particular, las nanopartículas hechas por polimerización en emulsión comprenden una matriz de polímero con cualquier agente activo física y uniformemente disperso en esa matriz. A la inversa, las nanopartículas hechas por polimerización en la interfase en miniemulsión son sistemas vesiculares, que contienen el agente activo en el núcleo de las nanopartículas, rodeado por una cubierta de polímero.

[0077] Las nanopartículas producidas de acuerdo con la presente invención se pueden formular como una composición farmacéutica que comprende las nanopartículas junto con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. Dichos vehículos, diluyentes y excipientes son bien conocidos en la materia. Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes activos adicionales.

Usos

25

[0078] Las nanopartículas y composiciones de las mismas se pueden usar en medicina, en particular en el suministro de fármacos y aplicaciones de imagenología. Por lo tanto, la presente invención se refiere a nanopartículas de acuerdo con la presente invención para usar en medicina. En una realización adicional, la presente invención se refiere a las nanopartículas de acuerdo con la presente invención para usar en el tratamiento o prevención, o el diagnóstico de trastornos y enfermedades particulares. Los ejemplos de enfermedades y trastornos que se pueden tratar o prevenir de acuerdo con la presente invención incluyen cáncer, tal como cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de ovario, cáncer de piel, cáncer testicular, cáncer pancreático, cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de cuello uterino, cáncer gastrointestinal y combinaciones de los mismos.

[0079] Las nanopartículas o composiciones de las mismas se administran preferiblemente en una cantidad terapéuticamente eficaz. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de nanopartículas necesaria para tratar o prevenir la enfermedad o trastorno particular. Se puede usar cualquier vía de administración para suministrar las nanopartículas al sujeto. Las vías de administración adecuadas incluyen la inyección intramuscular, administración transdérmica, inhalación, aplicación tópica, administración oral, administración rectal o vaginal, administración intratumoral y administración parenteral (p. ej., intravenosa, peritoneal, intraarterial o subcutánea). La vía de administración preferida es la inyección.

[0080] La dosis exacta y la frecuencia de administración dependen de las nanopartículas particulares, el agente activo y agentes de direccionamiento usados, la afección particular que se va a tratar, la gravedad de la afección que se va a tratar, la edad, peso, sexo, extensión del trastorno y estado físico general del paciente particular, así como de otra medicación que pueda estar tomando el individuo, como saben bien los expertos en la materia. Además, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz se puede disminuir o aumentar dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe las nanopartículas de acuerdo con la presente invención.

50

EJEMPLOS

Preparación de nanopartículas

Ejemplo 1: Partículas furtivas con aproximadamente 1% de restos de direccionamiento RGD (PEG corto con RGD insertado en la capa de PEG) usando el procedimiento de la miniemulsión

[0081] Solución 1 (PEG/iniciador y ligando de direccionamiento): se mezclaron 330 mg de mPEG-PPO-NH₂ corto (aprox. 15 unidades de PEG) (PM 935, m = grupo protector OMe), 280 µl de una solución de péptido-PEG-PPO (H₂N-PPO-PEG₁₅---RGDfK) 70 mg/ml y 3,2 g de agua destilada, en un vial de vidrio, el pH se ajustó a pH 6 con HCl 5 M y se desgasificó usando N₂ durante 15 minutos.

5

[0082] Solución 2 (fase de monómero): se mezclaron bien 0,6 g de cianoacrilato de n-butilo (monómero, Henkel Loctite, Irlanda), 12 mg de hexadecano (coestabilizante), 5 mg de azobisdimetil-valeronitrilo (V65, iniciador radical de la reticulación, Wako Chemicals), 39 mg de dimetacrilato de etilenglicol (EGDMA, agente de reticulación, Fluka) y 0,5 mg de rojo Nilo (colorante fluorescente, Fluka), en un vial de vidrio.

10

[0083] Solución 3 (estabilizante): se disolvieron 10 mg de dodecilsulfato de sodio (SDS, Merck) en 2,4 g de agua destilada y el pH se ajustó a pH 4,5 usando HCl 0,1 M. La solución 2 y 3 se mezclaron durante 30 segundos en un vial de vidrio de 5 ml colocado sobre hielo, usando un agitador magnético. La emulsión de aceite en agua se trató con ultrasonidos inmediatamente durante 3 minutos (intervalos 6x30 segundos) sobre hielo (Branson Digital Sonfier 450 CE, 25% de amplitud).

15

[0084] La emulsión se añadió al vial de vidrio que contenía la solución 1 inmediatamente después del tratamiento con ultrasonidos y se polimerizó durante la noche a temperatura ambiente con rotación (15 rpm). El pH se neutralizó y la temperatura se aumentó a 50°C para iniciar la reticulación del polímero. Después de 8 horas, la solución se dializó (membrana de diálisis Spectra/Por MWCO 12-14000) extensamente frente a agua destilada a temperatura ambiente para separar el tensioactivo y PEG sin reaccionar. El agua destilada se renovó hasta que la conductividad de la solución circundante había alcanzado el mismo valor que para el agua destilada pura.

20

[0085] El tamaño de partículas y el potencial zeta se determinaron usando el Malvern Nano Series zetasizer.

25

[0086] El procedimiento mencionado antes produjo nanopartículas dirigidas PEGiladas de 124 nm (diámetro medio z) con un índice de polidispersidad de 0,19, potencial zeta de -14 mV y concentración de nanopartículas de 1,94% (p/p).

30 **Ejemplo 2: Partículas furtivas con aproximadamente 5% de restos de direccionamiento RGD (PEG largo con RGD saliendo de la capa de PEG) usando el procedimiento de la miniemulsión**

[0087] Solución 1 (PEG/iniciador y ligando de direccionamiento): se mezclaron 460 mg de mPEG-PPO-NH₂ largo (aprox. 20 unidades de PEG) (PM 1300, m = grupo protector OMe), 1,95 ml de una solución de péptido-PEG-PPO (H₂N-PPO-PEG₁₅---RGDfK) 70 mg/ml y 1,55 g de agua destilada, en un vial de vidrio, el pH se ajustó a pH 6 con HCl 5 M y se desgasificó usando N₂ durante 15 minutos.

35

[0088] Las soluciones 2 y 3 son como se describen en el ejemplo 1.

[0089] La solución 2 y 3 se mezclaron durante 30 segundos en un vial de vidrio de 5 ml colocado sobre hielo, usando un agitador magnético. La emulsión de aceite en agua se trató con ultrasonidos inmediatamente durante 3 minutos (intervalos 6x30 segundos) sobre hielo (Branson Digital Sonfier 450 CE, 25% de amplitud).

40

[0090] La emulsión se añadió al vial de vidrio que contenía la solución 1 inmediatamente después del tratamiento con ultrasonidos y se polimerizó durante la noche a temperatura ambiente con rotación (15 rpm). El pH se neutralizó y la temperatura se aumentó a 50°C para iniciar la reticulación del polímero. Después de 8 horas, la solución se dializó (membrana de diálisis Spectra/Por MWCO 12-14000) extensamente frente a agua destilada a temperatura ambiente para separar el tensioactivo y PEG sin reaccionar. El agua destilada se renovó hasta que la conductividad de la solución circundante había alcanzado el mismo valor que para el agua destilada pura.

45

50

[0091] El tamaño de partículas y su potencial zeta se determinaron usando el Malvern Nano Series zetasizer.

[0092] El procedimiento mencionado antes produjo nanopartículas dirigidas PEGiladas de 141 nm (diámetro medio z) con un índice de polidispersidad de 0,07, potencial zeta de -12 mV y concentración de nanopartículas de 0,84% (p/p).

55

Ejemplo 3: Partículas furtivas sin restos de direccionamiento (control negativo) usando el procedimiento de

la miniemulsión

[0093] Solución 1 (PEG/iniciador): se mezclaron 330 mg de mPEG-PPO-NH₂ corto (aprox. 15 unidades de PEG) (PM 935, m = grupo protector OMe), y 3,5 g de agua destilada, en un vial de vidrio, el pH se ajustó a pH 6 con HCl 5 M y se desgasificó usando N₂ durante 15 minutos. Las soluciones 2 y 3 son como se describen en el ejemplo 1.

[0094] La solución 2 y 3 se mezclaron durante 30 segundos en un vial de vidrio de 5 ml colocado sobre hielo, usando un agitador magnético. La emulsión de aceite en agua se trató con ultrasonidos inmediatamente durante 3 minutos (intervalos 6x30 segundos) sobre hielo (Branson Digital Sonfier 450 CE, 25% de amplitud).

[0095] La emulsión se añadió al vial de vidrio que contenía la solución 1 inmediatamente después del tratamiento con ultrasonidos y se polimerizó durante la noche a temperatura ambiente con rotación (15 rpm). El pH se neutralizó y la temperatura se aumentó a 50°C para iniciar la reticulación del polímero. Después de 8 horas, la solución se dializó (membrana de diálisis Spectra/Por MWCO 12-14000) extensamente frente a agua destilada a temperatura ambiente para separar el tensioactivo y PEG sin reaccionar. El agua destilada se renovó hasta que la conductividad de la solución circundante había alcanzado el mismo valor que para el agua destilada pura.

[0096] El tamaño de partículas y su potencial zeta se determinaron usando el Malvern Nano Series zetasizer.

[0097] El procedimiento mencionado antes produjo nanopartículas PEGiladas de 120 nm (diámetro medio z) con un índice de polidispersidad de 0,16, potencial zeta de -22 mV y concentración de nanopartículas de 2,13% (p/p).

Ejemplo 4: Partículas de PBCA furtivas con 1% de restos de direccionamiento RGD (PEG corto con RGD insertado en la capa de PEG) usando el procedimiento de la miniemulsión

[0098] Solución 1 (PEG/iniciador/estabilizante y ligando de direccionamiento): se mezclaron 50 mg de Kolliphor HS 15 (15 unidades de PEG, PM 960, Sigma), 50 mg de Brij L23 (23 unidades de PEG, PM 1225, Sigma), 0,85 mg de c(RGDfK(PEG-PEG)) (donde PEG = ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanoico, PM 894, Peptides International, EE.UU.) y 8 ml de HCl 0,1 M en un vial de vidrio.

[0099] Solución 2 (fase de monómero): se mezclaron bien 0,75 g de cianoacrilato de n-butilo (monómero, Henkel Loctite, Irlanda) y 13 mg de Miglyol 810N (coestabilizante, Cremer, Alemania) en un vial de vidrio.

[0100] La solución 1 y 2 se mezclaron durante 30 segundos en un vial de vidrio colocado sobre hielo, usando un agitador magnético. La emulsión de aceite en agua se trató con ultrasonidos inmediatamente durante 3 minutos (intervalos 6x30 segundos) sobre hielo (Branson Digital Sonfier 450 CE, 60% de amplitud).

La emulsión se polimerizó durante la noche a temperatura ambiente con rotación (15 rpm). El pH se aumentó por adición cuidadosa de 8 ml de NaOH 0,1 M durante la agitación. La solución se mantuvo con rotación (15 rpm) durante 5 horas adicionales a temperatura ambiente. La solución se dializó (membrana de diálisis Spectra/Por MWCO 12-14000) extensamente frente a HCl 0,001 M (pH 3) a temperatura ambiente para separar el PEG sin reaccionar. El dializado se reemplazó 5 veces.

El tamaño de partículas y su potencial zeta se determinaron usando el Malvern Nano Series zetasizer, en tampón de fosfato 0,01 M a pH 7.

[0101] El procedimiento mencionado antes produjo nanopartículas dirigidas PEGiladas de 123 nm (diámetro medio z) con un índice de polidispersidad de 0,23, potencial zeta de -2 mV y concentración de nanopartículas de 2,6% (p/p) después de diálisis.

Ejemplo 5: Partículas de PCBA furtivas con 5% de restos de direccionamiento RGD (PEG corto con RGD insertado en la capa de PEG) usando el procedimiento de la miniemulsión

[0102] Solución 1 (PEG/iniciador/estabilizante y ligando de direccionamiento): se mezclaron 50 mg de Kolliphor HS 15 (15 unidades de PEG, PM 960, Sigma), 50 mg de Brij L23 (23 unidades de PEG, PM 1225, Sigma), 42 mg de c(RGDfK(PEG-PEG)) (donde PEG = ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanoico, PM 894, Peptides International, EE.UU.) y 8 ml de HCl 0,1 M en un vial de vidrio.

[0103] Solución 2 (fase de monómero): se mezclaron bien 0,75 g de cianoacrilato de n-butilo (monómero, Henkel Loctite, Irlanda) y 13 mg de Miglyol 810N (coestabilizante, Cremer, Alemania) en un vial de vidrio.

- 5 **[0104]** La solución 1 y 2 se mezclaron durante 30 segundos en un vial de vidrio colocado sobre hielo, usando un agitador magnético. La emulsión de aceite en agua se trató con ultrasonidos inmediatamente durante 3 minutos (intervalos 6x30 segundos) sobre hielo (Branson Digital Sonfier 450 CE, 60% de amplitud).

La emulsión se polimerizó durante la noche a temperatura ambiente con rotación (15 rpm). El pH se aumentó por adición cuidadosa de 8 ml de NaOH 0,1 M durante la agitación. La solución se mantuvo con rotación (15 rpm) durante 5 horas adicionales a temperatura ambiente. La solución se dializó (membrana de diálisis Spectra/Por MWCO 12-14000) extensamente frente a HCl 0,001 M (pH 3) a temperatura ambiente para separar el PEG sin reaccionar. El dializado se reemplazó 5 veces.

- 15 El tamaño de partículas y su potencial zeta se determinaron usando el Malvern Nano Series zetasizer, en tampón de fosfato 0,01 M a pH 7.

El procedimiento mencionado antes produjo nanopartículas dirigidas PEGiladas de 117 nm (diámetro medio z) con un índice de polidispersidad de 0,23, potencial zeta de -2 mV y concentración de nanopartículas de 2,4% (p/p) después de diálisis.

Ejemplo 6: Partículas de PIHCA furtivas con 5% de restos de direccionamiento RGD (PEG corto con RGD insertado en la capa de PEG) usando el procedimiento de la miniemulsión

- 25 **[0105]** Solución 1 (PEG/iniciador/estabilizante y ligando de direccionamiento): se mezclaron 50 mg de Kolliphor HS 15 (15 unidades de PEG, PM 960, Sigma), 50 mg de Brij L23 (23 unidades de PEG, PM 1225, Sigma), 42 mg de c(RGDfK(PEG-PEG)) (donde PEG = ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanoico, PM 894, Peptides International, EE.UU.) y 8 ml de HCl 0,1 M en un vial de vidrio.

- 30 **[0106]** Solución 2 (fase de monómero): se mezclaron bien 0,75 g de cianoacrilato de isohexilo (monómero, Henkel Loctite, Irlanda) y 13 mg de Miglyol 810N (coestabilizante, Cremer, Alemania) en un vial de vidrio.

- 35 **[0107]** La solución 1 y 2 se mezclaron durante 30 segundos en un vial de vidrio colocado sobre hielo, usando un agitador magnético. La emulsión de aceite en agua se trató con ultrasonidos inmediatamente durante 3 minutos (intervalos 6x30 segundos) sobre hielo (Branson Digital Sonfier 450 CE, 60% de amplitud).

La emulsión se polimerizó durante la noche a temperatura ambiente con rotación (15 rpm). El pH se aumentó por adición cuidadosa de 8 ml de NaOH 0,1 M durante la agitación. La solución se mantuvo con rotación (15 rpm) durante 5 horas adicionales a temperatura ambiente. La solución se dializó (membrana de diálisis Spectra/Por MWCO 12-14000) extensamente frente a HCl 0,001 M (pH 3) a temperatura ambiente para separar el PEG sin reaccionar. El dializado se reemplazó 5 veces.

- 45 El tamaño de partículas y su potencial zeta se determinaron usando el Malvern Nano Series zetasizer, en tampón de fosfato 0,01 M a pH 7.

El procedimiento mencionado antes produjo nanopartículas dirigidas PEGiladas de 140 nm (diámetro medio z) con un índice de polidispersidad de 0,22, potencial zeta de -1 mV y concentración de nanopartículas de 2,4% (p/p) después de diálisis.

- 50 **Ejemplo 7: Partículas de POCA furtivas con 5% de restos de direccionamiento RGD (PEG corto con RGD insertado en la capa de PEG) usando el procedimiento de la miniemulsión**

- 55 **[0108]** Solución 1 (PEG/iniciador/estabilizante y ligando de direccionamiento): se mezclaron 50 mg de Kolliphor HS 15 (15 unidades de PEG, PM 960, Sigma), 50 mg de Brij L23 (23 unidades de PEG, PM 1225, Sigma), 42 mg de c(RGDfK(PEG-PEG)) (donde PEG = ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanoico, PM 894, Peptides International, EE.UU.) y 8 ml de HCl 0,1 M en un vial de vidrio.

[0109] Solución 2 (fase de monómero): se mezclaron bien 0,75 g de cianoacrilato de octilo (monómero, Henkel Loctite, Irlanda) y 13 mg de Miglyol 810N (coestabilizante, Cremer, Alemania) en un vial de vidrio.

[0110] La solución 1 y 2 se mezclaron durante 30 segundos en un vial de vidrio colocado sobre hielo, usando un agitador magnético. La emulsión de aceite en agua se trató con ultrasonidos inmediatamente durante 3 minutos (intervalos 6x30 segundos) sobre hielo (Branson Digital Sonfier 450 CE, 60% de amplitud).

La emulsión se polimerizó durante la noche a temperatura ambiente con rotación (15 rpm). El pH se aumentó por adición cuidadosa de 8 ml de NaOH 0,1 M durante la agitación. La solución se mantuvo con rotación (15 rpm) durante 5 horas adicionales a temperatura ambiente. La solución se dializó (membrana de diálisis Spectra/Por MWCO 12-14000) extensamente frente a HCl 0,001 M (pH 3) a temperatura ambiente para separar el PEG sin reaccionar. El dializado se reemplazó 5 veces.

El tamaño de partículas y su potencial zeta se determinaron usando el Malvern Nano Series zetasizer, en tampón de fosfato 0,01 M a pH 7.

El procedimiento mencionado antes produjo nanopartículas dirigidas PEGiladas de 163 nm (diámetro medio z) con un índice de polidispersidad de 0,26, potencial zeta de 0 mV y concentración de nanopartículas de 2,6% (p/p) después de diálisis.

Ejemplo 8: Partículas de PBCA furtivas sin restos de direccionamiento (control negativo) usando el procedimiento de la miniemulsión

[0111] Solución 1 (PEG/iniciador/estabilizante): se mezclaron 150 mg de Kolliphor HS 15 (15 unidades de PEG, PM 960, Sigma), 150 mg de Brij L23 (23 unidades de PEG, PM 1225, Sigma), 3 mg de Jeffamine M-1000 (PM 1000, Huntsman) y 25 ml de HCl 0,1 M en un vial de vidrio.

[0112] Solución 2 (fase de monómero): se mezclaron bien 2,25 g de cianoacrilato de n-butilo (monómero, Henkel Loctite, Irlanda) y 40 mg de Miglyol 810N (coestabilizante, Cremer, Alemania) en un vial de vidrio.

[0113] La solución 1 y 2 se mezclaron durante 30 segundos en un vial de vidrio colocado sobre hielo, usando un agitador magnético. La emulsión de aceite en agua se trató con ultrasonidos inmediatamente durante 3 minutos (intervalos 6x30 segundos) sobre hielo (Branson Digital Sonfier 450 CE, 60% de amplitud).

La emulsión se polimerizó durante la noche a temperatura ambiente con rotación (15 rpm). El pH se aumentó por adición cuidadosa de 25 ml de NaOH 0,1 M durante la agitación. La solución se mantuvo con rotación (15 rpm) durante 5 horas adicionales a temperatura ambiente. La solución se dializó (membrana de diálisis Spectra/Por MWCO 12-14000) extensamente frente a HCl 0,001 M (pH 3) a temperatura ambiente para separar el PEG sin reaccionar. El dializado se reemplazó 5 veces.

El tamaño de partículas y su potencial zeta se determinaron usando el Malvern Nano Series zetasizer, en tampón de fosfato 0,01 M a pH 7.

El procedimiento mencionado antes produjo nanopartículas no dirigidas PEGiladas de 121 nm (diámetro medio z) con un índice de polidispersidad de 0,11, potencial zeta de -3 mV y concentración de nanopartículas de 4,1% (p/p) después de diálisis.

Ejemplo 9: Partículas de PBCA furtivas con 2% de restos de direccionamiento RGD (PEG corto con RGD insertado en la capa de PEG) usando el procedimiento de la miniemulsión

[0114] Solución 1 (PEG/iniciador): Se disolvieron 300 mg de Jeffamine M-2070 (PM 2000, Huntsman) en 7 ml de agua destilada en un vial de vidrio, y el pH se ajustó a pH 6 con HCl 5 M.

[0115] Solución 2 (fase de monómero): se mezclaron bien 1,5 g de cianoacrilato de n-butilo (monómero, Henkel Loctite, Irlanda) y 27 mg de Miglyol 810N (coestabilizante, Cremer, Alemania) en un vial de vidrio.

[0116] Solución 3 (PEG/iniciador/estabilizante y ligando de direccionamiento): se disolvieron 150 mg de Brij L23 (23

unidades de PEG, PM 1225, Sigma) y 2,2 mg de c(RGDfK(PEG-PEG)) (donde PEG = ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanoico, PM 894, Peptides International, EE.UU.) en 8 ml de HCl 0,1 M.

5 **[0117]** La solución 2 y 3 se mezclaron durante 30 segundos en un vial de vidrio colocado sobre hielo, usando un agitador magnético. La emulsión de aceite en agua se trató con ultrasonidos inmediatamente durante 3 minutos (intervalos 6x30 segundos) sobre hielo (Branson Digital Sonfier 450 CE, 60% de amplitud).

10 Se añadió la emulsión al vial de vidrio que contenía la solución 1 inmediatamente después del tratamiento con ultrasonidos y se polimerizó durante la noche a temperatura ambiente con rotación (15 rpm). El pH se aumentó por adición cuidadosa de 8 ml de NaOH 0,1 M y la polimerización se continuó durante 5 horas adicionales a temperatura ambiente con rotación (15 rpm). La solución se dializó (membrana de diálisis Spectra/Por MWCO 12-14000) extensamente frente a HCl 0,001 M (pH 3) a temperatura ambiente para separar el PEG sin reaccionar. El dializado se reemplazó 5 veces. El tamaño de partículas y su potencial zeta se determinaron usando el Malvern Nano Series zetasizer, en tampón de fosfato 0,01 M a pH 7.

15 El procedimiento mencionado antes produjo nanopartículas dirigidas PEGiladas de 174 nm (diámetro medio z) con un índice de polidispersidad de 0,17, potencial zeta de -3 mV y concentración de nanopartículas de 3,2% (p/p) después de diálisis.

20 **Ejemplo 10: Partículas de PBCA furtivas sin restos de direccionamiento (como control) usando el procedimiento de la miniemulsión**

[0118] Solución 1 (PEG/iniciador): Se disolvió 1 g de Jeffamine M-2070 (PM 2000, Huntsman) en 20 ml de agua destilada en un vial de vidrio, y el pH se ajustó a pH 6 con HCl 5 M.

25 **[0119]** Solución 2 (fase de monómero): se mezclaron bien 4,5 g de cianoacrilato de n-butilo (monómero, Henkel Loctite, Irlanda) y 80 mg de Miglyol 810N (coestabilizante, Cremer, Alemania) en un vial de vidrio.

[0120] Solución 3 (PEG/iniciador/estabilizante): se disolvieron 450 mg de Brij L23 (23 unidades de PEG, PM 1225, Sigma) y 19 mg de Jeffamine M-1000 (PM 1000, Huntsman) en 23 ml de HCl 0,1 M.

[0121] La solución 2 y 3 se mezclaron durante 30 segundos en un vial de vidrio colocado sobre hielo, usando un agitador magnético. La emulsión de aceite en agua se trató con ultrasonidos inmediatamente durante 3 minutos (intervalos 6x30 segundos) sobre hielo (Branson Digital Sonfier 450 CE, 60% de amplitud).

35 Se añadió la emulsión al vial de vidrio que contenía la solución 1 inmediatamente después del tratamiento con ultrasonidos y se polimerizó durante la noche a temperatura ambiente con rotación (15 rpm). El pH se aumentó a pH 5 y la polimerización se continuó durante 5 horas adicionales a temperatura ambiente con rotación (15 rpm). La solución se dializó (membrana de diálisis Spectra/Por MWCO 12-14000) extensamente frente a HCl 0,001 M (pH 3) a temperatura ambiente para separar el PEG sin reaccionar. El dializado se reemplazó 5 veces. El tamaño de partículas y su potencial zeta se determinaron usando el Malvern Nano Series zetasizer, en tampón de fosfato 0,01 M a pH 7.

40 El procedimiento mencionado antes produjo nanopartículas no dirigidas PEGiladas de 178 nm (diámetro medio z) con un índice de polidispersidad de 0,19, potencial zeta de -4 mV y concentración de nanopartículas de 5,3% (p/p) después de diálisis.

45

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de nanopartículas de direccionamiento de un homopolímero o copolímero de poli(cianoacrilato de alquilo), en el que dicho procedimiento comprende, en una sola etapa, la
5 polimerización aniónica de una miniemulsión de aceite en agua, en donde dicha miniemulsión comprende
(i) al menos un monómero de cianoacrilato de alquilo;
(ii) al menos dos polialquilenglicoles seleccionados del grupo que consiste en polietilenglicoles (PEG) y polipropilenglicoles (PPG) o mezclas de los mismos, en donde al menos uno de dichos polialquilenglicoles está unido
10 covalentemente a un resto de direccionamiento; y
(iii) opcionalmente uno o más agentes activos.
2. Un procedimiento para la preparación de nanopartículas de direccionamiento de un homopolímero o copolímero de poli(cianoacrilato de alquilo), en el que dicho procedimiento comprende añadir al menos dos
15 polialquilenglicoles seleccionados del grupo que consiste en polietilenglicoles (PEG) y polipropilenglicoles (PPG) o mezclas de los mismos, a una miniemulsión de aceite en agua, en el que dicha miniemulsión comprende
(i) al menos un monómero de cianoacrilato de alquilo; y
(ii) opcionalmente uno o más agentes activos;
20 y polimerizar la mezcla resultante por polimerización aniónica.
3. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicha miniemulsión se prepara por adición de dichos al menos dos polialquilenglicoles a una miniemulsión de aceite en agua que comprende dicho al menos un monómero
25 de cianoacrilato de alquilo y opcionalmente dichos uno o más agentes activos.
4. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que al menos uno de dichos polialquilenglicoles inicia la reacción de polimerización aniónica.
5. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que dichas nanopartículas son
30 nanopartículas furtivas.
6. El procedimiento según cualquier reivindicación anterior, en el que dicha miniemulsión comprende además un agente de reticulación polimerizable por radicales, preferiblemente un anhídrido o un acrilato.
35
7. El procedimiento según cualquier reivindicación anterior, en el que dicho al menos un monómero de cianoacrilato se selecciona del grupo que consiste en cianoacrilato de etilo, cianoacrilato de butilo, cianoacrilato de isohexilo, cianoacrilato de octilo y derivados y mezclas de los mismos.
8. El procedimiento según cualquier reivindicación anterior, en el que al menos uno de los polialquilenglicoles es un polietilenglicol, que comprende opcionalmente además un componente hidrófobo, p. ej., un componente de poli(óxido de propileno), en el que preferiblemente al menos uno de los polietilenglicoles es un copolímero de bloques de un polietilenglicol y polipropilenglicol y en el que más preferiblemente dicho copolímero comprende un grupo terminal hidroxilo o amino unido al bloque de poli(óxido de propileno).
40
9. El procedimiento de cualquier reivindicación anterior, en el que los restos de direccionamiento se seleccionan del grupo que consiste en péptidos, fragmentos de anticuerpos, moléculas de anticuerpos, nanocuerpos y aptámeros.
10. El procedimiento de cualquier reivindicación anterior, en el que el agente activo es un agente terapéutico y
50 es preferiblemente docetaxel, cabazitaxel, paclitaxel, 5-fluorouracilo, sorafenib, AMG900, temsirolimus, everolimus, carboplatino, oxaliplatino, picoplatino, tetraplatino, satraplatino, cisplatino, platino-DACH u ormaplatino.
11. El procedimiento de cualquier reivindicación anterior, en el que el agente activo es un agente de imagenología y se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en metales, sales de metales, colorantes de infrarrojo cercano, colorantes fluorescentes, agentes de quelación de PET/SPECT, agentes adecuados para MRI o espectroscopía Raman y productos radiofarmacéuticos.
55

12. Una nanopartícula de direccionamiento de un homopolímero o copolímero de poli(cianoacrilato de alquilo) preparada de acuerdo con el procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.
13. Una composición farmacéutica que comprende una nanopartícula de direccionamiento como se define en la
5 reivindicación 12 y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.
14. Una nanopartícula de direccionamiento como se define en la reivindicación 12, para usar en medicina.
15. Una nanopartícula de direccionamiento como se define en la reivindicación 12, para usar en el suministro de
10 fármacos o imagenología molecular.