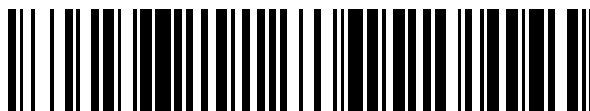


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 430 380**

51 Int. Cl.:

A61K 47/48 (2006.01)
A61K 49/00 (2006.01)
A61K 49/08 (2006.01)
A61K 49/14 (2006.01)
A61K 49/18 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
B82Y 5/00 (2011.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.05.2008 E 08795840 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2013 EP 2155255**

54 Título: **Composiciones que incluyen un compuesto hidrófobo y un conjugado de poliaminoácido**

30 Prioridad:

09.05.2007 US 916903 P

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

20.11.2013

73 Titular/es:

NITTO DENKO CORPORATION (100.0%)
1-1-2, Shimohozumi
Ibaraki-shi, Osaka 567-8680, JP

72 Inventor/es:

VAN, SANG;
SONG, YUCHENG;
WANG, XINGHE;
HOU, ZHENG;
FENG, ZHONGLING;
ZHAO, GANG y
YU, LEI

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 430 380 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones que incluyen un compuesto hidrófobo y un conjugado de poliaminoácido

Antecedentes de la invención**Campo de la Invención**

5 En el presente documento se desvelan generalmente composiciones que incluyen un compuesto hidrófobo y un conjugado de poliaminoácido. Las composiciones que se describen en el presente documento son útiles para diversas aplicaciones para la administración de fármacos, biomoléculas, y agentes de formación de imágenes. También se desvelan las composiciones que se describen en el presente documento para su uso para tratar, diagnosticar, y/o formar imágenes de un sujeto.

10 Descripción de la Técnica Relacionada

Diversos sistemas se han usado para la administración de fármacos, biomoléculas, y agentes de formación de imágenes. Por ejemplo, dichos sistemas incluyen cápsulas, liposomas, micropartículas, nanopartículas, y polímeros.

15 Diversos sistemas biodegradables a base de poliéster se han caracterizado y estudiado. El ácido poliláctico (PLA), el ácido poliglicólico y sus copolímeros de ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA) son algunos de los biomateriales mejor caracterizados con respecto al diseño y al rendimiento de aplicaciones para la administración de fármacos. Véase Uhrich, K.E., Cannizzaro, S.M., Langer, R.S., y Shakeshelf, K.M.; "Polymeric Systems for Controlled Drug Release," Chem. Rev. 1999, 99, 3181-3198 y Panyam J, Labhasetwar V. " Biodegradable nanoparticles for drug and gene delivery to cells and tissue," Adv. Drug. Deliv. Rev. 2003, 55, 329-47. Además, el metacrilato de 2-hidroxiopropilo (HPMA) se ha usado ampliamente para crear un polímero para aplicaciones para la administración de fármacos. También se están investigando sistemas biodegradables a base de polioctoésteres. Véase Heller, J.; Barr, J.; Ng, S.Y.; Abdellauoi, K.S. y Gurny, R. " Poly(ortho esters): synthesis, characterization, properties and uses." Adv. Drug Del. Rev. 2002, 54, 1015-1039. También se han estado investigando sistemas polianhídridos. Dichos polianhídridos, por lo general, son biocompatibles y se pueden degradar in vivo en compuestos relativamente no tóxicos que se eliminan desde el organismo en forma de metabolitos. Véase Kumar, N.; Langer, R.S. y Domb, A.J. "Polyanhydrides: an overview," Adv. Drug Del. Rev. 2002, 54, 889-91.

25 Los polímeros a base de aminoácidos también se han considerado como una fuente potencial de nuevos biomateriales. Los poliaminoácidos que tienen buena biocompatibilidad se han investigado para administrar compuestos de bajo peso molecular. Un número relativamente pequeño de ácidos poliglutámicos y copolímeros se han identificado como materiales candidatos para la administración de fármacos. Véase Bourke, S.L. y Kohn, J. "Polymers derived from the amino acid L-tyrosine: polycarbonates, polyarylates and copolymers with poly(ethylene glycol)." Adv. Drug Del. Rev., 2003, 55, 447- 466.

35 Los fármacos anticáncer hidrófobos, proteínas terapéuticas, y polipéptidos administrados en ocasiones experimentan una biodisponibilidad escasa. Dicha biodisponibilidad escasa se puede deber a la incompatibilidad de las soluciones bifásicas de fármacos hidrófobos y las soluciones acuosas y/o la rápida eliminación de estas moléculas de la circulación sanguínea por degradación enzimática. Una técnica para aumentar la eficacia de las proteínas y otros agentes de molécula pequeña administrados implica la conjugación del agente administrado con un polímero, tal como una molécula de polietilenglicol ("PEG"), que puede proporcionar protección a partir de la degradación enzimática in vivo. Dicha "PEGilación" a menudo mejora el tiempo de circulación y, por lo tanto, la biodisponibilidad de un agente administrado.

40 El PEG, sin embargo, presenta defectos en determinados aspectos. Por ejemplo, ya que el PEG es un polímero lineal, la protección estérica proporcionada por el PEG es limitada, en comparación con polímeros ramificados. Otro defecto del PEG es que generalmente es susceptible de derivatización en sus dos extremos. Esto limita el número de otras moléculas funcionales (por ejemplo, las útiles para la administración de proteínas o de fármacos a tejidos específicos) que se pueden conjugar con PEG.

45 El ácido poliglutámico (PGA) es otro polímero de elección para la solubilización de fármacos anticáncer hidrófobos. Se han presentado muchos fármacos anticáncer conjugados con PGA. Véase Chun Li. "Poly(L-glutamic acid)-anticancer drug conjugates." Adv. Drug Del. Rev., 2002, 54, 695-713. Sin embargo, ninguno está aprobado actualmente por la FDA.

50 Paclitaxel, extraído de la corteza del árbol Tejo del Pacífico, es un medicamento aprobado por la FDA para el tratamiento de cáncer de ovarios y cáncer de mama. Wani y col. "Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from Taxus brevifolia," J. Am. Chem. Soc. 1971, 93, 2325-7. Sin embargo, al igual que otros fármacos anticáncer, paclitaxel experimenta una biodisponibilidad escasa debido a su hidrofobicidad e insolubilidad en soluciones acuosas. Una forma de solubilizar el paclitaxel es formularlo en una mezcla de Cremophor-EL y etanol deshidratado (1:1, v/v). Sparreboom y col. "Cremophor EL-mediated Alteration of Paclitaxel Distribution in Human Blood: Clinical Pharmacokinetic Implications," Cancer Research, 1999, 59, 1454-1457. Esta formulación está comercializada actualmente como Taxol® (Bristol-Myers Squibb). Otro

procedimiento para solubilizar el paclitaxel es mediante emulsificación usando homogeneización por alta cizalla. Constantinides y col. "Formulation Development and Antitumor Activity of a Filter-Sterilizable Emulsion of Paclitaxel," *Pharmaceutical Research* 2000, 17, 175-182. Recientemente, se han presentado conjugados de polímero-paclitaxel en varios ensayos clínicos. Ruth Duncan, "The Dawning era of polymer therapeutics," *Nature Reviews Drug Discovery* 2003, 2, 347-360. Más recientemente, el paclitaxel se ha formulado en nanopartículas con proteína de albúmina humana y se ha usado en estudios clínicos. Damascelli y col., "Intraarterial chemotherapy with polyoxyethylated castor oil free paclitaxel, incorporated in albumin nanoparticles (ABI-007): Phase II study of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck and anal canal: preliminary evidence of clinical activity." *Cancer*, 2001, 92, 2592-602, e Ibrahim y col. "Phase I and pharmacokinetic study of ABI-007, a Cremophor-free, protein-stabilized, nanoparticle formulation of paclitaxel," *Clin. Cancer Res.* 2002, 8, 1038-44. Esta formulación está comercializada actualmente como Abraxane® (American Pharmaceutical Partners, Inc.).

La formación de imágenes por resonancia magnética (MRI) es una herramienta importante en el diagnóstico y la determinación de la etapa de la enfermedad ya que es no invasiva y no irradiativa. Véase Bulte y col. "Magnetic resonance microscopy and histology of the CNS," *Trends in Biotechnology*, 2002, 20, S24-S28. Aunque se pueden obtener imágenes de tejidos, MRI con agentes de contraste mejora significativamente su resolución. Sin embargo, los iones metálicos paramagnéticos adecuados para los agentes de contraste para MRI a menudo son tóxicos. Uno de los procedimientos para reducir la toxicidad es quelar estos iones metálicos con moléculas polidentadas tales como moléculas de pentaacetato de dietilentriamina (DTPA). Gd-DTPA fue aprobado por la FDA en 1988 para usos clínicos, y actualmente se comercializa como Magnevist®. Otros quelatos de Gd fueron aprobados por la FDA y comercializados, y otros muchos están en desarrollo. Véase Caravan y col. "Gadolinium (III) Chelates as MRI Contrast Agents: Structure, Dynamics, and Applications," *Chem. Rev.* 1999, 99, 2293-2352.

Sin embargo, Gd-DTPA no es ideal para la dirección a tejidos tumorales debido a que carece de especificidad. Cuando Gd-DTPA se administra mediante inyección IV, se difunde espontáneamente y rápidamente en el espacio extravascular de los tejidos. Por lo tanto, normalmente se necesitan grandes cantidades de agentes de contraste para producir imágenes de contraste razonables. Además, se elimina rápidamente por filtración renal. Para evitar la difusión y la filtración, se han desarrollado agentes de contraste para MRI macromolecular. Véase Caravan y col. "Gadolinium(III) Chelates as MRI Contrast Agents: Structure, Dynamics, and Applications," *Chem. Rev.* 1999, 99, 2293-2352. Estos agentes de contraste para MRI macromolecular incluyen quelatos de proteína-MRI, quelatos de polisacáridos-MRI, y quelatos de polímero-MRI. Véase Lauffer y col. "Preparation and Water Relaxation Properties of Proteins Labeled with Paramagnetic Metal Chelates," *Magn. Reson. Imaging* 1985, 3, 11-16; Sirlin y col. "Gadolinium-DTPA-Dextran: A Macromolecular MR Blood Pool Contrast Agent," *Acad. Radiol.* 2004, 11, 1361-1369; Lu y col. "Poly(L-glutamic acid) Gd(III)-DOTA Conjugate with a Degradable Spacer for Magnetic Resonance Imaging," *Bioconjugate Chem.* 2003, 14, 715-719; y Wen y col. "Synthesis y Characterization of Poly(L-glutamic acid) Gadolinium Chelate: A New Biodegradable MRI Contrast Agent," *Bioconjugate Chem.* 2004, 15, 1408-1415.

Recientemente, se han desarrollado agentes de contraste para MRI específicos de tejidos. Véase Weinmann y col. "Tissue-specific MR contrast agents." *Eur. J. Radiol.* 2003, 46, 33-44. Sin embargo, no se han presentado agentes de contraste para MRI específicos de tumores en aplicaciones clínicas. Se han presentado partículas de tamaño nano para dirigir los tejidos tumorales mediante una permeación y un efecto de retención (EPR) mejorados. Véase Brannon-Peppas y col. "Nanoparticle and targeted systems for cancer therapy." *ADDR*, 2004, 56, 1649-1659.

Nakanishi y col, 2001 (*J Control Release* 74 (1-3): 295-302; D1) describen el desarrollo del sistema de vehículo de micelas poliméricas para la doxorubicina.

Sumario de la Invención

Los agentes para formación de imágenes y los fármacos relativamente hidrófobos (tal como determinados fármacos anticáncer, proteínas terapéuticas y polipéptidos hidrófobos) experimentan a menudo escasa biodisponibilidad. Se cree que este problema es debido, al menos en parte, a la escasa solubilidad de estos agentes para formación de imágenes y fármacos en sistemas acuosos. Determinados fármacos enzimáticamente degradables también experimentan escasa biodisponibilidad ya que se degradan de forma relativamente rápida en el sistema circulatorio, dando como resultado una rápida eliminación del organismo.

Los inventores han descubierto nuevas composiciones que incluyen un conjugado polimérico, un primer fármaco hidrófobo, y un segundo fármaco hidrófobo. El primer y el segundo fármacos hidrófobos de las composiciones de la invención están seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un taxano, una camptoteca y una antraciclina, y las referencias al primer y segundo fármacos hidrófobos, en el presente documento, se interpretarán en consecuencia. Los conjugados poliméricos de las composiciones que se describen en el presente documento son capaces de conjugarse con un número de agentes, tales como agentes para formación de imágenes, agentes de dirección, agentes estabilizantes y/o fármacos. En algunas realizaciones, los polímeros y los conjugados resultantes se acumulan preferentemente en determinados tejidos (por ejemplo, tejidos tumorales) y/o determinados receptores, y son útiles de este modo para la administración de fármacos (por ejemplo, fármacos anticáncer) y/o agentes para formación de imágenes a partes específicas del organismo (por ejemplo, tumores). En algunas realizaciones, los polímeros que se describen en el presente documento y los conjugados resultantes pueden formar nanopartículas que solubilizan eficazmente el fármaco en un sistema acuoso mediante su dispersión a un nivel molecular,

5 aumentando de este modo la funcionalidad y/o la biodisponibilidad del fármaco.

En algunas realizaciones, el conjugado polimérico puede incluir una matriz polimérica que retiene de forma no covalente al primer fármaco hidrófobo, encapsulando eficazmente o encapsulando parcialmente el primer fármaco hidrófobo dentro de la matriz polimérica. En una realización, un grupo que puede incluir un segundo fármaco hidrófobo puede estar unido o conjugado al polímero. Las estructuras del primer y el segundo fármacos hidrófobos pueden ser diferentes, o como alternativa, las estructuras del primer y segundo fármacos hidrófobos ser las mismas.

10 Una realización que se describe en el presente documento se refiere a una composición que puede incluir un primer fármaco hidrófobo, un segundo fármaco hidrófobo y un conjugado polimérico, en la que el conjugado polimérico comprende una matriz polimérica que encapsula de forma no covalente o parcialmente al menos una porción del primer fármaco hidrófobo dentro de ella; el conjugado polimérico comprende una unidad de repetición de fórmula (1), que se describe a continuación; en la que n puede ser 1 o 2; cada A^1 puede ser independientemente oxígeno o NR^5 , en el que R^5 puede ser hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; y al menos uno de R^1 y R^2 puede ser un grupo que comprende el segundo fármaco hidrófobo; en la que

15 si sólo uno de R^1 y R^2 es el grupo que comprende el segundo fármaco hidrófobo, el otro de R^1 y R^2 puede estar seleccionado entre hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-10} , un grupo arilo C_{6-20} , un grupo amonio, un metal alcalino, un ligando polidentado, un precursor de ligando polidentado con átomos de oxígeno protegidos, un grupo que comprende un agente de dirección, un grupo que comprende un agente para formación de imágenes ópticas, un grupo que comprende un agente para formación de imágenes por resonancia magnética nuclear, y un grupo que comprende un agente estabilizante.

20 Otra realización que se describe en el presente documento se refiere a un procedimiento para preparar la composición que se describe en el presente documento que comprende las etapas de disolver al menos parcialmente el conjugado polimérico en un disolvente, y combinar el primer fármaco hidrófobo con el conjugado polimérico disuelto al menos parcialmente para formar una mezcla.

25 La composición de la invención que se describe en el presente documento se puede usar en un procedimiento para tratar o mitigar una enfermedad o afección que puede incluir la administración de una cantidad eficaz del conjugado polimérico que se describe en el presente documento a un mamífero en necesidad del mismo.

La composición de la invención que se describe en el presente documento se puede usar en un procedimiento para diagnosticar una enfermedad o afección que puede incluir la administración de una cantidad eficaz del conjugado polimérico que se describe en el presente documento a un mamífero en necesidad del mismo.

30 La composición de la invención que se describe en el presente documento se puede usar en un procedimiento para formación de imágenes de una porción de tejido que puede incluir la puesta en contacto de una porción de tejido con una cantidad eficaz del conjugado polimérico que se describe en el presente documento.

Estas y otras realizaciones se describen con mayor detalle a continuación.

Breve descripción de los dibujos

35 La Figura 1 muestra un esquema de formulación de encapsulación de paclitaxel que usa un conjugado de poli(γ -glutamil-glutamina)-paclitaxel.

La Figura 2 muestra una comparación de la concentración en plasma de paclitaxel entre una composición que comprende paclitaxel tal como se describe en el presente documento y una formulación convencional de paclitaxel.

40 La Figura 3 muestra una comparación de la concentración tumoral de paclitaxel entre una composición que comprende paclitaxel tal como se describe en el presente documento y una formulación convencional de paclitaxel.

La Figura 4 muestra el cambio de peso corporal en ratones después del tratamiento con una composición que comprende paclitaxel tal como se describe en el presente documento en comparación con un control positivo y un control negativo.

45 La Figura 5 muestra el efecto antitumoral en ratones después del tratamiento con una composición que comprende paclitaxel tal como se describe en el presente documento en comparación con un control positivo y un control negativo.

Descripción detallada de las realizaciones preferentes

50 A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado tal como lo entiende normalmente un experto habitual en la materia, a menos que se indique lo contrario. En el caso de que haya una pluralidad de definiciones para un término en el presente documento, prevalecen los que se encuentran en esta sección a menos que se indique lo contrario.

El término "éster" se usa en el presente documento en su sentido habitual, y por lo tanto incluye un resto químico

con la fórmula $-(R)_n\text{-CO-OR}'$, en la que R y R' están seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través de un carbono del anillo) y heteroalíclico (unido a través de un carbono del anillo), y en la que n es 0 o 1.

5 El término "amida" se usa en el presente documento en su sentido habitual, y por lo tanto incluye un resto químico con la fórmula $-(R)_n\text{-C(O)NHR}'$ o $-(R)_n\text{-NHC(O)R}'$, en las que R y R' están seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través de un carbono del anillo) y heteroalíclico (unido a través de un carbono del anillo), y en las que n es 0 o 1. Una amida puede estar incluida en un aminoácido o una molécula de péptido unidos a la molécula del fármaco tal como se describe en el presente documento, formando de este modo un profármaco.

10 Cualquier cadena lateral de amina, hidroxilo, o carboxilo en los compuestos que se desvelan en el presente documento puede estar esterificada o amidificada. Los procedimientos y los grupos específicos a usar para conseguir este resultado final son conocidos por los expertos en la materia y se pueden encontrar fácilmente en fuentes de referencia tales como Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª Ed., John Wiley e Hijos, Nueva York, NY, 1999.

15 Como se usa en el presente documento, "alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificado que comprende un grupo hidrocarburo totalmente saturado (sin enlaces dobles ni triples). El grupo alquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (siempre que aparezca en el presente documento, un intervalo numérico tal como "de 1 a 20" se refiere a cada número entero en el intervalo dado; *por ejemplo*, "de 1 a 20 átomos de carbono" significa que el grupo alquilo puede consistir en 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, *etc.*, hasta e
20 incluyendo 20 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la aparición del término "alquilo" en el que no se designa ningún intervalo numérico). El grupo alquilo también puede ser un alquilo de tamaño medio que tenga de 1 a 10 átomos de carbono. El grupo alquilo también podría ser un alquilo inferior que tenga de 1 a 5 átomos de carbono. El grupo alquilo de los compuestos se puede denominar "alquilo C₁-C₄" o denominaciones similares. Solamente a modo de ejemplo, "alquilo C₁-C₄" indica que hay de uno a cuatro átomos de carbono en la cadena de
25 alquilo, es decir, la cadena de alquilo está seleccionada entre el grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, y t-butilo. Los grupos alquilo típicos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo, hexilo.

El grupo alquilo puede estar sustituido o sin sustituir. Cuando está sustituido, el grupo o grupos sustituyentes son uno o más grupos seleccionados individualmente e independientemente entre alqueno, alquino, cicloalquilo,
30 cicloalqueno, cicloalquino, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, aralquilo, heteroaralquilo, (heteroalíclico)alquilo, hidroxilo, hidroxilo protegido, alcoxi, ariloxi, acilo, éster; mercapto, alquiltio, ariltio, ciano, halógeno, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxi, carboxi con C protegido, O-carboxi, isocianato, tiocianato, isotiocianato, nitro, sililo, sulfenilo, sulfonilo, sulfonilo, haloalquilo (por ejemplo, mono-, di- y trihaloalquilo), haloalcoxi (por ejemplo, mono-, di- y trihaloalcoxi),
35 trihalometanosulfonilo, trihalometanosulfonamido, y amino, que incluye grupos amino mono- y disustituidos, y los derivados protegidos de los mismos. Siempre que se describe que un sustituyente está "opcionalmente sustituido" ese sustituyente puede estar sustituido con uno de los sustituyentes que se han mencionado anteriormente.

Como se usa en el presente documento, "arilo" se refiere a un sistema de anillo aromático monocíclico o policíclico carbocíclico (todos carbonos) que tiene un sistema de electrones pi totalmente deslocalizados. Los ejemplos de
40 grupos arilo incluyen benceno, naftaleno y azuleno. Un grupo arilo de la presente invención puede estar sustituido o sin sustituir. Cuando está sustituido, átomos de hidrógeno están reemplazados con un grupo o grupos sustituyentes que son uno o más grupos seleccionados independientemente entre alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, aralquilo, heteroaralquilo, (heteroalíclico)alquilo, hidroxilo, hidroxilo protegido, alcoxi, ariloxi, acilo, éster, mercapto, ciano, halógeno, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxi, carboxi con C protegido, O-carboxi, isocianato, tiocianato, isotiocianato, nitro, sililo, sulfenilo, sulfonilo, sulfonilo, haloalquilo (por ejemplo, mono-, di- y trihaloalquilo), haloalcoxi (por ejemplo, mono-, di- y trihaloalcoxi), trihalometanosulfonilo, trihalometanosulfonamido, y amino, que incluye grupos amino mono- y disustituido, y los derivados protegidos de los
45 mismos, a menos que los grupos sustituyentes se indiquen de otro modo.

50 Un "quelato de metal paramagnético" es un complejo en el que un ligando está unido a un ión de metal paramagnético. Los ejemplos incluyen Ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético (DOTA)-Gd (III), DOTA-Itrio-88, DOTA-Indio-111, ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA)-Gd(III), DTPA-itrio-88, DTPA-Indio-111.

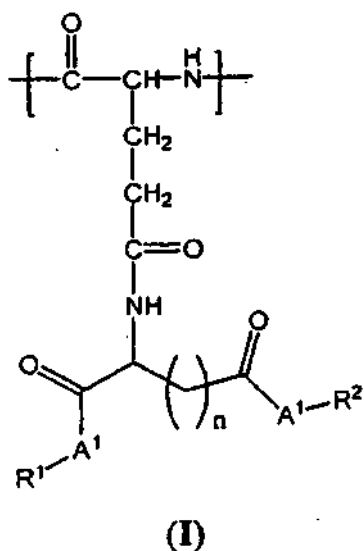
Un "ligando polidentado" es un ligando que se puede unir por sí mismo a través de dos o más puntos de unión a un ión metálico, por ejemplo, a través de enlaces covalentes coordinados. Ejemplos de ligandos polidentados incluyen
55 ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA), ácido tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético (DOTA), tetraacetato de (1,2-etanodiildinitrilo) (EDTA), etilendiamina, 2,2'-bipiridina (bipi), 1,10-fenantrolina (fen), 1,2-bis(difenilfosfino)etano (DPPE), 2,4-pentanodiona (acac), y etanodioato (ox).

Un "precursor de ligando polidentado con átomos de oxígeno protegidos" es un ligando polidentado que comprende átomos de oxígeno, tales como los átomos de oxígeno con enlace sencillo de los grupos carboxilo, que están protegidos con grupos protectores adecuados. Grupos protectores adecuados incluyen grupos alquilo inferiores, bencilos, y sililo.

- 5 Un "agente estabilizante" es un sustituyente que potencia la biodisponibilidad y/o prolonga la vida media de un conjugado de vehículo-fármaco in vivo haciéndolo más resistente a enzimas hidrolíticas y menos inmunogénico. Un agente estabilizante a modo de ejemplo es el polietilenglicol (PEG).

Se entiende que, en cualquier compuesto que se describe en el presente documento que tiene uno o más centros quirales, si no se indica expresamente una estereoquímica absoluta, entonces cada centro puede tener independientemente configuración R o configuración S o una mezcla de las mismas. Por lo tanto, los compuestos que se proporcionan en el presente documento pueden ser enantioméricamente puros o pueden ser mezclas estereoisoméricas. Además, se entiende que, en cualquier compuesto que se describe en el presente documento que tenga uno o más enlaces dobles que generan isómeros geométricos que se pueden definir como E o Z cada doble enlace puede ser independientemente E o Z o una mezcla de los mismos. De forma análoga, también se pretende que estén incluidas todas las formas tautoméricas.

La composición de la invención incluye un primer fármaco hidrófobo, un segundo fármaco hidrófobo y un conjugado polimérico, en la que el conjugado polimérico comprende una matriz polimérica que atrapa no covalentemente al menos una porción del primer fármaco hidrófobo en la misma; el conjugado polimérico puede incluir una unidad de repetición de fórmula (I):



20 en la que n puede ser 1 o 2; cada A¹ puede ser independientemente oxígeno o NR⁵, en el que R⁵ puede ser hidrógeno o alquilo C₁₋₄; y al menos uno de R¹ y R² puede ser un grupo que puede incluir el segundo fármaco hidrófobo; en la que si solamente uno de R¹ y R² es el grupo que comprende el segundo fármaco hidrófobo, el otro de R¹ y R² puede estar seleccionado entre hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₁₀, un grupo arilo C₆₋₂₀, un grupo amonio, un metal alcalino, un ligando polidentado, un precursor de ligando polidentado con átomos de oxígeno protegidos, un grupo que comprende un agente de dirección, un grupo que comprende un agente para formación de imágenes ópticas, un grupo que comprende un agente para formación de imágenes por resonancia magnética nuclear, y un grupo que comprende un agente estabilizante; y en la que el primer y segundo fármacos hidrófobos están seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un taxano, una camptoteca y una antraciclina. En algunas realizaciones, n puede ser igual a 1. En otras realizaciones, n puede ser igual a 2.

El agente de dirección, el agente para formación de imágenes ópticas, el agente para formación de imágenes por resonancia magnética, y los agentes estabilizantes en el presente documento se pueden denominar, de una manera general, "agentes".

35 En algunas realizaciones, el primer fármaco hidrófobo tiene una estructura química que es diferente a la del segundo fármaco hidrófobo. En otras realizaciones, el primer fármaco hidrófobo tiene una estructura química que es la misma que la del segundo fármaco hidrófobo.

Las composiciones que se describen en el presente documento pueden incluir un primer fármaco hidrófobo y un segundo fármaco hidrófobo. El segundo fármaco hidrófobo puede estar unido covalentemente o conjugado con el polímero, mientras que el primer fármaco hidrófobo puede estar encapsulado de forma no covalente o parcialmente encapsulado dentro de la matriz polimérica. En una realización, las velocidades de liberación del primer fármaco hidrófobo y del segundo fármaco hidrófobo de la composición pueden variar a medida que la composición se

degrada. El primer fármaco hidrófobo se libera a una primera velocidad a partir de la composición a una velocidad relativa que se debe, al menos en parte, a la manera en la que está encapsulado de forma no covalente dentro de la matriz polimérica. El segundo fármaco hidrófobo se libera a una segunda velocidad a partir de la composición, porque está unido covalentemente, al menos en parte, al conjugado polimérico. Por lo tanto, el primer fármaco hidrófobo y el segundo fármaco hidrófobo tienen diferentes interacciones físicas con el polímero. A medida que el polímero se degrada, el primer fármaco hidrófobo se libera desde el polímero de una manera diferente a la que se libera el segundo fármaco hidrófobo desde el polímero. En una realización, la primera velocidad de liberación es mayor que la segunda velocidad de liberación.

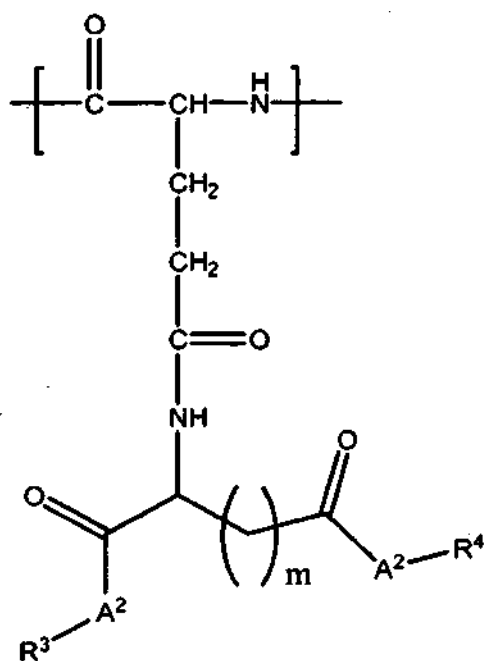
Las composiciones que pueden incluir un primer fármaco hidrófobo, un segundo fármaco hidrófobo, y un conjugado polimérico pueden estar presentes en diversas formas. Por ejemplo, la composición puede estar presente en forma de partículas, copos, varillas, fibras, películas, espumas, suspensiones (en líquido o en gas), un gel, un sólido, y/o un líquido. El tamaño y la forma de estas formas diversas no están limitados. En una realización, la composición puede estar presente en forma de partículas. Las partículas de la composición pueden ser de cualquier tamaño o forma. En una realización, las partículas pueden tener un diámetro de hasta aproximadamente 1000 micrómetros. En una realización, las partículas pueden tener un diámetro entre aproximadamente 0,1 micrómetros y aproximadamente 500 micrómetros. En una realización, las partículas pueden tener un diámetro entre aproximadamente 1 micrómetro y aproximadamente 100 micrómetros. En una realización, la composición está presente en forma de nanopartículas. En una realización, las nanopartículas pueden tener un diámetro entre aproximadamente 0,1 nanómetros y aproximadamente 500 nanómetros. En una realización, las nanopartículas pueden tener un diámetro entre aproximadamente 1 nanómetro y aproximadamente 250 nanómetros. En una realización, las nanopartículas pueden tener un diámetro entre aproximadamente 10 nanómetros y aproximadamente 100 nanómetros.

El tamaño de partícula se puede ajustar para controlar la velocidad de liberación del fármaco de la composición en un entorno en particular, por ejemplo, *in vivo*. Las partículas relativamente grandes de la composición pueden tener una vida útil más larga que la de las partículas más pequeñas. Sin embargo, la velocidad a la que las partículas más grandes liberan el fármaco puede ser mayor que la de las partículas más pequeñas que tienen una forma similar, debido a la mayor cantidad de área superficial de las partículas relativamente más grandes. La velocidad de degradación de la composición y la vida útil de la composición en un entorno en particular, se pueden usar para proporcionar control sobre la cantidad del primer fármaco hidrófobo y del segundo fármaco hidrófobo que se liberan. Los expertos en la materia, guiados por la divulgación del presente documento, pueden ajustar el tamaño de partícula para controlar la velocidad de degradación de la composición y, de este modo, controlar aún más la velocidad de liberación del primer fármaco hidrófobo y del segundo fármaco hidrófobo.

En una realización, el tamaño de la partícula puede proporcionar un tiempo de circulación relativamente largo de la composición después de la colocación sobre o la administración a un sujeto. Las partículas relativamente más grandes o las nanopartículas que tienen, por ejemplo, un diámetro de aproximadamente 100 nm, 200 nm, 500 nm, o superior se degradan a una velocidad tal que la composición tiene una vida media relativamente larga en el torrente sanguíneo después de la colocación sobre o la administración a un sujeto. El tiempo de circulación más largo de la composición, combinado con diferentes velocidades de liberación del primer fármaco hidrófobo y del segundo fármaco hidrófobo puede proporcionar una mayor acumulación de los fármacos en un tejido diana, tal como un tejido tumoral.

La Figura 1 es una representación de una realización de una composición que comprende un primer fármaco hidrófobo, un segundo fármaco hidrófobo, y un conjugado polimérico. La Figura 1 muestra un esquema de formulación, en el que el conjugado polimérico (que incluye el segundo fármaco hidrófobo) comprende un conjugado del poli(γ -glutamil-glutamina)-paclitaxel y el primer fármaco hidrófobo comprende paclitaxel. Tal como se muestra en la Figura 1, el segundo fármaco hidrófobo (en este ejemplo, paclitaxel), está unido covalentemente a la poli(γ -glutamil-glutamina) en diversas ramas a lo largo del polímero. Este conjugado polimérico puede estar disuelto o parcialmente disuelto y a continuación se puede combinar con un primer fármaco hidrófobo (en este ejemplo, también paclitaxel) en un procedimiento que se describe en detalle a continuación. La composición o la formulación resultante se muestra en la Figura 1, en la que el conjugado polimérico mantiene al paclitaxel unido covalentemente a ésta en diversas ramas del polímero, y también encapsula o encapsula parcialmente el paclitaxel libre dentro de la matriz polimérica.

En algunas realizaciones, el conjugado polimérico (que comprende una unidad de repetición de fórmula (I)) puede incluir adicionalmente una unidad de repetición de fórmula (II):



(II)

en la que m puede ser 1 o 2; cada A² puede ser independientemente oxígeno o NR⁶, en el que R⁶ puede ser hidrógeno o un alquilo C₁₋₄; y R³ y R⁴ cada uno puede estar seleccionado independientemente entre hidrógeno, amonio, y un metal alcalino. En algunas realizaciones, m puede ser igual a 1. En otras realizaciones, m puede ser igual a 2.

La cantidad del primer fármaco hidrófobo presente en la composición puede variar en un amplio intervalo. En una realización, el primer fármaco hidrófobo puede estar presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 50 % (peso/peso) basada en la relación de masas del primer fármaco hidrófobo al peso combinado del primer fármaco hidrófobo y el conjugado polimérico (el peso del primer fármaco hidrófobo se tiene en cuenta en el primer conjugado polimérico). En una realización, el primer fármaco hidrófobo puede estar presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 40 % (peso/peso) basada en la relación de masas del primer fármaco hidrófobo al peso combinado del primer fármaco hidrófobo y el conjugado polimérico. En una realización, el primer fármaco hidrófobo puede estar presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 30 % (peso/peso) basada en la relación de masas del primer fármaco hidrófobo al peso combinado del primer fármaco hidrófobo y el conjugado polimérico. En una realización, el primer fármaco hidrófobo puede estar presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 20 % (peso/peso) basada en la relación de masas del primer fármaco hidrófobo al peso combinado del primer fármaco hidrófobo y el conjugado polimérico. En una realización, el primer fármaco hidrófobo puede estar presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 10 % (peso/peso) basada en la relación de masas del primer fármaco hidrófobo al peso combinado del primer fármaco hidrófobo y el conjugado polimérico. En una realización, el primer fármaco hidrófobo puede estar presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 40 % (peso/peso) basada en la relación de masas del primer fármaco hidrófobo al peso combinado del primer fármaco hidrófobo y el conjugado polimérico. En una realización, el primer fármaco hidrófobo puede estar presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 30 % (peso/peso) basada en la relación de masa del primer fármaco hidrófobo al peso combinado del primer fármaco hidrófobo y el conjugado polimérico. En una realización, el primer fármaco hidrófobo puede estar presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente un 20 % a aproximadamente un 40 % (peso/peso) basada en la relación de masas del primer fármaco hidrófobo al peso combinado del primer fármaco hidrófobo y el conjugado polimérico. En una realización, el primer fármaco hidrófobo puede estar presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente un 30 % a aproximadamente un 50 % (peso/peso) basada en la relación de masas del primer fármaco hidrófobo al peso combinado del primer fármaco hidrófobo y el conjugado polimérico.

La cantidad del segundo fármaco hidrófobo presente en la composición también puede variar en un amplio intervalo. En una realización, el conjugado polimérico puede incluir una cantidad del segundo fármaco hidrófobo en el intervalo de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 50 % (peso/peso) basada en la relación de masas del segundo fármaco hidrófobo al peso combinado del primer fármaco hidrófobo y el conjugado polimérico (el peso del segundo fármaco hidrófobo se tiene en cuenta en el conjugado polimérico). En una realización, el conjugado polimérico puede incluir una cantidad del segundo fármaco hidrófobo en el intervalo de aproximadamente un 1 % a aproximadamente

un 40 % (peso/peso) basada en la relación de masas del segundo fármaco hidrófobo al peso combinado del primer fármaco hidrófobo y el conjugado polimérico. En una realización, el conjugado polimérico pueden incluir una cantidad del segundo fármaco hidrófobo en el intervalo de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 30 % (peso/peso) basada en la relación de masas del segundo fármaco hidrófobo al peso combinado del primer fármaco hidrófobo y el conjugado polimérico. En una realización, el conjugado polimérico pueden incluir una cantidad del segundo fármaco hidrófobo en el intervalo de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 20 % (peso/peso) basada en la relación de masas del segundo fármaco hidrófobo al peso combinado del primer fármaco hidrófobo y el conjugado polimérico. En una realización, el conjugado polimérico pueden incluir una cantidad del segundo fármaco hidrófobo en el intervalo de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 10 % (peso/peso) basada en la relación de masas del segundo fármaco hidrófobo al peso combinado (peso/peso) basado en la relación de masas del segundo fármaco hidrófobo al peso combinado del primer fármaco hidrófobo y el conjugado polimérico. En una realización, el conjugado polimérico pueden incluir una cantidad del segundo fármaco hidrófobo en el intervalo de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 40 % (peso/peso) basada en la relación de masas del segundo fármaco hidrófobo al peso combinado del primer fármaco hidrófobo y el conjugado polimérico. En una realización, el conjugado polimérico pueden incluir una cantidad del segundo fármaco hidrófobo en el intervalo de aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 30 % (peso/peso) basada en la relación de masas del segundo fármaco hidrófobo al peso combinado del primer fármaco hidrófobo y el conjugado polimérico. En una realización, el conjugado polimérico pueden incluir una cantidad del segundo fármaco hidrófobo en el intervalo de aproximadamente un 20 % a aproximadamente un 40 % (peso/peso) basada en la relación de masas del segundo fármaco hidrófobo al peso combinado del primer fármaco hidrófobo y el conjugado polimérico. En una realización, el conjugado polimérico pueden incluir una cantidad del segundo fármaco hidrófobo en el intervalo de aproximadamente un 30 % a aproximadamente un 50 % (peso/peso) basada en la relación de masas del segundo fármaco hidrófobo al peso combinado del primer fármaco hidrófobo y el conjugado polimérico.

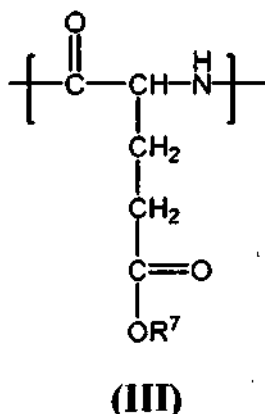
La cantidad de agente o agentes, tales como un agente de dirección, un agente para formación de imágenes ópticas, un agente para formación de imágenes por resonancia magnética nuclear, y un agente estabilizante, presente en el polímero puede variar en un amplio intervalo. Además, la cantidad de ligando o precursor de ligando presente en el polímero puede variar en un amplio intervalo. En una realización, el conjugado polimérico puede incluir una cantidad de un agente o agentes, un ligando, y/o un precursor de ligando en el intervalo de aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 50 % (peso/peso) basada en la relación de masas del agente o agentes, ligando, y/o precursor de ligando al conjugado polimérico (el peso del agente o agentes, ligando, y/o precursor de ligando se tiene en cuenta, junto con el peso del segundo fármaco hidrófobo, en el conjugado polimérico). En una realización, el conjugado polimérico puede incluir una cantidad de un agente o agentes, un ligando, y/o un precursor de ligando en el intervalo de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 40 % (peso/peso) basada en la relación de masas del agente o agentes, ligando, y/o precursor de ligando al conjugado polimérico. En una realización, el conjugado polimérico puede incluir una cantidad de un agente o agentes, un ligando, y/o un precursor de ligando en el intervalo de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 30 % (peso/peso) basada en la relación de masas del agente o agentes, ligando, y/o precursor de ligando al conjugado polimérico. En una realización, el conjugado polimérico puede incluir una cantidad de un agente o agentes, un ligando, y/o un precursor de ligando en el intervalo de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 20 % (peso/peso) basada en la relación de masas del agente o agentes, ligando, y/o precursor de ligando al conjugado polimérico. En una realización, el conjugado polimérico puede incluir una cantidad de un agente o agentes, un ligando, y/o un precursor de ligando en el intervalo de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 10 % (peso/peso) basada en la relación de masas del agente o agentes, ligando, y/o precursor de ligando al conjugado polimérico. En una realización, el conjugado polimérico puede incluir una cantidad de un agente o agentes, un ligando, y/o un precursor de ligando en el intervalo de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 40 % (peso/peso) basada en la relación de masas del agente o agentes, ligando, y/o precursor de ligando al conjugado polimérico. En una realización, el conjugado polimérico puede incluir una cantidad de un agente o agentes, un ligando, y/o un precursor de ligando en el intervalo de aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 30 % (peso/peso) basada en la relación de masas del agente o agentes, ligando, y/o precursor de ligando al conjugado polimérico. En una realización, el conjugado polimérico puede incluir una cantidad de un agente o agentes, un ligando, y/o un precursor de ligando en el intervalo de aproximadamente un 20 % a aproximadamente un 40 % (peso/peso) basada en la relación de masas del agente o agentes, ligando, y/o precursor de ligando al conjugado polimérico. En una realización, el conjugado polimérico puede incluir una cantidad de un agente o agentes, un ligando, y/o un precursor de ligando en el intervalo de aproximadamente un 30 % a aproximadamente un 50 % (peso/peso) basada en la relación de masas del agente o agentes, ligando, y/o precursor de ligando al conjugado polimérico.

El conjugado polimérico puede contener uno o más átomos de carbono quiral. El carbono quiral (que puede estar indicado con un asterisco *) puede tener la configuración *rectus* (mano derecha) o *sinister* (mano izquierda), y de este modo la unidad de repetición puede ser racémica, enantiomérica, o enriquecida enantioméricamente. Los símbolos "n" y "*" (que designan un carbono quiral), tal como se usan en cualquier parte en el presente documento, tienen el mismo significado tal como se ha especificado anteriormente, a menos que se indique lo contrario.

Los polímeros que comprenden una unidad de repetición de fórmula (I) y una unidad de repetición de fórmula (II) pueden ser copolímeros que comprenden dos o más unidades de repetición diferentes de fórmulas (I) y (II). Además,

los polímeros que comprenden una unidad de repetición de fórmula (I) (que incluyen polímeros que contienen una unidad de repetición de fórmula (II)) pueden ser copolímeros que comprenden otras unidades de repetición que no tienen la fórmula (I) y/o no tienen la fórmula (II). El número de unidades de repetición de fórmula (I) y unidades de repetición de fórmula (II) en el polímero, cada una puede variar en un amplio intervalo, cada una puede estar independientemente en el intervalo de aproximadamente 50 a aproximadamente 5.000, tal como de aproximadamente 100 a aproximadamente 2.000.

Una amplia diversidad de otras unidades de repetición pueden estar incluidas en el conjugado polimérico con la unidad de repetición de fórmula (I) y, opcionalmente, la unidad de repetición de fórmula (II). En algunas realizaciones, el conjugado polimérico comprende adicionalmente una unidad de repetición de fórmula (III):



en la que R^7 puede ser hidrógeno, amonio, o un metal alcalino. El número de unidades de repetición de fórmula (III) en el polímero también puede variar en un amplio intervalo. Por ejemplo, el número de unidades de repetición de fórmula (III) puede estar en el intervalo de aproximadamente 50 a aproximadamente 5.000, tal como de aproximadamente 100 a aproximadamente 2.000.

Uno o más de un grupo que comprende el primer fármaco hidrófobo, un grupo que comprende el segundo fármaco hidrófobo, un grupo que comprende un agente de dirección, un grupo que comprende un agente para formación de imágenes ópticas, un grupo que comprende un agente para formación de imágenes por resonancia magnética nuclear, un grupo que comprende un ligando polidentado, un grupo que comprende un precursor de ligando polidentado, o un grupo que comprende un agente estabilizante pueden estar conjugados con el polímero de muchas formas diferentes. En algunas realizaciones, los compuestos que se han mencionado anteriormente se pueden unir directamente al polímero, por ejemplo, a una unidad de repetición de fórmula (I). En una realización, uno o más de un grupo que comprende el primer fármaco hidrófobo, un grupo que comprende el segundo fármaco hidrófobo, un grupo que comprende un agente de dirección, un grupo que comprende un agente para formación de imágenes ópticas, un grupo que comprende un agente para formación de imágenes por resonancia magnética nuclear, un grupo que comprende un ligando polidentado, un grupo que comprende un precursor de ligando polidentado, o un grupo que comprende un agente estabilizante puede estar unido directamente al polímero a través de un oxígeno, un azufre, un hidrógeno y/o átomo de carbono del agente o fármaco.

En otras realizaciones, uno o más de un grupo que comprende el primer fármaco hidrófobo, un grupo que comprende el segundo fármaco hidrófobo, un grupo que comprende un agente de dirección, un grupo que comprende un agente para formación de imágenes ópticas, un grupo que comprende un agente para formación de imágenes por resonancia magnética nuclear, un grupo que comprende un ligando polidentado, un grupo que comprende un precursor de ligando polidentado, o un grupo que comprende un agente estabilizante pueden incluir un grupo de engarce. En una realización, el grupo que comprende el primer fármaco hidrófobo puede incluir adicionalmente un grupo de engarce. En una realización, el grupo que comprende un agente de dirección, el grupo que comprende un agente para formación de imágenes ópticas, el grupo que comprende un agente para formación de imágenes por resonancia magnética nuclear, el grupo que comprende un ligando polidentado, un grupo que comprende el precursor de ligando polidentado, y/o el grupo que comprende un agente estabilizante pueden incluir un grupo de engarce. Un grupo de engarce es un grupo que une, por ejemplo, el agente (o el compuesto que comprende el agente) al polímero. En una realización, uno o más de los compuestos que se han mencionado anteriormente puede estar unido al polímero, por ejemplo, a una unidad de repetición de fórmula (I), a través de un grupo de engarce. El grupo de engarce puede ser relativamente pequeño. Por ejemplo, el grupo de engarce puede comprender una amina, una amida, un éter, un éster, un grupo hidroxilo, un grupo carbonilo, o un grupo tioletér. Como alternativa, el grupo de engarce puede ser relativamente grande. Por ejemplo, el grupo de engarce puede comprender un grupo alquilo, un grupo éter, un grupo arilo, un grupo aril(alquilo C_{1-6}) (por ejemplo, fenil- $(CH_2)_{1-4}$ -), un grupo heteroarilo, o un grupo heteroaril(alquilo C_{1-6}). En una realización, el engarce puede ser $-NH(CH_2)_{1-4}-NH-$. En otra realización, el engarce puede ser $-(CH_2)_{1-4}-aril-NH-$. El grupo de engarce puede estar unido a uno o más de un grupo que comprende el primer fármaco hidrófobo, un grupo que comprende el segundo fármaco

hidrófobo, un grupo que comprende un agente de dirección, un grupo que comprende un agente para formación de imágenes ópticas, un grupo que comprende un agente para formación de imágenes por resonancia magnética, un grupo que comprende un ligando polidentado, un grupo que comprende un precursor de ligando polidentado, o un grupo que comprende un agente estabilizante en cualquier posición adecuada. Por ejemplo, el grupo de engarce puede estar unido en lugar de un hidrógeno en un carbono de uno de los compuestos que se han mencionado anteriormente. El grupo de engarce se puede añadir a los compuestos usando procedimientos conocidos por los expertos en la materia.

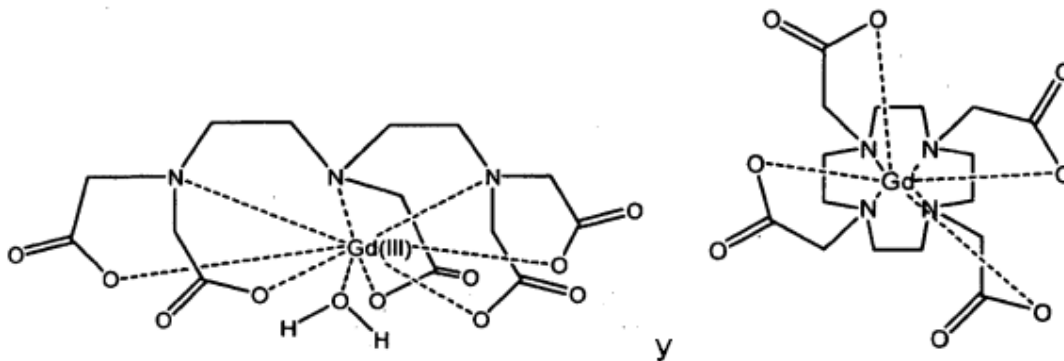
El primer fármaco hidrófobo está seleccionado entre un taxano, una camptoteca, y una antraciclina. En una realización, el taxano puede estar seleccionado entre paclitaxel y docetaxel. En una realización, el taxano puede ser paclitaxel. En una realización, la camptoteca puede ser camptotecina. En una realización, la antraciclina puede ser doxorubicina. Los fármacos hidrófilos pueden estar encapsulados o parcialmente encapsulados dentro de la matriz polimérica. Algunos ejemplos de fármacos hidrófilos adecuados incluyen fármacos de platino, tales como cisplatino, carboplatino, y oxaliplatino.

El segundo fármaco hidrófobo está seleccionado entre un taxano, una camptoteca, y una antraciclina. En una realización, el taxano puede estar seleccionado entre paclitaxel y docetaxel. En una realización, el taxano puede ser paclitaxel. En una realización en la que el segundo fármaco hidrófobo comprende paclitaxel, el paclitaxel puede estar unido o conjugado a la unidad de repetición de fórmula (I) en el átomo de oxígeno unido al carbono C2' del paclitaxel. En otra realización, el paclitaxel puede estar unido o conjugado a la unidad de repetición de fórmula (I) en el átomo de oxígeno unido al carbono C7 del paclitaxel. En una realización, la camptoteca puede ser camptotecina. En una realización, la antraciclina puede ser doxorubicina. Los fármacos hidrófilos pueden estar conjugados con los polímeros que se describen en el presente documento. Algunos ejemplos de fármacos hidrófilos adecuados incluyen fármacos de platino, tales como los que se describen en el presente documento.

El agente puede comprender cualquier tipo de compuesto activo. En una realización, el agente puede ser un agente para formación de imágenes ópticas. En una realización, el agente de formación imágenes ópticas puede ser uno o más seleccionados entre un colorante de acridina, un colorante de cumarina, un colorante de rodamina, un colorante de xanteno, un colorante de cianina, un colorante de pireno. Por ejemplo, los agentes para formación de imágenes ópticas pueden incluir Rojo Texas, colorante Alexa Fluor®, colorante BODIPY®, Fluoresceína, colorante Oregon Green®, y colorante Rodamina Green™, que están disponibles en el mercado o se preparan fácilmente mediante procedimientos conocidos por los expertos en la materia.

En una realización, el agente puede ser un agente de dirección. En una realización, el agente de dirección puede ser uno o más seleccionados entre un péptido de arginina-glicina-aspartato (RGD), fibronectina, folato, galactosa, una apolipoproteína, insulina, transferrina, un factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), un factor de crecimiento epidérmico (EGF), y un anticuerpo. En una realización, el agente de dirección puede interactuar con un receptor seleccionado entre $\alpha_v\beta_3$ -integrina, folato, asialoglicoproteína, una lipoproteína de baja densidad (LDL), un receptor de insulina, un receptor de transferrina, un factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), un factor de crecimiento epidérmico (EGF), y un receptor de anticuerpos. En una realización, el péptido de arginina-glicina-aspartato (RGD) puede ser (fKRGD) cíclico.

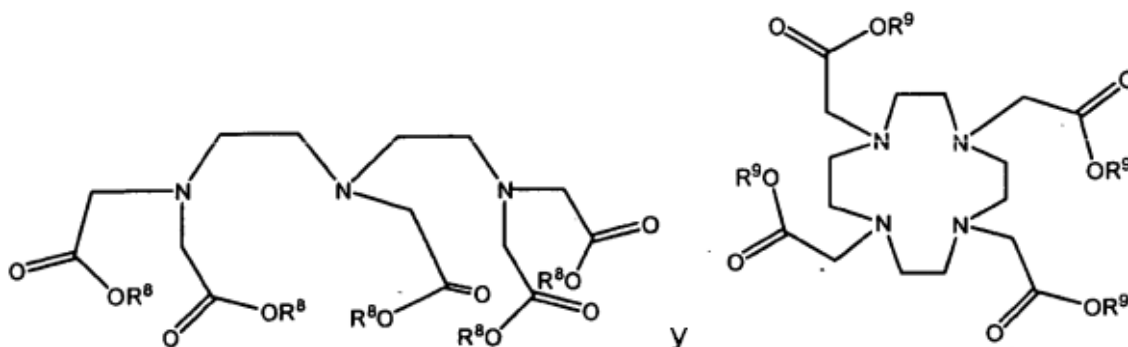
En una realización, el agente puede ser un agente para formación de imágenes por resonancia magnética. En una realización, el agente para formación de imágenes por resonancia magnética puede incluir un compuesto de metal paramagnético. Por ejemplo, el agente para formación de imágenes por resonancia magnética puede comprender un compuesto de Gd (III). En una realización, el compuesto de Gd (III) puede estar seleccionado entre:



En una realización, el agente puede incluir un agente estabilizante. En una realización preferente, el agente estabilizante puede ser polietilenglicol.

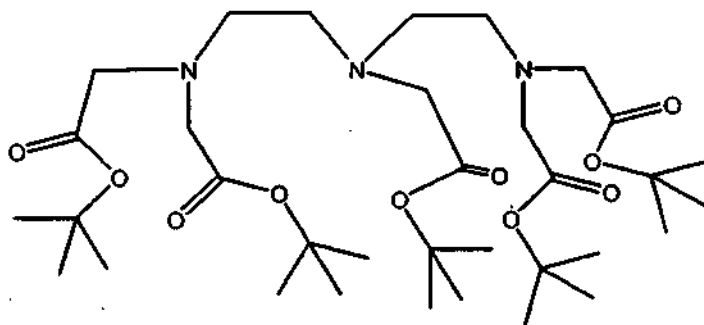
En una realización, el conjugado polimérico puede incluir un ligando polidentado. En una realización, el ligando polidentado puede ser capaz de reaccionar con un metal paramagnético para formar un agente para formación de

imágenes por resonancia magnética. El ligando polidentado puede comprender varios grupos de ácido carboxílico y/o carboxilato. En una realización, el ligando polidentado puede estar seleccionado entre:



5 en los que cada R^8 y cada R^9 puede estar seleccionado independientemente entre hidrógeno, amonio, y un metal alcalino.

En una realización, el conjugado polimérico puede incluir un precursor de ligando polidentado. En dicha realización, los átomos de oxígeno del ligando polidentado pueden estar protegidos con un grupo protector adecuado. Los grupos protectores adecuados incluyen grupos alquilo inferiores, bencilos, y sililo. Un ejemplo de un precursor de ligando polidentado que tiene grupos protectores se proporciona tal como sigue a continuación:



10 En algunas realizaciones, los polímeros que se describen en el presente documento comprenden un metal alcalino. En una realización, el metal alcalino puede ser sodio o potasio. En una realización, el metal alcalino puede ser sodio.

15 El porcentaje de unidades de repetición de fórmula (I) en el conjugado polimérico, basado en el número total de unidades de repetición, puede variar en un amplio intervalo. En algunas realizaciones, el polímero puede incluir aproximadamente un 100 % en moles de las unidades de repetición de fórmula (I). En una realización, el polímero puede incluir de aproximadamente un 1 % en moles a aproximadamente un 99 % en moles de la unidad de repetición de fórmula (I), basado en el número total de moles de unidades de repetición en el polímero. En una realización, el polímero puede incluir de aproximadamente un 1 % en moles a aproximadamente un 50 % en moles de la unidad de repetición de fórmula (I), basado en el número total de moles de unidades de repetición en el polímero. En una realización, el polímero puede incluir de aproximadamente un 1 % en moles a aproximadamente un 30 % en moles de la unidad de repetición de fórmula (I) basado en el número total de moles de unidades de repetición en el polímero. En una realización, el polímero puede incluir de aproximadamente un 1 % en moles a aproximadamente un 20 % en moles de la unidad de repetición de fórmula (I) basado en el número total de moles de unidades de repetición en el polímero. En una realización, el polímero puede incluir de aproximadamente un 1 % en moles a aproximadamente un 10 % en moles de la unidad de repetición de fórmula (I) basado en el número total de moles de unidades de repetición en el polímero.

25 Además de comprender una unidad de repetición de fórmula (I), el polímero puede comprender una unidad de repetición de fórmula (II). En una realización, el polímero puede incluir de aproximadamente un 1 % en moles a aproximadamente un 99 % en moles de la unidad de repetición de fórmula (I), basado en el número total de moles de unidades de repetición de fórmulas (I) y (II). En una realización, el polímero puede incluir de aproximadamente un 1 % en moles a aproximadamente un 50 % en moles de la unidad de repetición de fórmula (I) basado en el número total de moles de unidades de repetición de fórmulas (I) y (II). En una realización, el polímero puede incluir de aproximadamente un 1 % en moles a aproximadamente un 30 % en moles de la unidad de repetición de fórmula (I) basado en el número total de moles de unidades de repetición de fórmulas (I) y (II). En una realización, el polímero puede incluir de aproximadamente un 1 % en moles a aproximadamente un 20 % en moles de la unidad de repetición de fórmula (I) basado en el número total de moles de unidades de repetición de fórmulas (I) y (II). En una realización, el polímero puede incluir de aproximadamente un 1 % en moles a aproximadamente un 10 % en moles

(II), y (III), puede variar en un amplio intervalo. En una realización, el conjugado polimérico puede incluir de aproximadamente un 1 % en moles a aproximadamente un 99 % en moles de la unidad de repetición de fórmula (II) basado en el número total de moles de unidades de repetición de fórmulas (I), (II) y (III). En una realización, el conjugado polimérico puede incluir de aproximadamente un 1 % en moles a aproximadamente un 50 % en moles de la unidad de repetición de fórmula (II) basado en el número total de moles de unidades de repetición de fórmulas (I), (II) y (III). En una realización, el conjugado polimérico puede incluir de aproximadamente un 1 % en moles a aproximadamente un 30 % en moles de la unidad de repetición de fórmula (II) basado en el número total de moles de unidades de repetición de fórmulas (I), (II) y (III). En una realización, el conjugado polimérico puede incluir de aproximadamente un 1 % en moles a aproximadamente un 20 % en moles de la unidad de repetición de fórmula (II) basado en el número total de moles de unidades de repetición de fórmulas (I), (II) y (III). En una realización, el conjugado polimérico puede incluir de aproximadamente un 1 % en moles a aproximadamente un 10 % en moles de la unidad de repetición de fórmula (II) basado en el número total de moles de unidades de repetición de fórmulas (I), (II) y (III).

En una realización, el porcentaje de unidades de repetición de fórmula (III), basado en el número total de unidades de repetición en un conjugado polimérico que comprende unidades de repetición de fórmulas (I), (II), y (III), puede variar en un amplio intervalo. En una realización, el conjugado polimérico puede incluir de aproximadamente un 1 % en moles a aproximadamente un 99 % en moles de la unidad de repetición de fórmula (III) basado en el número total de moles de unidades de repetición de fórmulas (I), (II), y (III). En una realización, el conjugado polimérico puede incluir de aproximadamente un 1 % en moles a aproximadamente un 50 % en moles de la unidad de repetición de fórmula (III) basado en el número total de moles de unidades de repetición de fórmulas (I), (II), y (III). En una realización, el conjugado polimérico puede incluir de aproximadamente un 1 % en moles a aproximadamente un 30 % en moles de la unidad de repetición de fórmula (III) basado en el número total de moles de unidades de repetición de fórmulas (I), (II), y (III). En una realización, el conjugado polimérico puede incluir de aproximadamente un 1 % en moles a aproximadamente un 20 % en moles de la unidad de repetición de fórmula (III) basado en el número total de moles de unidades de repetición de fórmulas (I), (II), y (III). En una realización, el conjugado polimérico puede incluir de aproximadamente un 1 % en moles a aproximadamente un 10 % en moles de la unidad de repetición de fórmula (III) basado en el número total de moles de unidades de repetición de fórmulas (I), (II), y (III).

En una realización, al menos uno de n y m puede ser 1. En algunas realizaciones, al menos una n puede ser 1. En algunas realizaciones, al menos una n puede ser 2. En otra realización, al menos uno de n y m puede ser 2. En algunas realizaciones, al menos una m puede ser 1. En algunas realizaciones, al menos una m puede ser 2.

Se ha descubierto que la cantidad del agente o agentes, la cantidad del primer y segundo fármacos hidrófobos, y las cantidades en porcentaje de las unidades de repetición de fórmulas (I), (II), y/o (III) se pueden seleccionar ventajosamente para controlar la solubilidad del conjugado polimérico resultante. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la cantidad del agente o agentes y/o fármaco o fármacos y las cantidades en porcentaje de las diversas unidades de repetición, por ejemplo, de fórmula (I), fórmula (II), y/o fórmula (III) se pueden seleccionar de modo que el conjugado polimérico sea soluble (o insoluble) a un pH en particular y/o intervalo de pH de interés. En algunas realizaciones, el peso molecular del polímero también se puede seleccionar para controlar la solubilidad. Por ejemplo, se puede ejercer control sobre la solubilidad mediante una selección apropiada de la cantidad del agente, las cantidades en porcentaje de las unidades de repetición de fórmula (I), fórmula (II), y/o fórmula (III), y peso molecular. Los expertos en la materia, informados por las directrices que se proporcionan en el presente documento, pueden usar experimentación de rutina para identificar las cantidades adecuadas del agente o agentes y las cantidades en porcentaje de las diversas unidades de repetición que dan como resultado un conjugado polimérico con características de solubilidad deseadas. Dicho control sobre la solubilidad puede ser ventajoso, dependiendo de la aplicación. Por ejemplo, las realizaciones de los conjugados poliméricos que se proporcionan en el presente documento se pueden usar para proporcionar administración mejorada de fármacos anticáncer de otro modo poco solubles a los tejidos seleccionados, reduciendo preferentemente los efectos secundarios no deseados, y/o pueden reducir la frecuencia a la que un sujeto se debe someter a la administración del fármaco anticáncer.

La cantidad del agente o agentes y/o fármaco o fármacos y las cantidades en porcentaje de las unidades de repetición de fórmulas (I), (II), y/o (III) también se pueden seleccionar para proporcionar una solubilidad del conjugado polimérico que sea mayor que la de un conjugado comparable de ácido poliglutámico que comprende básicamente la misma cantidad del mismo agente o agentes y/o fármaco o fármacos. En una realización, la solubilidad del conjugado polimérico puede ser mayor que la de un conjugado comparable de ácido poliglutámico. La solubilidad se mide mediante la formación de una solución de conjugado polimérico que comprende al menos 5 mg/ml del conjugado polimérico en NaCl acuoso al 0,9 % en peso a aproximadamente 22 °C, y determinando la pureza óptica. La pureza óptica se puede determinar turbidimétricamente, por ejemplo, mediante observación visual o mediante procedimientos instrumentales apropiados conocidos por los expertos en la materia. La comparación de la solubilidad resultante con una solución de conjugado de ácido poliglutámico formada de forma similar muestra solubilidad mejorada tal como se evidencia mediante la mayor pureza óptica sobre un intervalo de valores de pH más amplio. Por lo tanto, la solubilidad de un conjugado polimérico es mayor que la de un conjugado de ácido poliglutámico comparable que comprende básicamente la misma cantidad del agente y/o fármaco cuando una solución de conjugado polimérico sometida a ensayo, que comprende al menos 5 mg/ml del conjugado polimérico en NaCl acuoso al 0,9 % en peso a aproximadamente 22 °C, tiene pureza óptica mayor sobre un intervalo de pH más amplio que la de una solución comparable de conjugado de ácido poliglutámico sometido a ensayo. Los expertos en

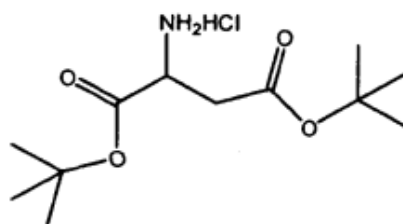
la materia entenderán que un conjugado "comparable" de ácido poliglutámico es un material de control en el que la porción polimérica del conjugado tiene un peso que es aproximadamente el mismo que el del conjugado polimérico objetivo (que comprende una unidad de repetición de fórmula (I), una unidad de repetición de fórmula (II), y/o una unidad de repetición de fórmula (III) con la que se está comparando.

- 5 En una realización, la cantidad del agente o agentes, la cantidad del primer y del segundo fármacos hidrófobos, y las cantidades en porcentaje de las unidades de repetición de fórmula (I), fórmula (II), y/o fórmula (III) se pueden seleccionar para proporcionar una solubilidad del conjugado polimérico que sea mayor que la de un conjugado comparable de ácido poliglutámico que comprende básicamente la misma cantidad del agente o agentes y/o fármaco o fármacos. El intervalo de valores de pH sobre los que conjugado polimérico, que comprende unidades de repetición de fórmula (I), tiene mayor solubilidad que la de un conjugado comparable de ácido poliglutámico puede ser estrecho o amplio. Tal como se ha indicado anteriormente, la solubilidad se mide mediante la formación de una solución de conjugado polimérico que comprende al menos 5 mg/ml del conjugado polimérico en NaCl acuoso al 0,9 % en peso a aproximadamente 22 °C, y determinando la pureza óptica. En una realización, el conjugado polimérico es soluble en un intervalo de pH de al menos aproximadamente tres unidades de pH. En una realización, el conjugado polimérico es soluble en un intervalo de pH de al menos aproximadamente 8 unidades de pH. En una realización, el conjugado polimérico es soluble en un intervalo de pH de al menos aproximadamente 9 unidades de pH. En una realización, el intervalo de pH en el que el conjugado polimérico es soluble incluye al menos un valor de pH en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 5, por ejemplo, a pH = 2, pH = 3, pH = 4 y/o pH = 5. Preferentemente, el intervalo de pH en el que el conjugado polimérico es soluble es más amplio que el intervalo de pH en el que el conjugado comparable de ácido poliglutámico es soluble. Por ejemplo, en una realización, el conjugado polimérico es soluble en un intervalo de pH que es al menos aproximadamente más amplio en una unidad de pH, preferentemente al menos más amplio en dos unidades de pH, que el intervalo de pH en el que el conjugado comparable de ácido poliglutámico es soluble.

- La cantidad de conjugado polimérico puesto en solución para medir la solubilidad también puede variar enormemente. En una realización, la solubilidad se puede medir cuando la solución de conjugado polimérico sometida a ensayo comprende al menos aproximadamente 5 mg/ml del conjugado polimérico. En una realización, la solubilidad se puede medir cuando la solución de conjugado polimérico sometida a ensayo comprende al menos aproximadamente 10 mg/ml del conjugado polimérico. En una realización, la solubilidad se mide cuando la solución de conjugado polimérico sometida a ensayo comprende al menos aproximadamente 25 mg/ml del conjugado polimérico. En una realización, la solubilidad se mide cuando la solución de conjugado polimérico sometida a ensayo comprende al menos aproximadamente 100 mg/ml del conjugado polimérico. En una realización, la solubilidad se puede medir cuando la solución de conjugado polimérico sometida a ensayo comprende al menos aproximadamente 150 mg/ml del conjugado polimérico. Los expertos en la materia entenderán que el conjugado comparable de ácido poliglutámico se somete a ensayo a aproximadamente la misma concentración que la del conjugado polimérico sometido a ensayo.

- En una realización, se puede producir un polímero que comprende una unidad de repetición de fórmula (I) partiendo de ácido poliglutámico y un aminoácido tal como ácido aspártico y/o glutámico. Como alternativa, en otra realización, el polímero se puede crear convirtiendo primero el material de partida de ácido poliglutámico en su forma de sal. La forma de sal del ácido poliglutámico se puede obtener haciendo reaccionar ácido poliglutámico con una base adecuada, por ejemplo, bicarbonato sódico. Un resto de aminoácido puede estar unido al grupo colgante de ácido carboxílico del ácido poliglutámico. El peso molecular medio en peso del ácido poliglutámico no está limitado, pero es preferentemente de aproximadamente 10.000 a aproximadamente 500.000 daltons, y más preferentemente de aproximadamente 25.000 a aproximadamente 300.000 daltons. Dicha reacción se puede usar para crear poli-(γ-L-aspartil-glutamina) o poli-(γ-L-glutamil-glutamina).

- En una realización, el aminoácido se puede proteger con un grupo protector antes de la unión al ácido poliglutámico. Un ejemplo de un resto de aminoácido protegido adecuado para esta reacción es el clorhidrato del éster di-t-butílico del ácido L-aspártico, que se muestra a continuación:



clorhidrato del éster di-t-butílico del ácido L-aspártico

- La reacción del ácido poliglutámico con el aminoácido se puede producir en presencia de cualquier disolvente adecuado. En una realización, el disolvente puede ser un disolvente aprótico. En una realización preferente, el disolvente puede ser N,N'-dimetilformamida. En otra realización, el disolvente puede estar seleccionado entre el grupo que consiste en N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), N-metil-2-piridona (NMP), y N,N-

dimetilacetamida (DMAc).

Se puede usar un agente de acoplamiento para ayudar a la reacción a formar el polímero que comprende una unidad de repetición de fórmula (I). Se puede usar cualquier agente de acoplamiento adecuado. En una realización, el agente de acoplamiento puede estar seleccionado entre 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDC), 1,3-diciclohexil carbodiimida (DCC), 1,1'-carbonil-diimidazol (CDI), carbonato de N,N'-disuccinimidilo (DSC), N-óxido del hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)-1H-1,2,3-triazolo-[4,5-b]piridina-1-il-metileno]-N-metilmetanaminio (HATU), hexafluorofosfato de 2-[(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilaminio (HBTU), hexafluorofosfato de 2-[(6-cloro-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilaminio (HCTU), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio (PyBOP®), hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio (PyBroP®), tetrafluoroborato de 2-[(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilaminio (TBTU), y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)fosfonio (BOP). En una realización, el agente de acoplamiento es 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDC).

En otra realización, la reacción puede comprender adicionalmente hacer reaccionar el conjugado polimérico disuelto o parcialmente disuelto en presencia de un catalizador. Se puede cualquier catalizador que promueva la reacción. En una realización, el catalizador puede comprender 4-dimetilaminopiridina (DMAP).

Después de la finalización de la reacción, si los átomos de oxígeno del aminoácido están protegidos, los grupos protectores se pueden retirar usando procedimientos conocidos tales como el uso de un ácido adecuado (por ejemplo, ácido trifluoroacético). Si se desea, la forma de sal del polímero obtenido a partir de la reacción del ácido poliglutámico con el aminoácido se puede formar mediante tratamiento de la forma ácida del polímero con una solución de base adecuada, por ejemplo, solución del bicarbonato sódico.

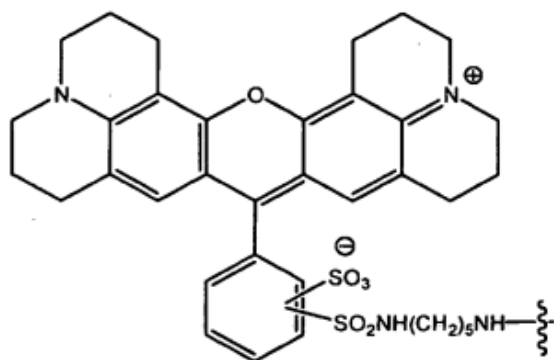
El polímero se puede recuperar y/o purificar mediante procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, el disolvente se puede retirar mediante procedimientos adecuados. Un ejemplo de retirada de disolvente incluye evaporación rotatoria. Además, la mezcla de reacción se puede filtrar en una solución ácida de agua para inducir la precipitación. El precipitado resultante se puede filtrar a continuación, y lavar con agua.

En algunas realizaciones, un polímero que comprende una unidad de repetición de fórmula (I) también puede incluir una unidad de repetición de fórmula (II) tal como se ha expuesto anteriormente. En otras realizaciones, un polímero que comprende una unidad de repetición de fórmula (I) también puede incluir una unidad de repetición de fórmula (III). En otras realizaciones más, un polímero que comprende una unidad de repetición de fórmula (I) también puede incluir una unidad de repetición de fórmula (II) y una unidad de repetición de fórmula (III).

La conjugación de un grupo que comprende un agente, un ligando polidentado, y/o un precursor de ligando polidentado con átomos de oxígeno protegidos con el polímero ácido o su forma de sal se puede realizar de diversas formas, por ejemplo, mediante unión covalentemente con el grupo que comprende un agente, un ligando polidentado, y/o un precursor de ligando polidentado con átomos de oxígeno protegidos a diversos polímeros. Un procedimiento para conjugar los grupos que se han mencionado anteriormente con el polímero obtenido a partir del ácido poliglutámico y/o sal es usar calor (por ejemplo, calor a partir del uso de un procedimiento de microondas). Como alternativa, la conjugación se puede producir a temperatura ambiente. Los disolventes, agentes de acoplamiento, catalizadores, y/o tampones apropiados tal como generalmente los conocen los expertos en la materia y/o tal como se describen en el presente documento se pueden usar para formar el conjugado polimérico. Al igual que con el ácido poliglutámico, tanto la sal como la forma ácida del polímero obtenido a partir del ácido poliglutámico y/o sal y un aminoácido se puede usar como material de partida para formar el conjugado polimérico.

Los agentes adecuados que se pueden unir o conjugar con el polímero obtenido a partir de ácido poliglutámico y/o sal y un aminoácido incluyen fármacos, agentes ópticos, agentes de dirección, agentes para formación de imágenes por resonancia magnética (por ejemplo, compuestos de metales paramagnéticos), agentes estabilizantes, ligandos polidentados, y precursores de ligandos polidentados con átomos de oxígeno protegidos.

En una realización, el polímero obtenido a partir de ácido poliglutámico y/o sal y un aminoácido puede estar unido o conjugado a un agente para formación de imágenes ópticas tal como los que se describen en el presente documento. En una realización, el agente óptico puede ser Rojo Texas-NH₂.



Rojo Texas-NH-

En una realización en particular, el reactivo o reactivos que pueden formar un polímero que puede incluir al menos una unidad de repetición de fórmula (I) se puede hacer reaccionar con DCC, colorante Rojo Texas-NH₂, piridina, y 4-dimetilaminopiridina. La mezcla se calienta usando un procedimiento de microondas. En una realización, la reacción se puede calentar hasta una temperatura en el intervalo de aproximadamente 100° -150 °C. En otra realización, el tiempo que los materiales se calientan varía de 5 a 40 minutos. Si se desea, la mezcla de reacción se puede enfriar a temperatura ambiente. Los procedimientos adecuados conocidos por los expertos la materia se pueden usar para aislar y/o purificar el conjugado polimérico. Por ejemplo, la mezcla de reacción se puede filtrar en una solución acuosa ácida. Cualquier precipitado que se forme a continuación se puede filtrar y lavar con agua. Opcionalmente, el precipitado se puede purificar mediante cualquier procedimiento adecuado. Por ejemplo, el precipitado se puede transferir en acetona y disolver, y la solución resultante se puede filtrar de nuevo en una solución de bicarbonato sódico. Si se desea, la solución de reacción resultante se puede dializar en agua usando una membrana de celulosa y el polímero se puede liofilizar y aislar.

En una realización, el polímero obtenido a partir de ácido poliglutámico y/o sal y un aminoácido puede estar unido o conjugado con un fármaco seleccionado entre el grupo que consiste en un taxano, una camptoteca, tal como camptotecina, y/o una antraciclina, tal como doxorrubicina. En una realización, el fármaco anticáncer puede ser un taxano tal como paclitaxel o docetaxel. En algunas realizaciones, el fármaco anticáncer unido o conjugado con el polímero puede ser doxorrubicina. En otras realizaciones, el fármaco anticáncer unido o conjugado con el polímero puede ser paclitaxel. En una realización, paclitaxel puede estar unido al polímero en el átomo de oxígeno en C2'. En otra realización, el paclitaxel puede estar unido al polímero en el átomo de oxígeno en C7. En otra realización, la cadena polimérica comprende paclitaxel que puede estar acoplado al polímero solamente mediante el átomo de oxígeno en C2'. Aún en otra realización, la cadena polimérica comprende paclitaxel que puede estar acoplado con el polímero solamente mediante el átomo de oxígeno en C7. En otra realización más, el polímero comprende tanto grupos de paclitaxel conjugados en C2' como grupos de paclitaxel conjugados en C7.

El fármaco anticáncer puede estar unido o conjugado con el polímero obtenido a partir de ácido poliglutámico y/o sal y un aminoácido usando los procedimientos que se han descrito anteriormente con respecto a Rojo Texas.

En una realización, paclitaxel, opcionalmente en presencia de un agente de acoplamiento (por ejemplo, EDC y/o DCC) y un catalizador (por ejemplo, DMAP), se puede hacer reaccionar con el polímero obtenido a partir de ácido poliglutámico y/o sal y un aminoácido en un disolvente (por ejemplo, un disolvente aprótico tal como DMF). Se pueden usar agentes adicionales, tales como piridina o hidroxibenzotriazol. En una realización, la reacción se puede producir durante el periodo de tiempo de 0,5-2 días. Se pueden usar procedimientos adecuados conocidos por los expertos en la materia para aislar y/o purificar el conjugado polimérico. Por ejemplo, la mezcla de reacción se puede verter en una solución ácida para formar un precipitado. Cualquier precipitado que se forme se puede filtrar a continuación y lavar con agua. Opcionalmente, el precipitado se puede purificar mediante cualquier procedimiento adecuado. Por ejemplo, el precipitado se puede transferir en acetona y disolver, y la solución resultante se puede filtrar de nuevo en una solución de bicarbonato sódico. Si se desea, la solución de reacción resultante se puede dializar en agua usando una membrana de celulosa y el polímero se puede liofilizar y aislar. El contenido de paclitaxel en el polímero resultante se puede determinar mediante espectrometría de UV.

Como alternativa, el compuesto que comprende el agente se puede hacer reaccionar con un aminoácido tal como ácido glutámico y/o aspártico en el que el compuesto que comprende el agente se acopla (por ejemplo, mediante unión covalente) con el aminoácido. El compuesto de aminoácido-agente se puede hacer reaccionar a continuación con ácido poliglutámico o su sal para formar el conjugado polimérico. En una realización, paclitaxel se puede hacer reaccionar con ácido glutámico para formar un compuesto en el que el paclitaxel está unido covalentemente al grupo ácido carboxílico colgante del ácido glutámico. El compuesto de ácido glutámico-paclitaxel se puede hacer reaccionar a continuación con ácido poliglutámico o su sal para formar el conjugado polimérico. En una realización, paclitaxel se hace reaccionar con ácido aspártico para formar un compuesto en el que el paclitaxel está unido covalentemente al grupo ácido carboxílico colgante del ácido aspártico. El compuesto de ácido aspártico-paclitaxel

se puede hacer reaccionar a continuación con ácido poliglutámico o su sal para formar el conjugado polimérico. Si se desea, el paclitaxel acoplado con el aminoácido mediante el oxígeno en C2' se puede separar del paclitaxel acoplado al aminoácido mediante el oxígeno en C7 usando procedimientos conocidos de separación (por ejemplo, HPLC).

- 5 Después de la formación del conjugado polimérico, también se puede medir cualquier cantidad libre de agente no unido covalentemente al polímero. Por ejemplo, se puede usar cromatografía en capa fina (TLC) para confirmar la ausencia significativa de paclitaxel libre restante en las composiciones de polímeros unidos o conjugados con el paclitaxel.

10 En una realización, el polímero obtenido a partir de ácido poliglutámico y/o sal y un aminoácido se puede unir o conjugar con un ligando polidentado. Los ligandos polidentados adecuados incluyen ácido dietilentriaminopentacético (DTPA), ácido tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético (DOTA), tetraacetato de (1,2-etanodiidinitrilo) (EDTA), etilendiamina, 2,2'-bipiridina (bipi), 1,10-fenantrolina (fen), 1,2-bis(difenilfosfino)etano (DPPE), 2,4-pentanodiona (acac), y etanodioato (ox). Se pueden usar disolventes, agentes de acoplamiento, catalizadores, y/o tampones apropiados, tal como lo saben generalmente los expertos en la materia y/o se describe en el presente documento, para formar el conjugado polimérico. En otra realización, el polímero obtenido a partir de ácido poliglutámico y/o sal y un aminoácido se puede unir o conjugar con un precursor de ligando polidentado con átomos de oxígeno protegidos. Del mismo modo que con ácido poliglutámico, tanto la forma de sal como ácida del polímero obtenido a partir de ácido poliglutámico y/o sal y un aminoácido se puede usar como material de partida para formar el conjugado polimérico.

20 En una realización, el ligando polidentado puede ser DTPA. En otra realización, el ligando polidentado puede ser DOTA. En una realización, el ligando polidentado tal como DTPA (con o sin átomos de oxígeno protegidos), preferentemente en presencia de un agente de acoplamiento (por ejemplo, DCC) y un catalizador (por ejemplo, DMAP), se puede hacer reaccionar con el polímero obtenido a partir de ácido poliglutámico y/o sal y un aminoácido en un disolvente (por ejemplo, un disolvente aprótico tal como DMF). Si están presentes grupos protectores, la retirada se puede conseguir usando procedimientos adecuados. Por ejemplo, el conjugado polimérico con el precursor de ligando polidentado con átomos de oxígeno protegidos tales como DTPA con átomos de oxígeno protegidos con grupos t-butilo se puede tratar con ácido tal como ácido trifluoroacético. Después de la retirada de los grupos protectores, el ácido se puede retirar por evaporación rotatoria. En una realización, DTPA se puede tratar con una base adecuada para retirar los átomos de hidrógeno sobre los grupos -OH del ácido carboxílico. En algunas realizaciones, la base puede ser bicarbonato sódico.

35 En una realización, el polímero obtenido a partir de ácido poliglutámico y/o sal y un aminoácido se puede unir o conjugar con un agente de dirección. Agentes de dirección a modo de ejemplo incluyen péptidos de arginina-glicina-aspartato (RGD), fibronectina, folato, galactosa, apolipoproteína, insulina, transferrina, factores de crecimiento de fibroblastos (FGF), factores de crecimiento epidérmico (EGF), y anticuerpos. Los agentes de dirección se pueden elegir de modo que interactúen con receptores en particular. Por ejemplo, un agente de dirección se puede elegir de modo que interactúe con uno o más de los siguientes receptores: $\alpha_v\beta_3$ -integrina, folato, asialoglicoproteína, una lipoproteína de baja densidad (LDL), un receptor de insulina, un receptor de transferrina, un receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), un receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF), y un receptor de anticuerpos. En una realización, el péptido de arginina-glicina-aspartato (RGD) puede ser (fKRGD) cíclico.

40 Tanto la forma de sal como ácida del polímero obtenido a partir de ácido poliglutámico y/o sal y un aminoácido se puede usar como material de partida para formar el conjugado polimérico con un agente de dirección. En una realización, el agente de dirección, preferentemente en presencia de un agente de acoplamiento (por ejemplo, DCC) y un catalizador (por ejemplo, DMAP), se pueden hacer reaccionar con el polímero obtenido a partir de ácido poliglutámico y/o sal y un aminoácido en un disolvente (por ejemplo, un disolvente aprótico tal como DMF). Después de la formación del conjugado polimérico, también se puede medir cualquier cantidad libre de agente no unido covalentemente al polímero. Por ejemplo, se puede usar cromatografía en capa fina (TLC) para confirmar la ausencia considerable de cualquier agente de dirección libre. Se pueden usar procedimientos adecuados conocidos por los expertos en la materia para aislar y/o purificar el conjugado polimérico (por ejemplo, liofilización).

50 En una realización, el polímero obtenido a partir de ácido poliglutámico y/o sal y un aminoácido se puede unir o conjugar con un agente para formación de imágenes por resonancia magnética nuclear. En una realización, el agente para formación de imágenes por resonancia magnética puede incluir un compuesto de Gd (III). Un procedimiento para formar el agente para formación de imágenes por resonancia magnética es haciendo reaccionar un metal paramagnético con el conjugado polimérico que comprende un ligando polidentado. Los metales paramagnéticos adecuados incluyen Gd (III), Indio-111, e Itrio-88. Por ejemplo, un conjugado polimérico que comprende DTPA se puede tratar con Gd (II) en una solución tampón durante un periodo de varias horas. Los procedimientos adecuados conocidos por los expertos en la materia se pueden usar para aislar y/o purificar el conjugado polimérico. Por ejemplo, la solución de reacción resultante se puede dializar en agua usando una membrana de celulosa y el polímero se puede liofilizar y aislar. La cantidad de metal paramagnético se puede cuantificar mediante medida de espectroscopía de emisión óptica por plasma acoplado inductivamente (ICP-OES).

60

En una realización, el polímero obtenido a partir de ácido poliglútamico y/o sal y un aminoácido se pueden unir o conjugar con un agente estabilizante. En algunas realizaciones, el agente estabilizante puede ser polietilenglicol. En un procedimiento, el agente estabilizante, preferentemente en presencia de un agente de acoplamiento (por ejemplo, DCC) y un catalizador (por ejemplo, DMAP), se pueden hacer reaccionar con el polímero obtenido a partir de ácido poliglútamico y/o sal y un aminoácido en un disolvente (por ejemplo, un disolvente aprótico tal como DMF). Se puede medir el avance de la reacción mediante cualquier procedimiento adecuado tal como TLC. El conjugado polimérico resultante se puede purificar usando procedimientos conocidos por los expertos en la materia tal como diálisis.

El conjugado polimérico se puede usar para administrar un agente de formación de imágenes, agente de dirección, agente para formación de imágenes por resonancia magnética y/o un fármaco a un tejido seleccionado. Por ejemplo, se pueden usar conjugados poliméricos que comprenden el colorante Rojo Texas para administrar un agente para formación de imágenes a un tejido seleccionado. En una realización, el conjugado polimérico que comprende al menos una unidad de repetición de fórmula (I) se puede usar para tratar o mitigar una enfermedad o afección tal como cáncer. En una realización, el conjugado polimérico que se describe en el presente documento se puede usar para diagnosticar una enfermedad o afección (por ejemplo, cáncer). Aún en otra realización más, el conjugado polimérico que se describe en el presente documento se puede usar para formar imágenes de una porción de tejido. En algunas realizaciones, la enfermedad o afección puede ser un cáncer tal como cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de ovarios, cáncer de próstata, y melanoma. En una realización, la enfermedad o afección puede ser un tumor seleccionado entre tumor de pulmón, tumor de mama, tumor de colon, tumor de ovarios, tumor de próstata, y tumor de melanoma. En algunas realizaciones, el tejido del que se están formando imágenes puede ser tejido de tumor de pulmón, tumor de mama, tumor de colon, tumor de ovarios, tumor de próstata, y/o tumor de melanoma.

Múltiples compuestos que comprenden un agente se pueden unir o conjugar con un conjugado polimérico que comprende una unidad de repetición de fórmula (I). En algunas realizaciones, los agentes pueden ser diferentes. Por ejemplo, un compuesto que comprende un agente de dirección se puede unir o conjugar con un polímero que comprende una unidad de repetición de fórmula (I). El polímero resultante se puede hacer reaccionar a continuación con un compuesto que comprende un agente para formación de imágenes para formar un conjugado polimérico que comprende una unidad de repetición de fórmula (I) que incluye tanto un agente de dirección como de formación de imágenes. Si se desea, el conjugado polimérico con un agente de dirección y de formación de imágenes se puede hacer reaccionar adicionalmente con un compuesto que comprende un agente estabilizante para conjugar de este modo el agente estabilizante con el polímero.

En una realización, los polímeros que se han descrito anteriormente se pueden formar en nanopartículas en solución acuosa. En una realización, se pueden formar conjugados que comprenden un polímero y un fármaco en nanopartículas de una manera similar. En una realización, dichas nanopartículas se pueden usar para administrar un fármaco a un tejido seleccionado.

Se pueden preparar composiciones que comprenden compuestos hidrófobos y un polímero que comprende una unidad de repetición de fórmula (I) de diversas formas. En una realización, un procedimiento para preparar la composición puede incluir las etapas de hacer reaccionar el conjugado polimérico disuelto o parcialmente disuelto que tiene el segundo compuesto hidrófobo ya unido con un primer compuesto hidrófobo, por ejemplo, el primer fármaco hidrófobo, para formar una mezcla.

Una realización proporciona un procedimiento para preparar la composición, que puede incluir las etapas de disolver parcialmente el conjugado polimérico en un disolvente, y combinar el primer fármaco hidrófobo con el conjugado polimérico disuelto al menos parcialmente para formar una mezcla. En una realización, el procedimiento puede incluir adicionalmente la etapa de secar la mezcla para formar la composición en una forma seca. En una realización, la etapa de combinación comprende mezclar una solución del primer fármaco hidrófobo con el conjugado polimérico disuelto al menos parcialmente para formar la mezcla.

El conjugado polimérico se puede disolver o disolver parcialmente en diversos disolventes para prepararlo para la mezcla con el primer fármaco hidrófobo. En una realización, el disolvente puede incluir un disolvente hidrófilo, tal como un disolvente polar. Los disolventes polares adecuados incluyen disolventes próticos tales como agua, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, ácido fórmico, y ácido acético. Otros disolventes polares adecuados incluyen disolventes apróticos, tales como acetona, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, y 1,4-dioxano. En una realización, el disolvente puede ser un disolvente acuoso, por ejemplo, agua.

La disolución o la disolución parcial del conjugado polimérico en un disolvente se puede ayudar adicionalmente mediante el uso de técnicas mecánicas convencionales. Por ejemplo, el conjugado polimérico se puede hacer vibrar o agitar en el disolvente para inducir la disolución o la disolución parcial. En una realización, el polímero y el disolvente se sonicán. La sonicación es el acto de aplicar energía sonora, por ejemplo, energía de ultrasonidos, para agitar las partículas en una muestra. La sonicación se puede realizar usando, por ejemplo, un baño ultrasónico o una sonda ultrasónica. El grado en el que se disuelve el polímero se puede controlar mediante la variación de la intensidad y la duración de las condiciones de agitación mecánica o mezcla o la sonicación. La vibración, agitación, o sonicación se puede realizar durante cualquier período de tiempo. Por ejemplo, la mezcla se puede sonicar durante un período de tiempo que varía entre varios segundos y varias horas. En una realización, el conjugado

polimérico se sonica en el disolvente durante un periodo de tiempo que varía entre aproximadamente 1 minuto y aproximadamente 10 minutos. En una realización, el conjugado polimérico se sonica en el disolvente durante aproximadamente 5 minutos.

5 En una realización, el primer fármaco hidrófobo se puede añadir a la solución de conjugado polimérico. El primer fármaco hidrófobo puede estar o no disuelto o parcialmente disuelto en diversos disolventes antes de que se mezcle con el conjugado polimérico. Si el fármaco hidrófobo está disuelto o parcialmente disuelto en un disolvente, el disolvente puede incluir un disolvente hidrófilo, tal como un disolvente polar. Los disolventes polares adecuados incluyen disolventes próticos tales como agua, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, ácido fórmico, ácido acético, y acetona. Otros disolventes polares adecuados incluyen disolventes apróticos, tales como acetona, 10 acetoniitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, y 1,4-dioxano. En una realización, el primer fármaco hidrófobo puede estar disuelto o parcialmente disuelto en un alcohol. En una realización, el primer fármaco hidrófobo puede estar disuelto o parcialmente disuelto en etanol.

15 Después de añadir el primer fármaco hidrófobo a la solución de conjugado polimérico, por ejemplo, mediante el uso de una pipeta, se puede realizar la mezcla adicional. Por ejemplo, el conjugado polimérico y la primera solución de fármaco hidrófobo se pueden hacer vibrar o agitar. En una realización, el conjugado polimérico y la primera solución del fármaco hidrófobo se pueden sonicar. La vibración, agitación, o sonicación se puede producir durante cualquier periodo de tiempo. Por ejemplo, la mezcla se puede sonicar durante un periodo de tiempo que varía entre varios segundos y varias horas. En una realización, el conjugado polimérico y la primera solución de fármaco hidrófobo se pueden sonicar durante un periodo de tiempo que varía entre aproximadamente 1 minuto y aproximadamente 10 20 minutos. En una realización, el conjugado polimérico y la primera solución de fármaco hidrófobo se pueden sonicar durante aproximadamente 5 minutos.

25 En una realización, el conjugado polimérico y el primer fármaco hidrófobo se pueden mezclar en conjunto antes de que cualquiera se disuelva en un disolvente. En una realización, un disolvente o mezcla de disolventes se pueden añadir a la mezcla del conjugado polimérico y el primer fármaco hidrófobo. Después de añadir el disolvente o mezcla de disolventes al conjugado polimérico y al primer fármaco hidrófobo, uno de o ambos del conjugado polimérico y el primer fármaco hidrófobo se pueden disolver o disolver parcialmente. En una realización, el conjugado polimérico encapsula o encapsula parcialmente al primer fármaco hidrófobo. El disolvente o mezcla de disolventes puede comprender uno o más de agua, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, ácido fórmico, ácido acético, acetona, acetoniitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, y 1,4-dioxano. En una realización, la 30 mezcla de disolventes comprende un alcohol y agua. En una realización, la mezcla de disolventes comprende etanol y agua.

35 La composición que comprende el primer fármaco hidrófobo, el segundo fármaco hidrófobo, y un conjugado polimérico tal como se describe en el presente documento forma a continuación una mezcla suficiente. Opcionalmente, la composición se puede aislar y/o purificar a continuación. Se pueden usar procedimientos adecuados conocidos por los expertos en la materia para aislar y/o purificar el conjugado polimérico y encapsular (o encapsular parcialmente) al primer fármaco hidrófobo. La composición se puede secar a continuación mediante cualquier procedimiento adecuado conocido por los expertos en la materia. Por ejemplo, en una realización, la composición se liofiliza. Las condiciones de liofilización de la composición pueden variar. En una realización, la mezcla se liofiliza a una temperatura que varía entre aproximadamente -30 °C y aproximadamente -10 °C. En una 40 realización, la mezcla se liofiliza a una temperatura de aproximadamente -20 °C. Una vez que la composición se ha aislado y secado opcionalmente, se puede almacenar a continuación en condiciones apropiadas. Por ejemplo, la composición se puede almacenar a una temperatura adecuada para liofilización, tal como se ha expuesto anteriormente.

45 En algunas realizaciones, se proporcionan profármacos, metabolitos, estereoisómeros, hidratos, solvatos, polimorfos, y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos que se desvelan en el presente documento (por ejemplo, las composiciones, conjugados poliméricos, fármaco o fármacos hidrófobos y/o cualquier agente que comprenda el conjugado polimérico).

50 Un "profármaco" se refiere a un agente que se convierte en el fármaco precursor in vivo. Los profármacos a menudo son útiles porque, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el fármaco precursor. Por ejemplo, pueden estar biodisponibles para administración oral mientras que el precursor no lo está. El profármaco también puede tener solubilidad mejorada en las composiciones farmacéuticas con respecto al fármaco precursor. Un ejemplo de un profármaco sería un compuesto que se administra en forma de un éster (el "profármaco") para facilitar la transmisión a través de una membrana celular en la que la solubilidad en agua es perjudicial para la movilidad pero que a continuación se hidroliza metabólicamente al ácido carboxílico, la entidad activa, una vez 55 dentro de la célula en la que la solubilidad en agua es beneficiosa. Un ejemplo adicional de un profármaco podría ser un péptido corto (poliaminoácido) unido a un grupo ácido en el que el péptido se metaboliza para revelar el resto activo. Se describen procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuados, por ejemplo, en Design of Prodrugs, (ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985).

60 El término "éster de profármaco" se refiere a derivados de los compuestos, que se desvelan en el presente documento formados mediante la adición de cualquiera de varios grupos que forman éster que se hidrolizan en

condiciones fisiológicas. Ejemplos de grupos de éster de profármaco incluyen pivaloiloximetilo, acetoximetilo, ftalidilo, indanilo y metoximetilo, así como otros grupos mencionados conocidos en la técnica, que incluyen un grupo (5-R-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo. Otros ejemplos de grupos de éster de profármaco se pueden encontrar, por ejemplo, en T. Higuchi y V. Stella, en "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14, A.C.S. Symposium Series, American Chemical Society (1975); y "Bioreversible Carriers in Drug Design: Theory and Application", editado por E. B. Roche, Pergamon Press: Nueva York, 14-21 (1987) (que proporciona ejemplos de ésteres útiles como profármacos para compuestos que contienen grupos carboxilo).

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto que no causa irritación significativa en un organismo al que se administra y no anula la actividad biológica y las propiedades del compuesto. En algunas realizaciones, la sal es una sal de adición ácida del compuesto. Las sales farmacéuticas se pueden obtener haciendo reaccionar un compuesto con ácidos inorgánicos, tales como ácidos hidrohálicos (por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido bromhídrico), ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico. También se pueden obtener sales farmacéuticas haciendo reaccionar un compuesto con un ácido orgánico tal como ácidos carboxílico o sulfónico alifáticos o aromáticos, por ejemplo acético, succínico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, nicotínico, metanosulfónico, etanosulfónico, p-toluensulfónico, salicílico o ácido naftalenosulfónico. También se pueden obtener sales farmacéuticas haciendo reaccionar un compuesto con una base para formar una sal tal como una sal de amonio, una sal de metal alcalino, tal como una sal de sodio o de potasio, una sal de metal alcalinotérreo, tal como una sal de calcio o de magnesio, una sal de bases orgánicas tales como diciclohexilamina, N-metil-D-glucamina, tris(hidroximetil)metilamina; alquilamina C₁-C₇, ciclohexilamina, trietanolamina, etilendiamina, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina.

Si la fabricación de formulaciones farmacéuticas implica la mezcla íntima de los excipientes farmacéuticos y el principio activo en su forma de sal, entonces puede ser deseable el uso de excipientes farmacéuticos que no sean básicos, es decir, excipientes ácidos o neutros.

En diversas realizaciones, los compuestos que se desvelan en el presente documento (por ejemplo, las composiciones, conjugado polimérico, fármaco o fármacos hidrófobos y/o el agente que comprende el conjugado polimérico) se pueden usar solos, en combinación con otros compuestos que se desvelan en el presente documento, o en combinación con uno o más agentes activos en las áreas terapéuticas que se describen en el presente documento.

En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica que comprende uno o más agentes tensioactivos, vehículos, diluyentes, excipientes, agentes suavizantes, agentes de suspensión, sustancias formadoras de película, y adyuvantes de revestimiento fisiológicamente aceptables, o una combinación de los mismos; y un compuesto (por ejemplo, las composiciones, conjugado polimérico, fármaco o fármacos hidrófobos y/o el agente que comprende el conjugado polimérico) que se desvela en el presente documento. Los vehículos o diluyentes aceptables para uso terapéutico son bien conocidos en la técnica farmacéutica, y se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA (1990). En la composición farmacéutica se pueden proporcionar conservantes, estabilizantes, colorantes, edulcorantes, fragancias, agentes aromatizantes. Por ejemplo, se pueden añadir como conservantes benzoato sódico, ácido ascórbico y ésteres del ácido p-hidroxibenzoico. Además, se pueden usar antioxidantes y agentes de suspensión. En diversas realizaciones, alcoholes, ésteres, alcoholes alifáticos sulfatados se pueden usar como agentes tensioactivos; se pueden usar sacarosa, glucosa, lactosa, almidón, celulosa cristalizada, manitol, silicato anhidro ligero, aluminato de magnesio, metasilicato aluminato de magnesio, silicato de aluminio sintético, carbonato cálcico, carbonato ácido de sodio, hidrogenofosfato cálcico, carboximetil celulosa cálcica como excipientes; se pueden usar estearato de magnesio, talco, aceite endurecido como agentes suavizantes; se pueden usar aceite de coco, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de cacahuete, soja como agentes de suspensión o lubricantes; se pueden usar acetato ftalato de celulosa como un derivado de hidrato de carbono tal como celulosa o azúcar, o copolímero de metilacetato-metacrilato como un derivado de polivinilo como agentes de suspensión; y se pueden usar plastificantes tales como ésteres de ftalato como agentes de suspensión.

La expresión "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de un compuesto que se desvela en el presente documento (por ejemplo, las composiciones, conjugado polimérico, fármaco o fármacos hidrófobos y/o el agente que comprende el conjugado polimérico) con otros componentes químicos, tales como diluyentes o vehículos. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo. En la técnica existen múltiples técnicas de administración de un compuesto que incluyen la administración oral, inyección, aerosol, parenteral, y tópica. Las composiciones farmacéuticas se pueden obtener haciendo reaccionar compuestos con ácidos inorgánicos u orgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico.

El término "vehículo" se refiere a un compuesto químico que facilita la incorporación de un compuesto en células o tejidos. Por ejemplo el dimetilsulfóxido (DMSO) es un vehículo usado normalmente ya que facilita la absorción de muchos compuestos orgánicos en las células o tejidos de un organismo.

El término "diluyente" se refiere a compuestos químicos diluidos en agua que disuelven el compuesto de interés (por ejemplo, las composiciones, conjugado polimérico, fármaco o fármacos hidrófobos y/o el agente que comprende el

conjugado polimérico) así como que estabilizan la forma biológicamente activa del compuesto. Sales disueltas en soluciones tampón se usan como diluyentes en la técnica. Una solución tamponada usada normalmente es solución salina tamponada con fosfato ya que imita las condiciones salinas de la sangre humana. Ya que las sales tampón pueden controlar el pH de una solución a bajas concentraciones, un diluyente tamponado rara vez modifica la actividad biológica de un compuesto. La expresión "fisiológicamente aceptable" se refiere a un vehículo o diluyente que no anula la actividad biológica y las propiedades del compuesto.

Las composiciones farmacéuticas que se describen en el presente documento se pueden administrar a un paciente humano *per se*, o en composiciones farmacéuticas en las que están mezcladas con otros principios activos, tal como en terapia de combinación, o vehículos o excipiente o excipientes adecuados. Se pueden encontrar técnicas para formulación y administración de los compuestos de la presente solicitud en "Remington's Pharmaceutical Sciences," Mack Publishing Co., Easton, PA, 18ª edición, 1990.

Las vías adecuadas de administración pueden incluir, por ejemplo, administración oral, rectal, transmucosal, tópica, o intestinal; administración parenteral, que incluye inyecciones intramuscular, subcutánea, intravenosa, intramedular, así como inyecciones intratecal, intraventricular directa, intraperitoneal, intranasal, o intraocular. Los compuestos (por ejemplo, el conjugado polimérico y/o el agente que lo comprende) se pueden administrar también en formas de dosificación de liberación sostenida o controlada, que incluye inyecciones de liberación prolongada, bombas osmóticas, píldoras, parches transdérmicos (que incluyan electrotransporte) para su administración prolongada y/o temporizada, pulsada a una velocidad determinada.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden fabricar de una forma que se conoce en sí misma, *por ejemplo*, por medio de procedimientos convencionales de mezcla, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento o formación de comprimidos.

Las composiciones farmacéuticas para uso de acuerdo con la presente invención se pueden formular de este modo de una manera convencional usando uno o más vehículos fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y agentes auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que se pueden usar farmacéuticamente. La formulación apropiada depende de la vía de administración elegida. Cualquiera de las técnicas, vehículos, y excipientes bien conocidos se pueden usar de forma adecuada y tal como se entiende en la técnica, *por ejemplo*, en Remington's Pharmaceutical Sciences, mencionado anteriormente.

Los inyectables se pueden preparar en formas convencionales, como soluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas adecuadas para solución o suspensión en líquido antes de la inyección, o en forma de emulsiones. Excipientes adecuados son, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa, manitol, lactosa, lecitina, albúmina, glutamato sódico, clorhidrato de cisteína. Además, si se desea, las composiciones farmacéuticas inyectables pueden contener cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas, tales como agentes humectantes, agentes de tamponamiento del pH. Tampones fisiológicamente compatibles incluyen solución de Hanks, solución de Ringer, o tampón de solución salina fisiológica. Si se desea, se pueden usar preparaciones que potencian la absorción (por ejemplo, liposomas).

Para la administración transmucosal, en la formulación se pueden usar agentes penetrantes apropiados para la barrera a penetrar.

Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral, por ejemplo, mediante inyección en bolo o infusión continua, incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos (por ejemplo, las composiciones, conjugado polimérico, fármaco o fármacos hidrófobos y/o el agente que comprende el conjugado polimérico) en forma soluble en agua. Además, las suspensiones de los compuestos activos se pueden preparar en forma de suspensiones de inyección oleosas apropiadas. Los disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo, u otros aceites orgánicos tales como aceites de soja, pomelo o almendra, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones acuosas para inyección pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetil celulosa sódica, sorbitol, o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes o agentes adecuados que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones muy concentradas. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma farmacéutica de dosificación unitaria, *por ejemplo*, en ampollas o en envases de dosis múltiples, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el principio activo puede estar en forma de polvo para su constitución con un vehículo adecuado, *por ejemplo*, agua sin pirógenos, antes de su uso.

Para la administración oral, los compuestos (por ejemplo, las composiciones, conjugado polimérico, fármaco o fármacos hidrófobos y/o el agente que comprende el conjugado polimérico) se pueden formular fácilmente mediante combinación de los compuestos activos con vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Dichos vehículos permiten que los compuestos de la invención se formen en forma de comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, pastas, suspensiones, para ingestión oral por un paciente a tratar. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden obtener por combinación de los compuestos activos con

excipientes sólidos, moliendo opcionalmente una mezcla resultante, y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir agentes auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados son, en particular, cargas tales como azúcares, que incluyen lactosa, sacarosa, manitol, o sorbitol; preparaciones de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metil celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, y/o polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, se pueden añadir agentes disgregantes, tales como la polivinilpirrolidona reticulada, goma de agar, o ácido alginico o una sal de los mismos tal como alginato sódico. Los núcleos de grageas se proporcionan con revestimientos adecuados. Para este fin, se pueden usar soluciones concentradas de azúcar, que opcionalmente pueden contener goma arábica, talco, polivinil pirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, soluciones de laca, y disolventes orgánicos o mezclas de disolventes adecuados. Se pueden añadir colorantes o pigmentos a los comprimidos o revestimientos de grageas para identificar o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuestos activos. Para este fin, se pueden usar soluciones concentradas de azúcar, que pueden contener opcionalmente goma arábica, talco, polivinil pirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, soluciones de laca, y disolventes orgánicos o mezclas de disolventes adecuados. Se pueden añadir colorantes o pigmentos a los comprimidos o revestimientos de grageas para identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuestos activos.

Las preparaciones farmacéuticas que se pueden usar por vía oral incluyen cápsulas de ajuste por presión hechas de gelatina, así como cápsulas blandas, cerradas herméticamente hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste por presión pueden contener los principios activos (por ejemplo, las composiciones, conjugado polimérico, fármaco o fármacos hidrófobos y/o el agente que comprende el conjugado polimérico) en mezcla con cargas tales como lactosa, aglutinantes tales como almidones, y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, agentes estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos pueden estar disueltos o suspendidos en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida, o polietilenglicoles líquidos. Además, se pueden añadir estabilizantes. Todas las formulaciones para administración oral deberían estar en dosificaciones adecuadas para dicha administración.

Para la administración bucal, las composiciones (por ejemplo, las composiciones, conjugado polimérico, fármaco o fármacos hidrófobos y/o el agente que comprende el conjugado polimérico) pueden tomar la forma de comprimidos o pastillas para chupar formuladas de manera convencional.

Para la administración por inhalación, los compuestos (por ejemplo, las composiciones, conjugado polimérico, fármaco o fármacos hidrófobos y/o el agente que comprende el conjugado polimérico) para su uso de acuerdo con la presente invención se administran convenientemente en forma de una presentación de pulverización en aerosol a partir de envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, *por ejemplo*, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación se puede determinar proporcionando una válvula para administrar una cantidad medida. Se pueden formular cápsulas y cartuchos, *por ejemplo*, de gelatina para su uso en un inhalador o insuflador que contenga una mezcla de polvos del compuesto y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

En el presente documento se desvelan adicionalmente diversas composiciones farmacéuticas bien conocidas en la técnica farmacéutica para usos que incluyen la administración intraocular, intranasal, e intraauricular. Los agentes penetrantes adecuados para estos usos se conocen generalmente en la técnica. Las composiciones farmacéuticas para administración intraocular incluyen soluciones oftálmicas acuosas de los compuestos activos (por ejemplo, las composiciones, conjugado polimérico, fármaco o fármacos hidrófobos y/o el agente que comprende el conjugado polimérico) en forma soluble en agua, tal como gotas oculares, o en goma de gelano (Shedden y col., Clin. Ther., 23 (3): 440-50 (2001)) o hidrogeles (Mayer y col., Ophthalmologica, 210 (2): 101-3 (1996)); pomadas oftálmicas; suspensiones oftálmicas, tales como micropartículas, partículas poliméricas pequeñas que contienen fármacos que están suspendidas en un medio de vehículo líquido (Joshi, A., J. Ocul. Pharmacol., 10 (1): 29-45 (1994)), formulaciones solubles en lípidos (Alm y col., Prog. Clin. Biol. Res., 312: 447-58 (1989)), y microesferas (Mordenti, Toxicol. Sci., 52 (1): 101-6 (1999)); e insertos oculares. Dichas formulaciones farmacéuticas adecuadas se formulan lo más a menudo y preferentemente para ser estériles, isotónicas y tamponadas para estabilidad y comodidad. Las composiciones farmacéuticas para administración intranasal pueden incluir también gotas y pulverizaciones preparadas a menudo para simular en muchos aspectos las secreciones nasales para asegurar el mantenimiento de la acción ciliar normal. Tal como se desvela en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA (1990), y bien conocido por los expertos en la materia, las formulaciones adecuadas son lo más a menudo y preferentemente isotónicas, ligeramente tamponadas para mantener un pH de 5,5 a 6,5, y lo más a menudo y preferentemente incluyen conservantes antimicrobianos y estabilizantes de fármacos apropiados. Las formulaciones farmacéuticas para administración intraauricular incluyen suspensiones y pomadas para aplicación tópica en el oído. Disolventes comunes para dichas formulaciones auriculares incluyen glicerina y agua.

Los compuestos (por ejemplo, las composiciones, conjugado polimérico, fármaco o fármacos hidrófobos y/o el agente que comprende el conjugado polimérico) se pueden formular también en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, *por ejemplo*, que contienen bases convencionales de supositorio tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Además de las formulaciones que se han descrito anteriormente, los compuestos (por ejemplo, las composiciones, conjugado polimérico, fármaco o fármacos hidrófobos y/o el agente que comprende el conjugado polimérico) se pueden formular también en forma de preparaciones de liberación prolongada. Dichas formulaciones de acción prolongada se pueden administrar por implantación (por ejemplo por vía subcutánea o por vía intramuscular) o por inyección intramuscular. Por lo tanto, por ejemplo, los compuestos se pueden formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo en forma de una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o en forma de derivados escasamente solubles, por ejemplo, en forma de una sal escasamente soluble.

Para los compuestos hidrófobos, un vehículo farmacéutico adecuado puede ser un sistema codisolvente que comprende alcohol bencílico, un tensioactivo no polar, un polímero orgánico miscible en agua, y una fase acuosa. Un sistema codisolvente habitual usado es el sistema codisolvente VPD, que es una solución de alcohol bencílico al 3 % p/v, un 8 % p/v del tensioactivo no polar Polysorbate 80™, y polietilenglicol 300 al 65 % p/v, compuesto hasta volumen en etanol absoluto. Normalmente, las proporciones del sistema codisolvente pueden variar considerablemente sin destruir sus características de solubilidad y toxicidad. Además, la identidad de los componentes del codisolvente pueden variar: por ejemplo, se pueden usar otros tensioactivos no polares de baja toxicidad en lugar de POLYSORBATE 80™; el tamaño de la fracción de polietilenglicol puede variar; otros polímeros biocompatibles pueden reemplazar el polietilenglicol, *por ejemplo*, polivinil pirrolidona; y otros azúcares o polisacáridos pueden sustituir a la dextrosa.

Como alternativa, se pueden usar otros sistemas de administración para compuestos farmacéuticos hidrófobos. Liposomas y emulsiones son ejemplos bien conocidos de vehículos de administración o vehículos para fármacos hidrófobos. También se pueden usar determinados disolventes orgánicos tales como dimetilsulfóxido, aunque normalmente a costa de una mayor toxicidad. Además, los compuestos se pueden administrar usando un sistema de liberación sostenida, tal como matrices semipermeables de polímeros sólidos hidrófobos que contienen el agente terapéutico. Se han establecido diversos materiales de liberación sostenida y son bien conocidos por los expertos en la materia. Las cápsulas de liberación sostenida, dependiendo de su naturaleza química, pueden liberar los compuestos durante unas pocas horas o semanas hasta más de 100 días. Dependiendo de la naturaleza química y la estabilidad biológica del reactivo terapéutico, se pueden usar estrategias adicionales para estabilización de proteínas.

Los agentes destinados a su administración por vía intracelular se pueden administrar usando técnicas bien conocidas por los expertos en la materia. Por ejemplo, dichos agentes pueden estar encapsulados en liposomas. Todas las moléculas presentes en una solución acuosa en el momento de la formación de liposomas están incorporadas en el interior acuoso. Los contenidos liposomales están ambos protegidos del microentorno externo y, debido a que los liposomas se funden con las membranas celulares, se administran de forma eficaz en el citoplasma celular. El liposoma puede estar revestido con un anticuerpo específico de tejidos. Los liposomas se dirigen a y son recogidos selectivamente por el órgano deseado. Como alternativa, pequeñas moléculas orgánicas hidrófobas se pueden administrar directamente por vía intracelular.

Se pueden incorporar agentes terapéuticos o de diagnóstico adicionales en las composiciones farmacéuticas. Como alternativa o adicionalmente, las composiciones farmacéuticas se pueden combinar con otras composiciones que contienen otros agentes terapéuticos o de diagnóstico.

Las composiciones que se describen en el presente documento (por ejemplo, las composiciones, conjugado polimérico, fármaco o fármacos hidrófobos y/o el agente que comprende el conjugado polimérico) se pueden administrar al paciente mediante cualquier medio adecuado. Ejemplos de procedimientos de administración incluyen, entre otros, (a) administración a través de vías orales, cuya administración incluye la administración en cápsula, comprimido, gránulo, pulverización, jarabe, u otras de dichas formas; (b) administración a través de vías no orales tales como rectal, vaginal, intrauretral, intraocular, intranasal, o intraauricular, cuya administración incluye administración en forma de una suspensión acuosa, una preparación oleosa o en forma de un goteo, pulverización, supositorio, ungüento, pomada; (c) administración mediante inyección, por vía subcutánea, por vía intraperitoneal, por vía intravenosa, por vía intramuscular, por vía intradérmica, por vía intraorbital, por vía intracapsular, por vía intraespinal, por vía intraesternal, que incluye administración por bomba de infusión; (d) administración por vía local tal como mediante inyección directamente en el área renal o cardiaca, por ejemplo, mediante implantación de liberación prolongada; así como (e) administración por vía tópica; según lo consideren apropiado los expertos en la materia para poner el compuesto activo en contacto con tejido vivo.

Las composiciones adecuadas para la administración (por ejemplo, las composiciones, conjugado polimérico, fármaco o fármacos hidrófobos y/o el agente que comprende el conjugado polimérico) incluyen composiciones en las que los principios activos están contenidos en una cantidad eficaz para conseguir su fin previsto. La cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos que se desvelan en el presente documento necesaria como una dosis depende de la vía de administración, el tipo de animal, que incluye el ser humano, que se está tratando, y las características físicas del animal específico en consideración. La dosis se puede adaptar a medida para conseguir un efecto deseado, pero dependerá de factores tales como peso, dieta, medicación simultánea y otros factores que los expertos en las técnicas médicas reconocerán. Más específicamente, una cantidad terapéuticamente eficaz se refiere a una cantidad de compuesto eficaz para prevenir, aliviar o mitigar síntomas de enfermedad o prolongar la supervivencia del sujeto que se está tratando. La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz está bien

dentro de la capacidad de los expertos la materia, especialmente a la vista de la divulgación detallada que se proporciona en el presente documento.

5 Como será rápidamente evidente para un experto en la materia, la dosificación útil *in vivo* a administrar y el modo de administración en particular variará dependiendo de la edad, peso y especies de mamíferos tratadas, los compuestos usados en particular, y el uso específico para el que se usan estos compuestos. La determinación de los niveles de dosificación eficaz, es decir, los niveles de dosificación necesarios para conseguir el resultado deseado, la puede realizar un experto en la materia usando procedimientos farmacológicos de rutina. Por lo general, las aplicaciones clínicas en humanos de productos se inician a niveles de dosificación más bajos, aumentando el nivel de dosificación hasta que se consigue el efecto deseado. Como alternativa, se pueden usar estudios aceptables *in vitro* para establecer dosis útiles y vías de administración de las composiciones identificadas mediante los presentes procedimientos que usan procedimientos farmacológicos establecidos.

10 En estudios en animales no humanos, las aplicaciones de productos potenciales se inician por lo general a niveles de dosificación más elevados, disminuyendo la dosificación hasta que ya no se consigue el efecto deseado o desaparecen los efectos secundarios adversos. La dosificación puede variar ampliamente, dependiendo de los efectos secundarios deseados y de la indicación terapéutica. Por lo general, las dosificaciones pueden estar entre aproximadamente 10 microgramos/kg y 100 mg/kg de peso corporal, preferentemente entre aproximadamente 100 microgramos/kg y 10 mg/kg de peso corporal. Como alternativa, las dosificaciones pueden basarse en y calcularse sobre el área superficial del paciente, tal como lo entienden los expertos en la materia.

15 La formulación exacta, vía de administración y dosificación de los composiciones que se describen en el presente documento las puede elegir el médico individual en vista de la afección del paciente. (Véase *por ejemplo*, Finlay y col. 1975, en "The Pharmacological Basis of Therapeutics", con referencia en particular al Capítulo 1, página 1). Por lo general, el intervalo de dosificación de la composición administrada al paciente puede ser de aproximadamente 0,5 a 1000 mg/kg de peso corporal del paciente. La dosificación puede ser una sola o una serie de dos o más dadas en el transcurso de uno o más días, tal como sea necesario por el paciente. En casos en los que se han establecido dosificaciones para seres humanos de los compuestos para al menos alguna afección, la presente invención usará esas mismas dosificaciones, o dosificaciones que están entre aproximadamente un 0,1 % y un 500 %, más preferentemente entre aproximadamente un 25 % y un 250 % de la dosificación establecida para seres humanos. Cuando no se establece una dosificación en seres humanos, tal como será el caso para las composiciones recién descubiertas que se describen en el presente documento, una dosificación adecuada para seres humanos se puede deducir a partir de los valores de DE_{50} o DI_{50} , u otros valores apropiados que tienen su origen en estudios *in vitro* o *in vivo*, tal como se cualifica mediante estudios de toxicidad y estudios de eficacia en animales.

20 Se debería indicar que el médico que prescribe debería saber cómo y cuándo terminar, interrumpir, o ajustar la administración debido a la toxicidad o a disfunciones de órganos. Por el contrario, el médico que prescribe también debería saber cómo ajustar el tratamiento a niveles más elevados si la respuesta clínica no fuera adecuada (excluyendo la toxicidad). La magnitud de una dosis administrada en el tratamiento del trastorno de interés variará con la gravedad de la afección a tratar y con la vía de administración. La gravedad de la afección se puede evaluar, por ejemplo, en parte, mediante procedimientos convencionales de evaluación de pronóstico. Además, la dosis y quizá la frecuencia de la dosis, también variará de acuerdo con la edad, peso corporal y respuesta del paciente individual. Un programa comparable con el que se ha analizado anteriormente se puede usar en medicina veterinaria.

25 Aunque la dosificación exacta se determinará en una base de fármaco sobre fármaco, en la mayoría de los casos, se pueden hacer algunas generalizaciones con respecto a la dosificación. El régimen de dosificación diaria para un paciente humano adulto puede ser, por ejemplo, una dosis oral entre 0,1 mg y 2000 mg de cada principio activo, preferentemente entre 1 mg y 500 mg, por ejemplo de 5 a 200 mg. En otras realizaciones, se usa una dosis intravenosa, subcutánea, o intramuscular que cada principio activo entre 0,01 mg y 100 mg, preferentemente entre 0,1 mg y 60 mg, por ejemplo de 1 a 40 mg. En casos de administración de una sal farmacéuticamente aceptable, las dosificaciones se pueden calcular como la base libre. En algunas realizaciones, la composición se administra de 1 a 4 veces al día. Como alternativa, las composiciones de la invención se pueden administrar por infusión intravenosa continua, preferentemente a una dosis de cada principio activo de hasta 1000 mg al día. Como lo entenderán los expertos en la materia, en determinadas situaciones puede ser necesario administrar los compuestos que se desvelan en el presente documento en cantidades que superan, o incluso superan con mucho, lo que se ha indicado anteriormente, el intervalo de dosificación preferente para tratar eficazmente y agresivamente enfermedades o infecciones particularmente agresivas. En algunas realizaciones, los compuestos se administrarán durante un periodo de terapia continua, por ejemplo durante una semana o más, o durante meses o años.

30 La cantidad y el intervalo de dosificación se pueden ajustar individualmente para proporcionar niveles en plasma del resto activo que son suficientes para mantener los efectos de modulación, o concentración eficaz mínima (MEC). La MEC variará para cada compuesto pero se puede estimar a partir de datos *in vitro*. Las dosificaciones necesarias para conseguir la MEC dependerán de las características individuales y de la vía de administración. Sin embargo, se pueden usar ensayos o bioensayos de HPLC para determinar las concentraciones en plasma.

Los intervalos de dosificación se pueden determinar también usando el valor de MEC. Las composiciones se deberían administrar usando un régimen que mantenga niveles en plasma por encima de la MEC durante un 10-90 % del tiempo, preferentemente entre un 30-90 % y más preferentemente entre un 50-90 %.

5 En casos de administración local o de absorción selectiva, la concentración local eficaz del fármaco puede no estar relacionada con la concentración plasmática.

La cantidad de composición administrada puede ser dependiente del sujeto que se está tratando, del peso del sujeto, la gravedad de la afección, la manera de administración y el criterio del médico que prescribe.

10 Los compuestos que se desvelan en el presente documento (por ejemplo, las composiciones, conjugado polimérico, fármaco o fármacos hidrófobos y/o el agente que comprende el conjugado polimérico) se pueden evaluar para la eficacia y la toxicidad usando procedimientos conocidos. Por ejemplo, la toxicología de un compuesto en particular, o de un subconjunto de los compuestos, que comparten determinados restos químicos, se puede establecer mediante la determinación *in vitro* de la toxicidad hacia una línea celular, tal como una línea celular de mamífero, y preferentemente de un ser humano. Los resultados de dichos estudios a menudo son predictivos de la toxicidad en animales, tales como mamíferos, o más específicamente, seres humanos. Como alternativa, la toxicidad de los compuestos en particular en un modelo animal, tal como ratones, ratas, conejos, o monos, se puede determinar usando procedimientos conocidos. La eficacia de una composición en particular se puede establecer usando varios procedimientos reconocidos, tales como procedimientos *in vitro*, modelos animales, o ensayos clínicos en humanos. Los modelos *in vitro* reconocidos existen para casi todas las clases de afecciones, que incluyen cáncer, enfermedad cardiovascular, y diversas disfunciones inmunes. De forma análoga, se pueden usar modelos animales aceptables para establecer la eficacia de los agentes químicos para tratar dichas afecciones. Cuando se selecciona un modelo para determinar la eficacia, el experto en la materia se puede guiar por el estado de la técnica para elegir un modelo, dosis, y vía de administración, y régimen apropiados. Por supuesto, también se pueden usar ensayos clínicos en seres humanos para determinar la eficacia de un compuesto en seres humanos.

25 Las composiciones que se describen en el presente documento, si se desea, se pueden presentar en un envase o en dispositivo dispensador que puede contener una o más formas farmacéuticas de dosificación unitaria que contienen el principio activo. El envase puede comprender por ejemplo papel de metal o de plástico, tal como un envase de tipo blíster. El envase o dispositivo dispensador puede estar acompañado por instrucciones para su administración. El envase o el dispensador también puede estar acompañado con una nota asociada con el recipiente en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso, o venta de productos farmacéuticos, cuya nota es reflejo de la aprobación por la agencia de la forma del fármaco para administración humana o veterinaria. Dicha nota, por ejemplo, puede ser el etiquetado aprobado por la Administración de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos de América para fármacos con receta, o el prospecto del producto aprobado. Las composiciones, tal como se describen en el presente documento, formuladas en un vehículo farmacéutico compatible también se pueden preparar, colocar en un recipiente apropiado, y etiquetar para tratamiento de una afección indicada.

40 Los polímeros y copolímeros que comprenden una unidad de repetición de fórmula (I) pueden tener muchos usos diferentes. Las composiciones de la invención se pueden usar en un procedimiento para tratar o mitigar una enfermedad o afección que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más conjugados poliméricos que se describen en el presente documento o la composición farmacéutica que se describe en el presente documento a un mamífero en necesidad de las mismas. Una realización proporciona una cantidad eficaz de uno o más conjugados poliméricos que se describen en el presente documento o la composición farmacéutica que se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento o la mitigación de una enfermedad o afección. En una realización, la enfermedad o afección está seleccionada entre tumor de pulmón, tumor de mama, tumor de colon, tumor de ovarios, tumor de próstata, y tumor de melanoma. En una realización, la enfermedad o afección está seleccionada entre cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de ovarios, cáncer de próstata, y melanoma.

50 Las composiciones de la invención se pueden usar en un procedimiento para el diagnóstico de una enfermedad o afección que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más conjugados poliméricos que se describen en el presente documento o la composición farmacéutica que se describe en el presente documento a un mamífero en necesidad de las mismas. Una realización proporciona una cantidad eficaz de uno o más conjugados poliméricos que se describen en el presente documento o la composición farmacéutica que se describe en el presente documento para su uso en el diagnóstico de una enfermedad o afección. En una realización, la enfermedad o afección está seleccionada entre tumor de pulmón, tumor de mama, tumor de colon, tumor de ovarios, tumor de próstata, y tumor de melanoma. En una realización, la enfermedad o afección está seleccionada entre cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de ovarios, cáncer de próstata, y melanoma.

55 Las composiciones de la invención se pueden usar en un procedimiento de formación de imágenes de una porción de tejido que comprende poner en contacto una porción de tejido con una cantidad eficaz de uno o más conjugados poliméricos que se describen en el presente documento o la composición farmacéutica que se describe en el presente documento. Una realización proporciona una cantidad eficaz de uno o más conjugados poliméricos que se describen en el presente documento o la composición farmacéutica que se describe en el presente documento para su uso en la formación de imágenes de una porción de tejido. En algunas realizaciones, el tejido del que se están

60

formando imágenes puede ser tejido de tumor de pulmón, tumor de mama, tumor de colon, tumor de ovarios, tumor de próstata, y/o tumor de melanoma.

Ejemplos

5 Los siguientes ejemplos se proporcionan para los fines de describir adicionalmente las realizaciones que se describen en el presente documento.

Materiales

10 Sales de poli-L-glutamato sódico con diferentes pesos moleculares (pesos moleculares medios de 41.400 (PGA (97 k)), 17.600 (PGA (44 k)), 16.000 (PGA (32 k)), y 10.900 (PGA (21 k)) daltons basado en la dispersión de la luz en múltiples ángulos (MALS)); clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC); hidroxibenzotriazol (HOBt); piridina; 4-dimetilaminopiridina (DMAP); N,N'-dimetilformamida (DMF); acetato de gadolinio; cloroformo; camptotecina, y bicarbonato sódico se adquirieron en la compañía Sigma-Aldrich Chemical. El poli-L-glutamato se convirtió en ácido poli-L-glutámico usando una solución de ácido clorhídrico 2 N. El ácido trifluoroacético (TFA) se adquirió en Bioscience. El clorhidrato del éster di-t-butílico del ácido L-glutámico (H-Glu(OtBu)-OtBu-HCl), el éster α -bencílico del ácido N- α -CBZ-L-glutámico (Z-Glu-OBzl) se adquirieron en Novabiochem (La Jolla, CA). El paclitaxel se adquirió en PolyMed (Houston, Texas). El ^3H -paclitaxel se adquirió en Moravek Biochemicals, Inc. El colorante de sulforodamina B para ensayo de MTT citotóxico (viabilidad celular) se adquirió en Molecular Imaging Products Company (Michigan). El producto químico p-NH₂-Bn-DPTA-penta-(éster de *t*-Bu) se adquirió en Macrocyclics (Dallas, Texas).

20 RMN ^1H se obtuvo a partir de Joel (400 MHz), y los tamaños de las partículas se midieron con ZetalPals (Brookhaven Instruments Corporation). La química de microondas se realizó en Biotage. Los pesos moleculares de los polímeros se determinaron por cromatografía de exclusión por tamaño (SEC) combinada con un detector de dispersión de luz en múltiples ángulos (MALS) (Wyatt Corporation). El contenido de paclitaxel en los conjugados de polímero-paclitaxel se estimó por espectrometría de UV/Vis (Lambda Bio 40, PerkinElmer) basada en una curva convencional generada con concentraciones conocidas de paclitaxel en metanol ($\lambda = 228 \text{ nm}$).

25 Una poli-(γ -L-glutamil-glutamina) se preparó a partir de una sal de poliglutamato sódico, de acuerdo con los procedimientos que se describen en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° 2007-0128118, presentada el 1 de Diciembre de 2006, que describe las síntesis del polímero que se describen en el presente documento por ejemplo, poli-(γ -L-glutamil-glutamina), poli-(γ -L-aspartil-glutamina), poli-(γ -L-glutamil-glutamina)-ácido poli-L-glutámico, y poli-(γ -L-aspartil-glutamina)-ácido poli-L-glutámico. Conjugados de poli(β -aspartil-glutamina)-paclitaxel (PGA-21-A-paclitaxel-20) y conjugados de poli(γ -glutamil-glutamina)-paclitaxel (PGA-21-G-paclitaxel-20 y PGA-32-G-paclitaxel-20) se prepararon de acuerdo con los procedimientos que se describen en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° 2007-0128118, presentada el 1 de Diciembre de 2006. La síntesis de conjugados de poli-L-glutamato-paclitaxel (PGA-PTX) se realizó como se indica en la literatura mencionada anteriormente. Véase Li y col. "Complete Regression of Well-established tumors using a novel water-soluble poly(L-glutamic acid)-paclitaxel conjugate." Cancer Research 1998, 58, 2404-2409.

35 Los pesos moleculares medios de los polímeros se determinaron usando el sistema y las condiciones que se describen a continuación (en lo sucesivo en el presente documento, denominado sistema Heleos con detector de MALS).

Condiciones de Análisis de SEC-MALS:

- 40
- Sistema de HPLC: Agilent 1200
 - Columna: Shodex SB 806M HQ (el límite de exclusión para el Pululano es 20.000.000, tamaño de partícula: 13 micrómetros, tamaño (mm) DI x Longitud; 8,0 x 300)
 - Fase Móvil: 1 x DPBS o LiBr al 1 % en DPBS (pH 7,0)
 - Caudal: 1 ml/min
- 45
- Detector de MALS: DAWN HELEOS de Wyatt
 - Detector de DRI: Optilab rEX de Wyatt
 - Viscosímetro en línea: ViscoStar de Wyatt
 - Software: ASTRA 5.1.9 de Wyatt
 - Concentración de la Muestra: 1-2 mg/ml
- 50
- Volumen de inyección: 100 μl

valor de dn/dc del polímero: se usó 0,185 en la medida.

Se usó BSA como un control antes de la ejecución de las muestras reales.

Ejemplo 1Primera formulación de paclitaxel usando PGA-21-G-paclitaxel-20:

5 PGA-21-G-paclitaxel-20 (110 mg), que se preparó a partir de un polímero de partida de poli-(γ -glutamil)-poli-L-glutamina-19.800 y que tenía un contenido de paclitaxel de un 20 % de peso en peso, se disolvió en agua destilada (3 ml). La muestra se sonicó durante 5 minutos. A continuación, una solución de paclitaxel (22 mg) en etanol (0,4 ml) se añadió en la muestra usando una pipeta. La mezcla de solución se sonicó a continuación durante un periodo adicional de 5 minutos. La mezcla resultante se liofilizó y se almacenó a -20 °C antes de la experimentación adicional.

Ejemplo 210 Segunda formulación de paclitaxel usando PGA-21-G-paclitaxel-20:

PGA-21-G-paclitaxel-20 (110 mg) se disolvió en agua destilada (3 ml). La muestra se sonicó durante 5 minutos. A continuación, una solución de paclitaxel (11 mg) en etanol (0,4 ml) se añadió en la muestra usando una pipeta. La mezcla de solución se sonicó a continuación durante un periodo adicional de 5 minutos. La mezcla resultante se liofilizó y se almacenó a -20 °C antes de los experimentos adicionales.

15 **Ejemplo 3**Formulación de paclitaxel usando PGA-32-G-paclitaxel-20:

20 PGA-32-G-paclitaxel-20 (110 mg), que se preparó a partir de un polímero de partida de poli-(γ -glutamil)-poli-L-glutamina-37.400 y que tenía un contenido de paclitaxel de un 20 % de peso en peso, se disolvió en agua destilada (3 ml). La muestra se sonicó durante 5 minutos. A continuación, una solución de paclitaxel (22 mg) en etanol (0,4 ml) se añadió en la muestra usando una pipeta. La mezcla de solución se sonicó durante un periodo adicional de 5 minutos. La mezcla resultante se liofilizó y se almacenó a -20 °C antes de los experimentos adicionales.

Ejemplo 4Primera formulación de paclitaxel de control usando etanol:Cremophor®:

25 Una muestra de control no polimérica se creó por disolución de paclitaxel en una solución con una relación de uno a uno de etanol y Cremophor, que es un aceite de ricino polietoxilado (una mezcla de ácido ricinoleico, éster de poliglicol, ésteres de glicerol y poliglicol, y poliglicoles), a una concentración de 30 mg/ml. Antes de usar esta solución en el ensayo, se diluyó adicionalmente con solución salina hasta una concentración de 6 mg/ml inmediatamente antes de la inyección.

Ejemplo 530 Tercera formulación de paclitaxel usando PGA-21-G-paclitaxel-20 para farmacocinética y farmacodinámica:

35 PGA-21-G-paclitaxel-20 (110 mg) se disolvió en agua destilada (3 ml). La muestra se sonicó durante 5 minutos. A continuación, una solución de paclitaxel (22 mg) en etanol (0,5 ml) y 220 μ l de 3 H-paclitaxel (1 mCi/ml) (el tritio es para fines de detección) se añadió en la muestra usando una pipeta. El volumen final de la solución se ajustó con agua destilada para llegar a 4 ml. La mezcla de solución se sonicó durante un periodo adicional de 5 minutos. La solución se dividió en 5 viales individuales pequeños (0,8 ml/ vial). Las muestras en los viales se liofilizaron y se almacenaron a baja temperatura (-20 °C) antes de experimentación adicional.

Ejemplo 6Segunda formulación de paclitaxel de control usando etanol:Cremophor® para PKPD:

40 Una muestra de control se preparó por disolución de paclitaxel (22 mg) en una solución con una relación de uno a uno de etanol y Cremophor a una concentración de 30 mg/ml y 220 μ l de 3 H-paclitaxel (1 mCi/ml) (el tritio es para fines de detección) se añadió en la muestra usando una pipeta. Antes de usar esta solución en el ensayo, se diluyó adicionalmente con solución salina hasta una concentración de 6 mg/ml inmediatamente antes de la inyección.

Ejemplo 7Cultivo celular y preparación:

45 Células B16F0 se adquirieron en ATCC (CRL-6322, Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC), Rockville, MD) y se cultivaron en medio de Eagle modificado con Dulbecco (DMEM) con suero bovino fetal al 10 % y 100 unidades/ml de penicilina. Las células se cultivaron en un entorno a 37 °C en CO₂ al 5 %. El medio de cultivo se retiró y se descartó. Las células se aclararon con Solución de Tampón de Fosfato de Dulbecco (DPBS) y a continuación se añadió a las células una solución de Tripsina-ácido etilendiamintetraacético (EDTA) (0,5 ml). La dispersión de las

células se confirmó mediante su observación con un microscopio invertido. A continuación se añadió medio de crecimiento completo (de 6,0 a 8,0 ml), y las células se aspiraron mediante pipeteo suavemente. La suspensión celular se transfirió en alícuotas apropiadas a nuevas placas de cultivo. Se permitió que las células se desarrollaran a 37 °C en CO₂ al 5 % durante 24 horas antes de experimentos adicionales.

5 Ejemplo 8

Estudios de citotoxicidad de MTT in vitro

Formulaciones preparadas tal como en los Ejemplos 1-4 se reconstruyeron con solución salina (NaCl al 0,9 % en agua estéril) a una concentración de 6 mg/ml basada en paclitaxel. Estas formulaciones que se describen en el presente documento que contienen paclitaxel se evaluaron para su efecto sobre la proliferación de células de melanoma B16F0 a varias concentraciones diferentes del fármaco. El ensayo de MTT citotóxico se realizó tal como se indica en Monks y col. JNCI 1991, 83, 757-766.

Ejemplo 9

Modelos animales y tumorales para estudios farmacocinéticos

Ratones desnudos (6-7 semanas de edad, peso corporal de 25-30 gramos, hembra) se adquirieron en Charles River Lab (Willington, MA). Se adquirieron líneas celulares de B16F0 en ATCC (CRL-6322, Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC), Rockville, MD). Las células B16F0 se cultivaron en DMEM complementado con Suero bovino fetal al 10 %, Glutamina 2 µM, aminoácidos no esenciales 1 mM, piruvato sódico 1 mM, 100 U/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomycin. Las células B16F0 cosechadas a partir de cultivo tisular se contaron y se volvieron a suspender hasta una concentración de 5 x 10⁶ por ml. Usando una jeringa TB, se administraron 0,4 ml de solución que contenía células (un total de 2 x 10⁶ células) mediante incisión subcutánea en cada ratón. Se inocularon cuatro tumores por animal. Las ubicaciones de los tumores fueron el hombro derecho, el hombro izquierdo, la cadera derecha, y la cadera izquierda.

Ejemplo 9a

La formulación preparada en el Ejemplo 5 se reconstituyó con solución salina (NaCl al 0,9 % en agua estéril) hasta una concentración de paclitaxel de 6 mg/ml. Una vez que el volumen tumoral medio para toda la población de ratones a partir del Ejemplo 9 hubo alcanzado 200-300 mm³ (6-8 mm de diámetro), cada animal portador de tumor recibió una única inyección en bolo IV de una formulación de paclitaxel usando PGA-21-G-paclitaxel-20 tal como se describe en el Ejemplo 5 a 20 mg/kg, o una formulación de paclitaxel usando etanol y Cremophor tal como se describe en el Ejemplo 6 a 20 mg/kg. Para cada fármaco, se anestesiaron grupos de 4 ratones en diversos puntos temporales. Los tiempos de anestesia fueron (en horas): 0,5, 2, 4, y 24.

Se recogió sangre en tubos heparinizados en una cantidad de 0,5 ml mediante punción cardíaca o retro-orbital. A partir de ese momento, los ratones se sacrificaron antes de recuperarse de la anestesia. Las muestras de sangre de cada ratón se centrifugaron a 11.000 rpm. El plasma sobrenadante (0,2-0,3 ml) a partir de las muestras de sangre se recogió y se transfirió en un vial nuevo. Una muestra de 0,1 ml del plasma de cada muestra se transfirió separadamente en un vial nuevo de 10 ml, y se añadió al vial una solución de centelleo líquido (5 ml). El contenido de paclitaxel se analizó usando un sistema de recuento LS6500 de centelleo líquido (Beckman) y se calculó a partir de la curva convencional de cada muestra. Los resultados se muestran en la Figura 2.

La concentración de paclitaxel de la formulación de paclitaxel que usa PGA-21-G-paclitaxel-20 se mantuvo mucho más elevada durante un período de tiempo más largo que la muestra de control. Estos resultados indican que la nueva formulación de paclitaxel que usa PGA-21-G-paclitaxel-20 tiene eficacia a un plazo más largo en la circulación sanguínea que en comparación con una formulación de paclitaxel que usa etanol y Cremophor.

Ejemplo 9b

La formulación preparada tal como en el Ejemplo 5 se reconstituyó con solución salina (NaCl al 0,9 % en agua estéril) hasta una concentración de paclitaxel de 6 mg/ml. Una vez que el volumen tumoral medio de la población total de ratones del Ejemplo 9 hubo alcanzado 200-300 mm³ (6-8 mm de diámetro), cada animal portador de tumor recibió una única inyección en bolo de IV de una formulación de paclitaxel que usa PGA-21-G-paclitaxel-20 tal como se describe en el Ejemplo 5 a 20 mg/kg, o una formulación de paclitaxel que usa etanol y Cremophor tal como se describe en el Ejemplo 6 a 20 mg/kg. Para cada fármaco, se anestesiaron grupos de 4 ratones en diversos puntos temporales. Los tiempos de anestesia fueron (en horas): 0,5, 2, 4, y 24.

Los tumores de las dos caderas y de los dos hombros se extirparon independientemente. A partir de ese momento, los ratones se sacrificaron antes de recuperarse de la anestesia. Aproximadamente 80-180 mg de cada tumor se colocaron en un vial de centelleo, y el tumor se digirió con Solueno (solubilizador de tejidos) (1 ml). A continuación, 0,1 ml de tejido digerido se transfirieron en un vial de 10 ml, y se añadió al vial un cóctel de centelleo líquido (5 ml). El contenido de paclitaxel se analizó usando un sistema de recuento LS6500 de centelleo líquido (Beckman) y se calculó a partir de la curva convencional de cada muestra. Los resultados se muestran en la Figura 3.

El tumor de paclitaxel, la acumulación de una formulación que usa PGA-21-G-paclitaxel-20 se mantuvo mucho más elevada que la de la muestra de control durante un periodo de tiempo más largo. Estos resultados indican que la formulación de paclitaxel que usa PGA-21-G-paclitaxel-20 tiene una formulación mejorada en tumores en comparación con la formulación de paclitaxel que usa etanol y Cremophor.

5 Ejemplo 10

Modelos animales y tumorales para estudios de eficacia in vivo

Ratones desnudos (6-8 semanas de edad, peso corporal de 21-25 gramos, macho) se adquirieron en Charles River Lab (Willington, MA). Células estables B16-F0-EGFP se mantuvieron en un cultivo celular cultivadas en DMEM complementado con Suero Bovino al 10 %, 100 U/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomina. Las células se dividieron 48 horas antes de la inoculación de modo que estaban en crecimiento en fase logarítmica después de ser cosechadas. Las células se cosecharon a partir del cultivo tisular usando tripsina-EDTA y el número de células viables se determinó por recuento en un hemocitómetro en presencia de azul de tripano. Las células se suspendieron hasta una concentración de 5×10^6 por ml en un medio de DMEM sin suero. La suspensión de células tumorales se inoculó a continuación usando una jeringa de insulina de 1 cc a una concentración de 5×10^6 células por ml en cada hombro y cada cadera por inyección de 0,1 ml de la suspensión de células tumorales (4 sitios por ratón).

En el día de la inoculación tumoral, los ratones se colocaron secuencialmente en uno de 6 grupos y se alojaron 3 ratones en una jaula con un número total de 12 jaulas. Se punzó la oreja de cada ratón mientras estaban anestesiados en el momento de la inoculación del tumor de modo que se pudiera identificar de forma única durante todo el experimento. Cada jaula se marcó con el fármaco, dosis de fármaco administrada a los animales que contenía, y el número de animales que contenía.

Ejemplo 10a

Se midió la toxicidad por pérdida de peso a la dosis de tolerancia máxima (MTD) de polímeros preparados de acuerdo con el Ejemplo 1. MTD en el presente documento se define como la dosis que produce una pérdida máxima de peso corporal de un 15 % en 2 semanas. Una formulación preparada tal como en el Ejemplo 1 se reconstituyó con solución salina (NaCl al 0,9% en agua estéril) a una concentración de 50 mg/ml basada en PGA-21-G-paclitaxel-20. El control positivo para este ejemplo fue el fármaco anticáncer, PGA-21-G-paclitaxel-20. También se usó solución salina como un control negativo sin ningún fármaco antitumoral.

La cantidad real de fármaco inyectado en el animal se determinó de acuerdo con el peso corporal de cada animal. La primera dosis del fármaco se administró a los ratones cuando el tamaño tumoral medio de la población total de ratones alcanzó de aproximadamente 15 a aproximadamente 50 mm³ (el tamaño tumoral se estimó a partir de la fórmula $(w^2 \times 1)/2$ en la que "1" es el diámetro más largo del tumor y "w" es el diámetro perpendicular al diámetro más largo medido en milímetros). Los ratones recibieron 2 dosis del fármaco en dos días consecutivos mediante inyección en la vena de la cola y la administración se hizo sin anestesia. Soluciones de reserva se prepararon en el momento el día de la inyección. Soluciones de reserva del fármaco se elaboraron en una jeringa de 1 cc y se inyectaron por vía intravenosa. Los ratones se pesaron cuando estaban en el punto más cercano a 0,1 g. Ratones nu/nu desnudos se inyectaron con cantidades de dosificación de polímero de PGA-21-G-20 sólo a una dosis de 175 mg/kg o la formulación de paclitaxel con polímero de PGA-21-G-20 a una dosis de 225 mg/kg. El cambio en el peso corporal (%) después del tratamiento con cada fármaco se observó independientemente y se registró con el tiempo (días). Los resultados se muestran en la Figura 4.

La formulación de paclitaxel combinada con PGA-21-G-paclitaxel-20 mostró una pérdida de peso corporal comparable a una dosificación mucho más elevada en comparación con el PGA-21-G-paclitaxel-20 solo. Estos resultados indican que las formulaciones que usan PGA-21-G-20 de la presente invención son menos tóxicas para los ratones que las muestras de control.

45 Ejemplo 10b

Estudios de eficacia in vivo

Se midieron los efectos antitumorales de una formulación de paclitaxel combinado con polímero de PGA-21-G-20 y polímero de PGA-21-G-20 sólo a la dosis de tolerancia máxima (MTD) sobre tumores de melanoma B16F0-EGF en ratones nu/nu desnudos tal como se describe en el Ejemplo 10 con el tiempo. Se usó solución salina como un control negativo. Una formulación tal como se prepara en el Ejemplo 1 se reconstituyó con solución salina (NaCl al 0,9 % en agua estéril) a una concentración de 50 mg/ml basada en PGA-21-G-paclitaxel-20. El control positivo en este ejemplo fue el fármaco anticáncer, PGA-21-G-paclitaxel-20. Se usó solución salina como el control negativo sin ningún fármaco antitumoral.

La cantidad real de fármaco inyectado en el animal se determinó de acuerdo con el peso corporal de cada animal. La primera dosis del fármaco se administró a los ratones cuando el tamaño tumoral medio de la población total de ratones en el estudio alcanzó de 15 a 50 mm³. Los ratones recibieron 2 dosis del fármaco en dos días consecutivos

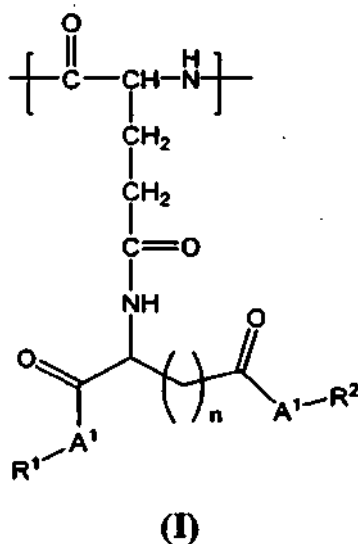
5 mediante inyección intravenosa en la vena de la cola sin anestesia. Se prepararon soluciones de reserva del momento en el día de la inyección. Las soluciones de reserva de fármaco extrajeron en una jeringa de 1 cc y se inyectaron por vía intravenosa. El tamaño tumoral se midió cuando estaba en el punto más cercano a 0,1 mm. Ratones nu/nu desnudos se inyectaron con cantidades de alta dosificación de polímero de PGA-21-G-20 a una dosis de 175 mg/kg o la formulación de paclitaxel con PGA-21-G-20 a una dosis de 225 mg/kg. El cambio del volumen tumoral después del tratamiento de cada fármaco se observó independientemente y se registró con el tiempo (días). Los resultados se muestran en la Figura 5.

10 La formulación de paclitaxel combinada con PGA-21-G-20 inhibió significativamente el crecimiento tumoral. Estos resultados indican que las composiciones de un primer fármaco hidrófobo, un segundo fármaco hidrófobo, y un conjugado polimérico tal como se describe en el presente documento son agentes anticáncer eficaces.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende un primer fármaco hidrófobo, un segundo fármaco hidrófobo y un conjugado polimérico, en la que:

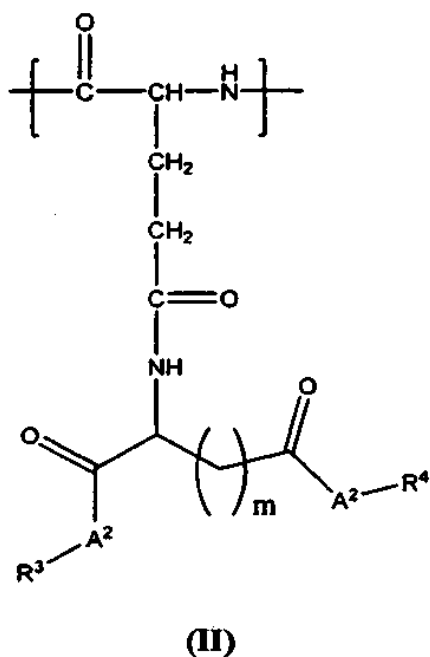
- 5 el conjugado polimérico comprende una matriz polimérica que atrapa no covalentemente al menos una porción del primer fármaco hidrófobo en la misma;
 el conjugado polimérico comprende una unidad de repetición de fórmula (I):



en la que n es 1 o 2;

- 10 cada A¹ es independientemente oxígeno o NR⁵, en donde R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; y
 al menos uno de R¹ y R² es un grupo que comprende el segundo fármaco hidrófobo; en donde si solamente uno de R¹ y R² es el grupo que comprende el segundo fármaco hidrófobo, el otro de R¹ y R² está seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₁₀, un grupo arilo C₆₋₂₀, un grupo amonio, un metal alcalino, un ligando polidentado, un precursor de ligando polidentado con átomos de oxígeno protegidos,
 15 un grupo que comprende un agente de dirección, un grupo que comprende un agente para formación de imágenes ópticas, un grupo que comprende un agente para formación de imágenes por resonancia magnética, y un grupo que comprende un agente estabilizante;
 en la que el primer fármaco hidrófobo y el segundo fármaco hidrófobo están seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un taxano, una camptoteca y una antraciclina.

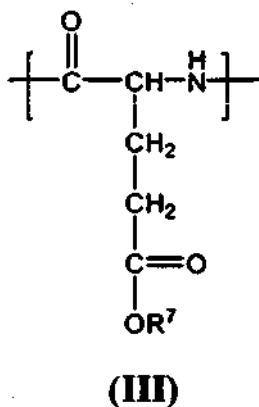
- 20 2. La composición de la reivindicación 1, en la que el conjugado polimérico comprende adicionalmente una unidad de repetición de fórmula (II):



en la que m es 1 o 2;

cada A² es independientemente oxígeno o NR⁶, en donde R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; y R³ y R⁴ cada uno está seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, amonio y un metal alcalino.

- 5 3. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en la que el conjugado polimérico comprende adicionalmente una unidad de repetición de fórmula (III):



en la que R⁷ es hidrógeno, amonio o un metal alcalino.

- 10 4. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el primer fármaco hidrófobo tiene una estructura química que es la misma que la del segundo fármaco hidrófobo.
5. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el primer fármaco hidrófobo y el segundo fármaco hidrófobo están seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en paclitaxel, docetaxel, camptotecina y doxorubicina.
- 15 6. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que al menos uno del primer fármaco hidrófobo y el segundo fármaco hidrófobo son paclitaxel.
7. La composición de la reivindicación 6, en la que al menos uno del primer fármaco hidrófobo y del segundo fármaco hidrófobo es paclitaxel, y el otro del primer fármaco hidrófobo y del segundo fármaco hidrófobo están seleccionados entre el grupo que consiste en doxorubicina, docetaxel y camptotecina.

8. La composición de la reivindicación 6, en la que el primer fármaco hidrófobo y el segundo fármaco hidrófobo son paclitaxel.

9. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que el conjugado polimérico comprende una cantidad del segundo fármaco hidrófobo en el intervalo de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 50 % (peso/peso) basada en la relación de masas del segundo fármaco hidrófobo al peso combinado del primer fármaco hidrófobo y el conjugado polimérico.

10. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que el primer fármaco hidrófobo está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 50 % (peso/peso) basada en la relación de masas del primer fármaco hidrófobo al peso combinado del primer fármaco hidrófobo y el conjugado polimérico.

11. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que el primer fármaco hidrófobo está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 40 % (peso/peso) basada en la relación de masas del primer fármaco hidrófobo al peso combinado del primer fármaco hidrófobo y el conjugado polimérico.

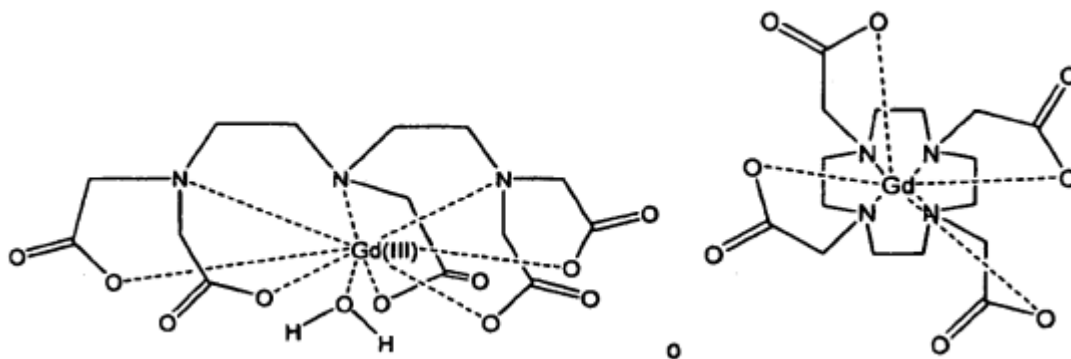
12. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que el agente de dirección está seleccionado entre el grupo que consiste en un péptido de arginina-glicina-aspartato (RGD), fibronectina, folato, galactosa, una apolipoproteína, insulina, transferrina, un factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), un factor de crecimiento epidérmico (EGF) y un anticuerpo.

13. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que el agente de dirección interactúa con un receptor seleccionado entre el grupo que consiste en $\alpha_v\beta_3$ -integrina, folato, asialoglicoproteína, una lipoproteína de baja densidad (LDL), un receptor de insulina, un receptor de transferrina, un receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), un receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF) y un receptor de anticuerpos.

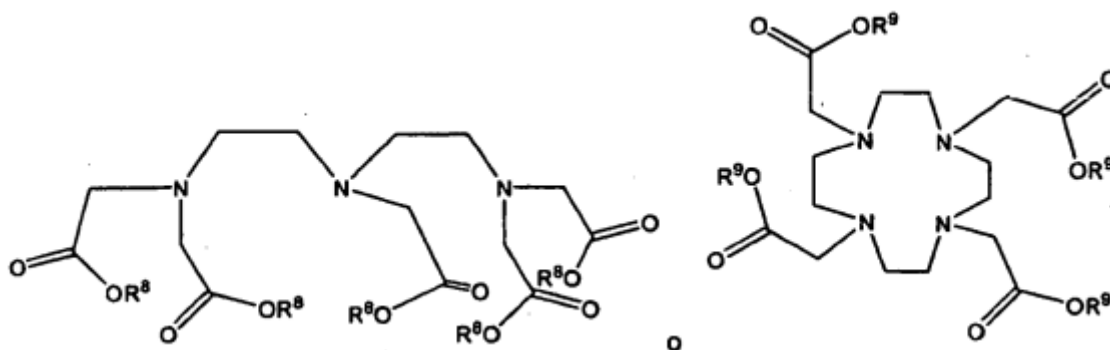
14. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que el agente para formación de imágenes ópticas está seleccionado entre el grupo que consiste en un colorante de acridina, un colorante de cumarina, un colorante de rodamina, un colorante de xanteno, un colorante de cianina y un colorante de pireno.

15. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que el agente para formación de imágenes por resonancia magnética comprende un compuesto de Gd (III).

16. La composición de la reivindicación 15, en la que el compuesto de Gd (III) comprende:



17. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que el ligando polidentado comprende:



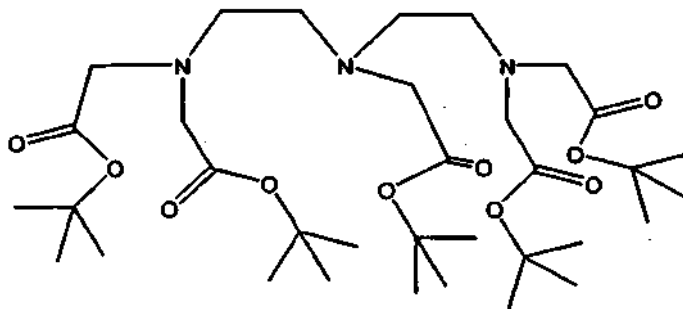
en el que cada R⁸ está seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, amonio y un metal alcalino;

y

en el que cada R⁹ está seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, amonio y un metal alcalino.

5

18. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que el precursor de ligando polidentado con átomos de oxígeno protegidos comprende:



19. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que el agente estabilizante es polietilenglicol.

10

20. Un procedimiento para preparar la composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, que comprende las etapas de:

disolver al menos parcialmente el conjugado polimérico en un disolvente; y

combinar el primer fármaco hidrófobo con el conjugado polimérico disuelto al menos parcialmente para formar una mezcla.

15

21. Uso de la composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para la preparación de un medicamento para tratar, mitigar o diagnosticar una enfermedad o afección.

22. Una composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para uso en el tratamiento, la mitigación o el diagnóstico de una enfermedad o afección.

20

23. El uso de la reivindicación 21 o composición de la reivindicación 22, en donde la enfermedad o afección está seleccionada entre el grupo que consiste en cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de ovarios, cáncer de próstata y melanoma.

24. Uso de la composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para la preparación de un medicamento para formación de imágenes de una porción de tejido.

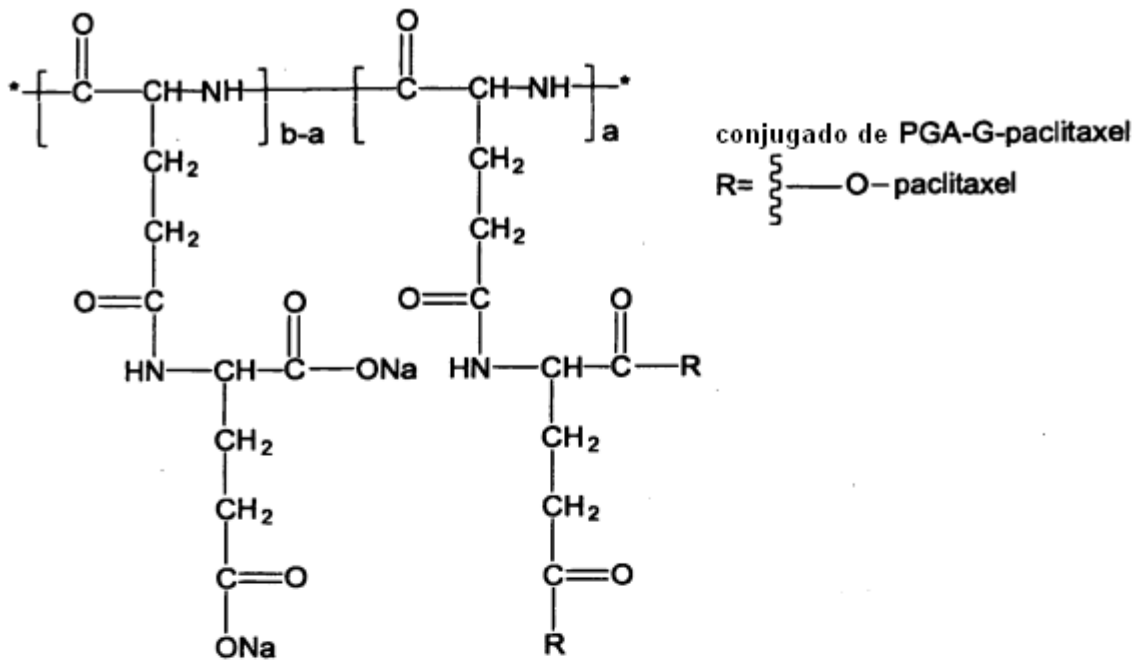
25

25. Una composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para uso en la formación de imágenes de una porción de tejido.

26. El uso de la reivindicación 24 o composición de la reivindicación 25, en donde el tejido es de un tumor seleccionado entre el grupo que consiste en tumor de pulmón, tumor de mama, tumor de colon y tumor de ovarios.

30

27. El uso de de una cualquiera de las reivindicaciones 21, 23, 24 y 26, o composición de una cualquiera de las reivindicaciones 22, 23, 25 y 26 en donde la composición está en una forma para administración intravenosa.



Por Ejemplo

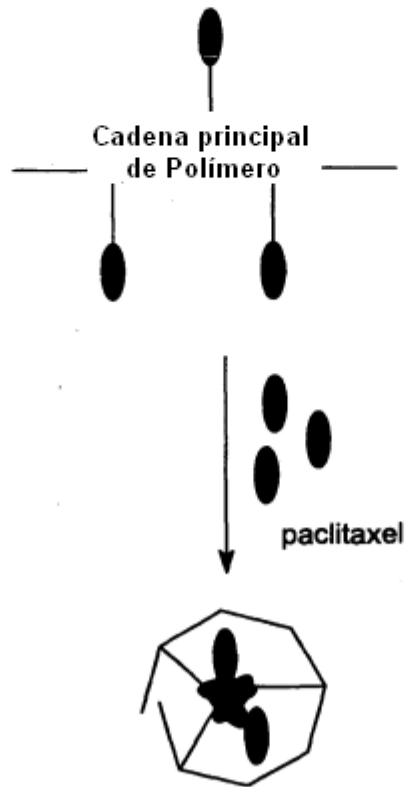


FIG. 1

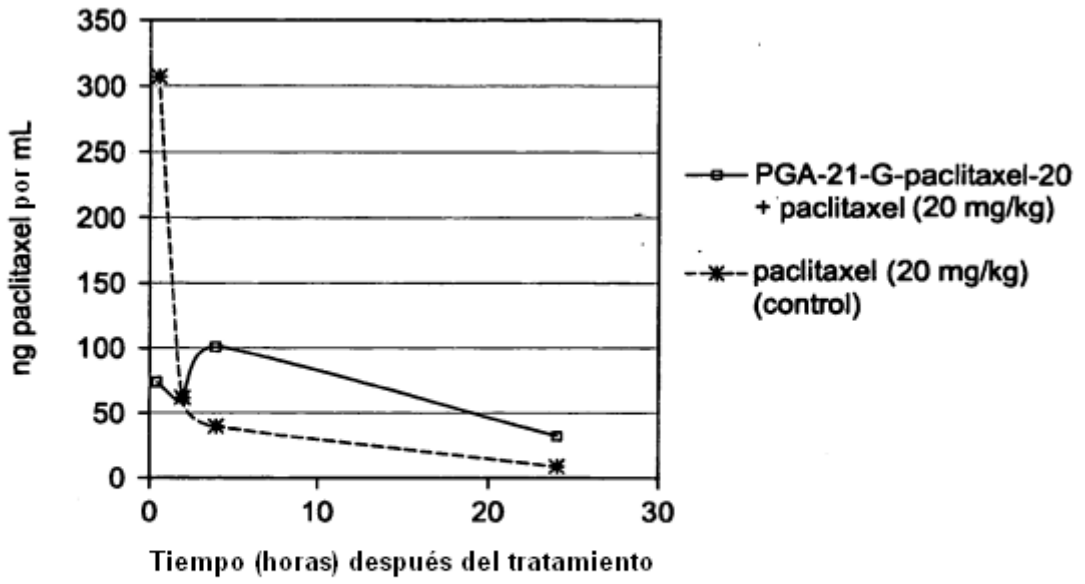


FIG. 2

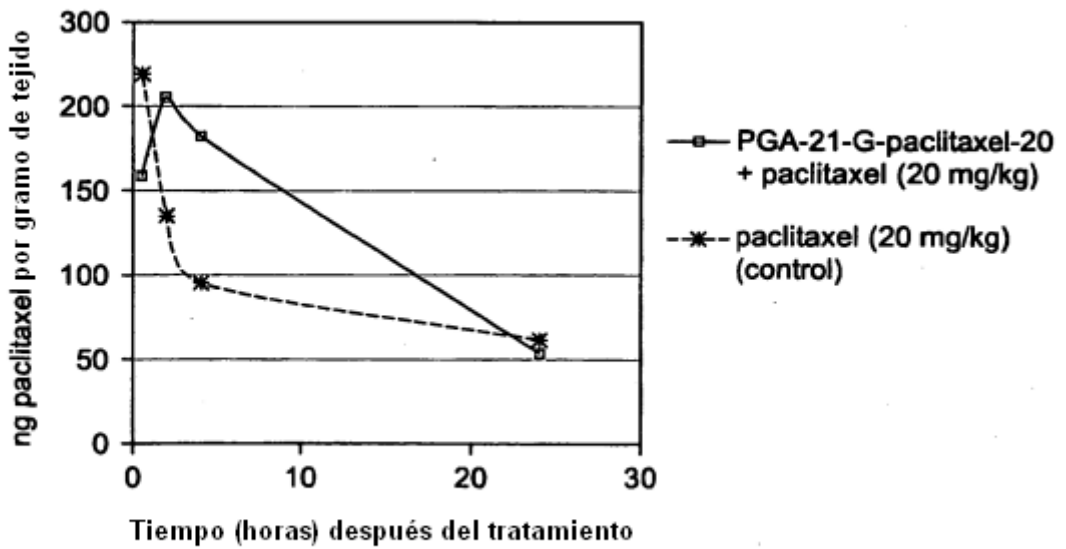


FIG. 3

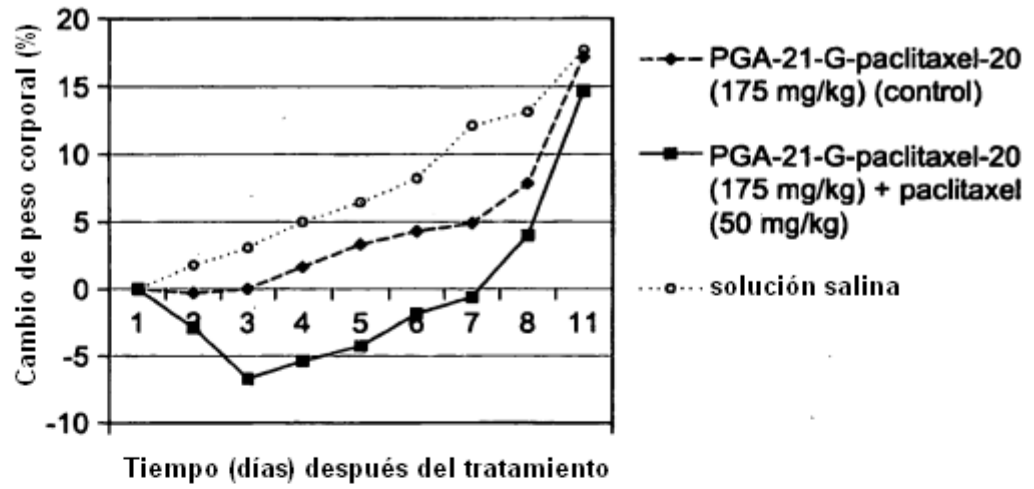


FIG. 4

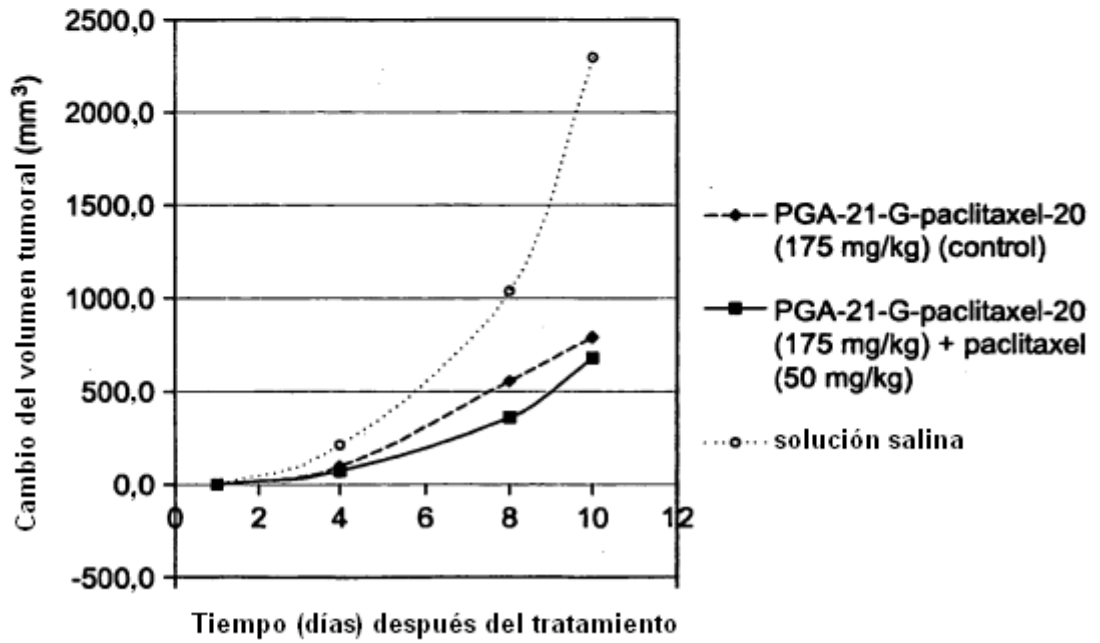


FIG. 5