

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 522 908**

51 Int. Cl.:

A61K 47/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.02.2008 E 08730417 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.09.2014 EP 2125026**

54 Título: **Composiciones a base de compuestos policíclicos con puente para la inhibición y el alivio de enfermedades**

30 Prioridad:

21.02.2007 US 902577 P

10.08.2007 US 964312 P

17.08.2007 US 965154 P

16.02.2008 US 29332

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la

traducción de la patente:

19.11.2014

73 Titular/es:

**ALLACCEM, INC. (100.0%)
1300 Industrial Road, Suite 16
San Carlos, CA 94070 , US**

72 Inventor/es:

WHITEFORD, JEFFERY A.

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 522 908 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 a base de compuestos policíclicos con puente para la inhibición y el alivio de enfermedades

ANTECEDENTES

1. Campo de la invención

- 5 La presente descripción se refiere, en general, a compuestos a base de compuestos policíclicos con puente para la inhibición y el alivio de enfermedades. Más en particular, la descripción se refiere en general a sistemas y procedimientos para la formulación de composiciones antivíricas, antibacterianas, antifúngicas y para combatir enfermedades que usan estos compuestos a base de compuestos policíclicos con puente.

2. Descripción de la técnica relevante

- 10 Los dendrímeros son básicamente polímeros ramificados con grupos funcionales terminales densamente empaquetados que se pueden usar para unir los dendrímeros a moléculas biológicas (por ejemplo, fármacos, ligandos que pueden dirigirse a dianas y agentes para el diagnóstico por imagen). El cáncer es una de las aplicaciones de estos materiales únicos. Puesto que una porción significativa de la dosis administrada de medicamentos farmacéuticos (por ejemplo, antineoplásicos, antivíricos) se pierde en la circulación debido a la limitada absorción por las células, en especial en el caso de células resistentes al fármaco, la concentración real del fármaco en el interior de las células es mucho menor de la que está presente en el entorno extracelular. Por ello, para llevar a cabo un tratamiento altamente eficaz de enfermedades (por ejemplo, cáncer) es vital aumentar la cantidad intracelular del fármaco. Los dendrímeros ya se han usado como agentes vehículo para varios agentes antineoplásicos y antivíricos conocidos. La unión de estos agentes conocidos a un dendrímero ha mostrado que aumenta la actividad del agente frente al uso del agente solo y no acoplado a un dendrímero. Sin embargo, existen problemas prácticos asociados con el uso de dendrímeros, en especial, cuando se aumenta la producción se aumenta de escala hasta cantidades comerciales.

- 25 Existen al menos dos procedimientos para la síntesis de dendrímeros: una técnica divergente, en la que el dendrímero se ensambla de una forma totalmente lineal o un procedimiento convergente en el que fragmentos del dendrímero se condensan entre sí. Estos dos procedimientos adolecen ambos de problemas cuando se llevan a la síntesis práctica. En particular, los problemas incluyen la necesidad de purificaciones repetidas y que conllevan tiempo.

Otros problemas asociados con la síntesis de dendrímeros incluyen defectos en la estructura molecular y estructuras moleculares, y encapsulación normalmente inevitable de otras moléculas en el dendrímero

- 30 Por tanto, existe una necesidad de una composición farmacéutica que comprenda un compuesto que aumente la cantidad intracelular de medicamentos farmacéuticos pero que sea más fácil y asequible de sintetizar que los dendrímeros y que sea capaz de unir más fácilmente diferentes funcionalidades.

En el campo de la odontología, la creciente edad media de los pacientes y las mejoras en el tratamiento de las piezas dentales han dado como resultado una mayor edad media de las piezas dentales que necesitan ser tratadas.

- 35 Por tanto, la prevención de caries y periodontitis puede no estar limitada a niños y adolescentes puesto que la conservación de la dentadura a lo largo de la vida demanda un enfoque preventivo para pacientes adultos y ancianos. De otro modo, existe el riesgo de que los resultados positivos de las medidas de prevención tempranas se pierdan en unos pocos años dando lugar finalmente a la pérdida de piezas dentales en la vejez.

- 40 Las aplicaciones dentales son problemáticas y requieren el máximo rendimiento desde los profesionales que cuidan de la salud dental hasta la tecnología de materiales. Los materiales usados en estas aplicaciones necesitan ser cómodos, duros, resistentes al desgaste, fuertes y además también atractivos a la vista. Materiales dentales mal formulados pueden dar lugar a incomodidad, complicaciones y a un mayor coste de los cuidados sanitarios para los consumidores.

- 45 Todas las tipologías de enfermedades dentales y de las encías pueden conducir a graves problemas de salud en mascotas. Los perros y gatos pueden usar sus dientes más que los seres humanos. Por tanto, el dolor de dientes, la enfermedad dental y la pérdida de piezas dentales puede tener graves consecuencias para las mascotas. Hasta la fecha, el daño a las piezas dentales y a las encías en mascotas es permanente e irreversible.

- 50 El mantenimiento de una buena higiene oral y la prevención de enfermedades orales es una necesidad tanto para los seres humanos como para los animales. A diferencia de los animales, los seres humanos tienen la capacidad de ejercer el control sobre la higiene oral y dental mediante el uso de técnicas de prevención apropiadas. Los seres humanos todavía sufren problemas orales que varían desde caries hasta casos más graves de enfermedad gingival.

De acuerdo con la American Veterinary Dental Society (Sociedad Americana de Odontología Veterinaria), el ochenta por ciento de los perros y el setenta por ciento de los gatos sufre enfermedad periodontal (gingival) a los tres años. Una higiene dental apropiada podría aumentar la vida de estos animales de dos a cinco años.

Existen claros indicios de que el estado de salud oral tiene un efecto sobre la salud general del sujeto. La enfermedad periodontal puede dar lugar a la entrada de bacterias y toxinas en el torrente sanguíneo con los posibles efectos perjudiciales sobre uno o más órganos internos. Por el contrario, una mala salud sistémica puede manifestarse en la cavidad oral de diversas formas y puede exacerbar también la enfermedad periodontal. Por tanto, una exploración dental del animal no siempre está limitada a la cavidad oral, sino que con frecuencia incluye una exploración física general. También se realizan corrientemente pruebas de laboratorio, para evaluar la enfermedad sistémica. Algunos perros y gatos sufren infección oral crónica o estomatitis, un estado patológico poco comprendido que es sumamente difícil de tratar.

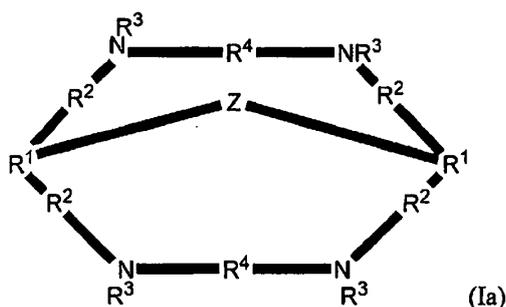
Por tanto, lo que se necesita es un sistema eficaz, fácil de usar, para mantener una buena salud general así como prevenir y tratar enfermedades. Preferiblemente, tales procedimientos y composiciones serán fáciles de usar y comprenderán agentes antimicrobianos. Tales procedimientos y composiciones serán asequibles, inocuos y fáciles de usar de forma habitual.

SUMARIO

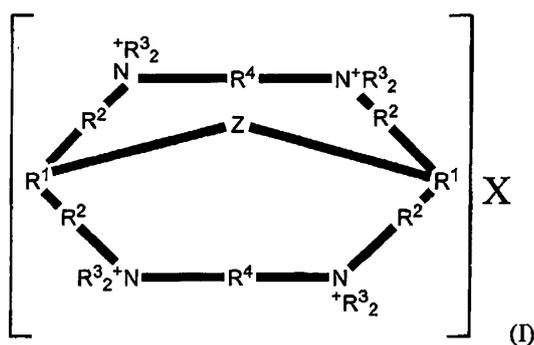
La presente invención soluciona los problemas descritos antes proporcionando nuevas composiciones y procedimientos para reducir y/o aliviar afecciones asociadas con la cavidad oral y/o una cavidad ótica. La presente invención proporciona procedimientos y composiciones que son inocuas y eficaces para su uso habitual por seres humanos y por animales.

La presente invención se refiere a una composición química que incluye un compuesto químico, que incluye uno o más compuestos policíclicos con puente y al menos dos agentes farmacéuticamente activos que están acoplados con el compuesto policíclico con puente. Al menos uno de los compuestos policíclicos con puente puede incluir al menos dos grupos cíclicos.

El compuesto químico comprende una estructura general (Ia) o (I):



y/o



en la que cada R¹ es, de forma independiente, un grupo alquil-arilo, un grupo alquil-arilo sustituido, un grupo alquilo, un grupo alquilo sustituido, un grupo arilo, un grupo arilo sustituido, N, N⁺H; N⁺R³, un grupo heterociclo o un grupo heterociclo sustituido;

en la que cada R² es, de forma independiente, un grupo alquil-arilo, un grupo alquil-arilo sustituido, un grupo alquilo, un grupo alquilo sustituido, un grupo arilo, un grupo arilo sustituido, un grupo heterociclo o un grupo heterociclo sustituido, un enlace covalente, o un alqueno;

en la que cada R³ es, de forma independiente, hidrógeno, un agente farmacéuticamente activo, un grupo alquil-arilo, un grupo alquil-arilo sustituido, un grupo alquilo, un grupo alquilo sustituido, un grupo arilo, un grupo arilo sustituido, un grupo heterociclo, un grupo heterociclo sustituido, un alqueno, un éter, un resto guanidina, un PEG, un PEI, o cualquier combinación de estos, donde al menos dos R³ son agentes farmacéuticamente activos, y donde el agente farmacéuticamente activo está configurado para inhibir y/o aliviar al menos una dolencia;

en la que cada R^4 es, de forma independiente, un grupo alquil-arilo, un grupo alquil-arilo sustituido, un grupo alquilo, un grupo alquilo sustituido, un grupo arilo, un grupo arilo sustituido, un grupo heterociclo o un grupo heterociclo sustituido, un éter, una amida, un alcohol, un éster, una sulfonamida, una sulfanilamida o un alqueno;

5 en la que Z comprende al menos un puente, donde al menos uno de los puentes es $-R^2-N^+R^3_2-R^4-N+R^3_2-R^2-$, $-R^2-NR^3-R^4-NR^3-R^2-$, o $-R^2-N=R^4=N-R^2-$, y donde cada puente acopla independientemente R^1 a R^1 ; y

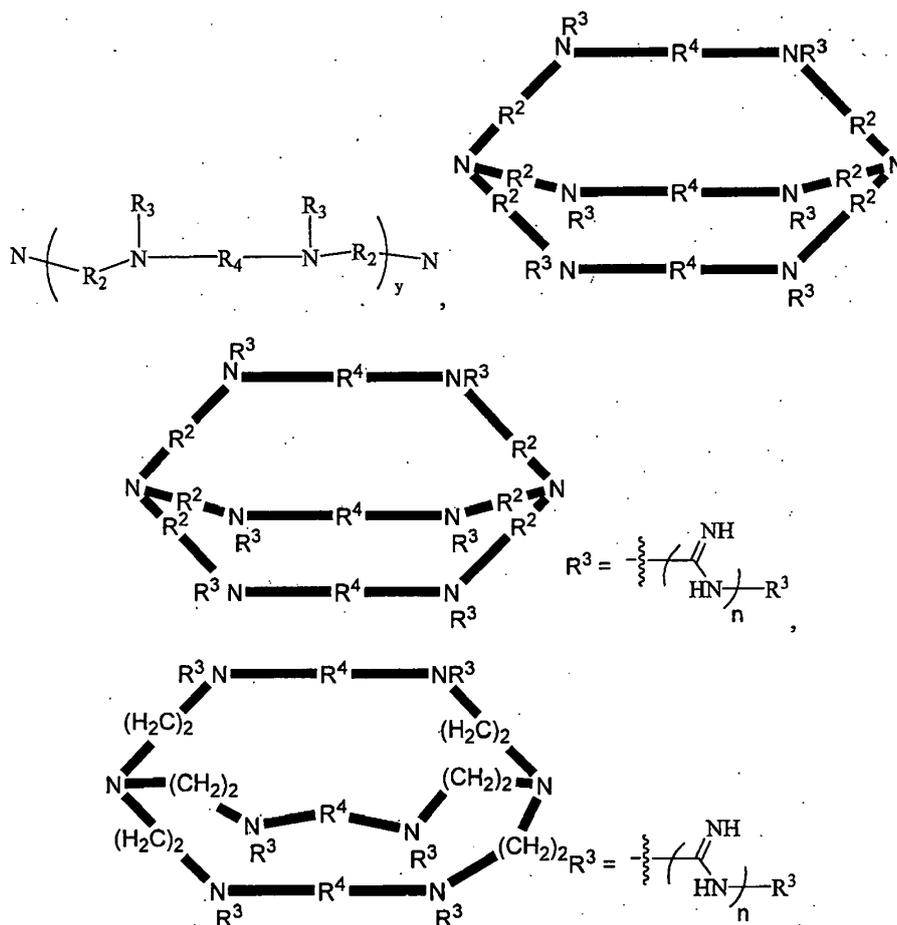
en la que X comprende al menos un contraion.

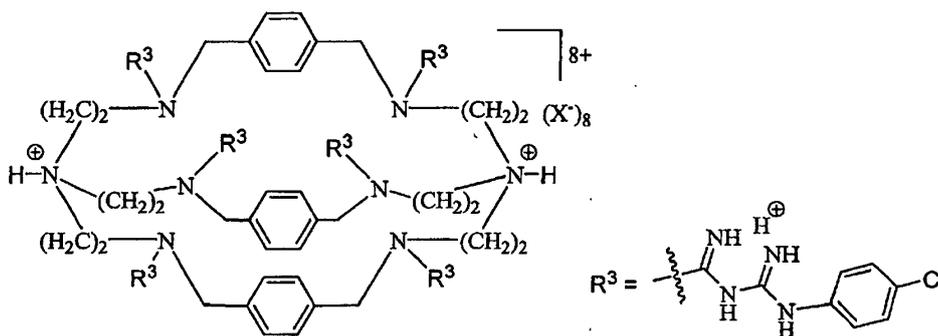
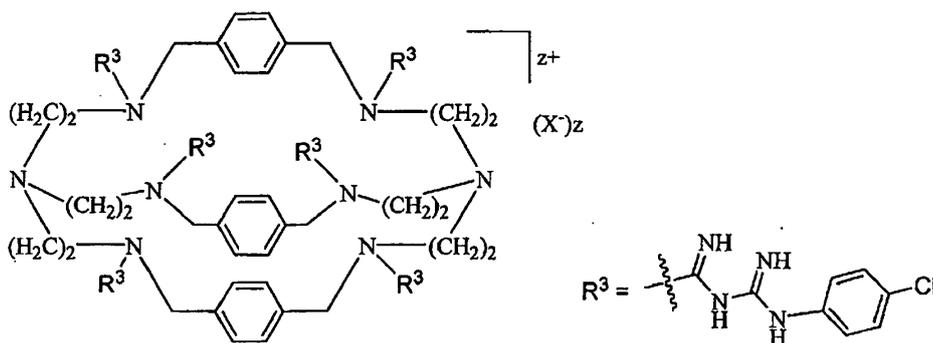
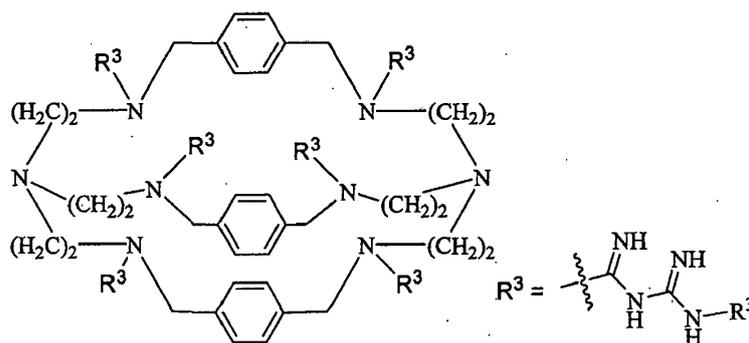
El compuesto químico puede incluir uno o más contraiones con carga negativa.

10 En algunas realizaciones, al menos uno de los agentes farmacéuticamente activos puede incluir un agente antineoplásico, un agente antiinflamatorio, un agente antimicrobiano, un inhibidor de lipasa, un secuestrante de ácidos biliares, un agente hipocolesterolemiante, un inhibidor de la enfermedad periodontal, un inhibidor de la fijación de bacterias periodontales, un inhibidor de enzimas de la enfermedad periodontal y/o un inhibidor de la fijación de enzimas de la enfermedad periodontal.

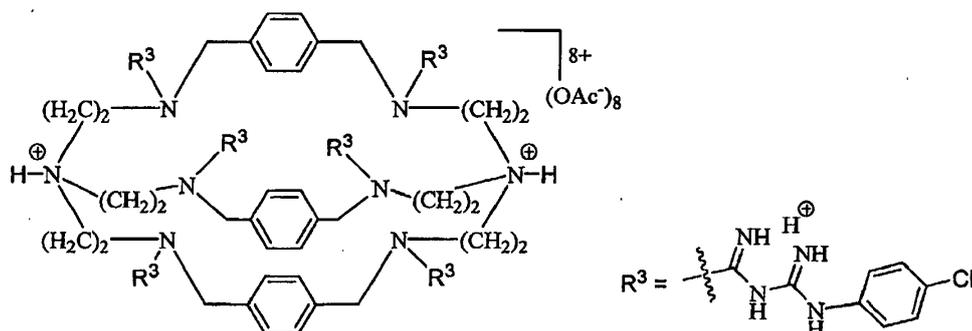
En algunas realizaciones, un compuesto policíclico con puente puede incluir una sal del compuesto la.

15 En algunas realizaciones, una composición química puede incluir un compuesto químico, donde el compuesto químico tiene una estructura general:





0



5

En algunas realizaciones, R^3 puede incluir un resto guanidina y/o un resto arilo halogenado.

En algunas realizaciones, un compuesto químico es una sal del compuesto químico. Al menos un contraion que forma la sal puede incluir un ion acetato.

10 En algunas realizaciones, una composición química puede incluir un polímero o un prepolímero. Al menos un polímero es poli(acetato de vinilo-co-ácido crotonico).

En algunas realizaciones, z puede representar una carga en el compuesto químico y un número apropiado de contraiones. z puede variar de 1-16, 2-14, 6-14, o 8-14.

En algunas realizaciones, y puede representar un número de puentes que acoplan los nitrógenos del compuesto químico. y puede variar de 3-8, 3-5, o 3-4.

En algunas realizaciones, una composición química puede incluir al menos un disolvente.

En algunas realizaciones, una composición química puede incluir agua y/o un alcohol (por ejemplo, etanol).

- 5 En algunas realizaciones, una composición química puede incluir un líquido viscoso farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, glicerina).

En algunas realizaciones, una composición de revestimiento protector incluye un compuesto policíclico con puente. Un compuesto policíclico con puente puede ser un cavitando. Porciones del compuesto policíclico con puente pueden incluir dos o más restos de amonio cuaternario. La composición de revestimiento puede ser antimicrobiana.

- 10 En algunas realizaciones, una composición de revestimiento protectora puede ser antimicrobiana.

En algunas realizaciones, una composición química puede incluir uno o más compuestos polimerizables.

- 15 En algunas realizaciones, una composición química puede incluir uno o más compuestos polimerizables, donde la composición química está configurada de tal forma que, cuando la composición química se aplica a una superficie y se cura, entonces al menos una porción de la composición forma un revestimiento antimicrobiano sobre al menos una porción de la superficie.

En algunas realizaciones, al menos un R^3 puede incluir al menos un resto fenol.

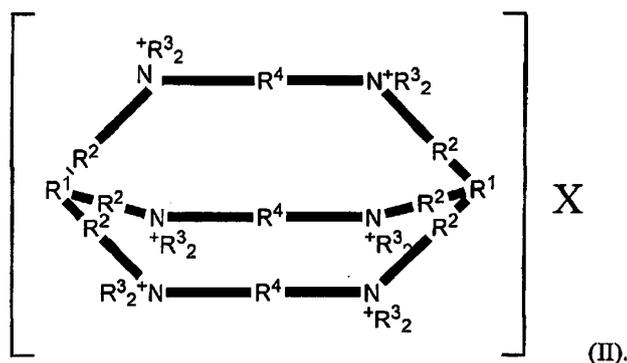
En algunas realizaciones, al menos un R^3 puede incluir al menos un resto azol.

En algunas realizaciones, al menos un R^3 es un grupo bencilo.

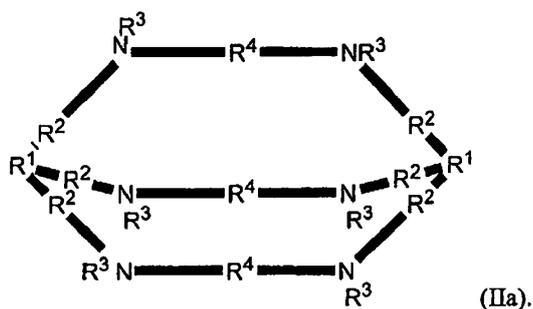
En algunas realizaciones, al menos un R^3 incluye un grupo arilo sustituido con halógeno.

- 20 En algunas realizaciones, al menos un X es un anión. En algunas realizaciones, al menos un X es un polímero. En algunas realizaciones, al menos un X es un monómero. En algunas realizaciones, al menos un X es un halógeno. En algunas realizaciones, al menos un X es yodo, bromo o cloro. En algunas realizaciones, al menos un X contiene boro. En algunas realizaciones, al menos un X es un borato. En algunas realizaciones, al menos un X es tetrafluoroborato. En algunas realizaciones, al menos un X contiene nitrógeno. En algunas realizaciones, al menos un X es un nitrato. En algunas realizaciones, al menos un X es PY_6 , donde Y es un halógeno. En algunas realizaciones, al menos un X es hexafluorofosfato. En algunas realizaciones, al menos un X es NTf_2 , y donde Tf es bis(trifluorometanosulfonil)imida.

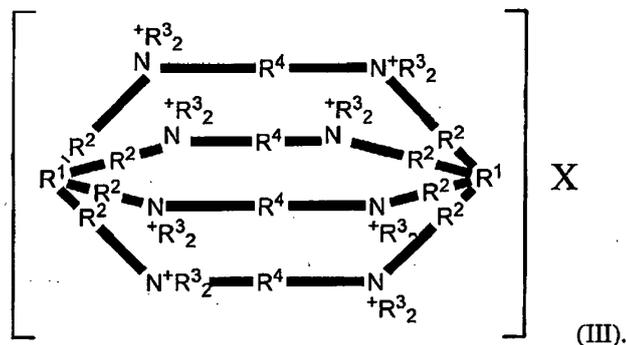
En algunas realizaciones, Z es un puente tal que el compuesto químico tiene una estructura general (II):



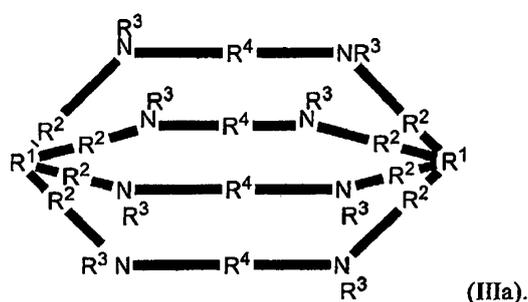
- 30 En algunas realizaciones, Z es un puente tal que el compuesto químico tiene una estructura general (IIa):



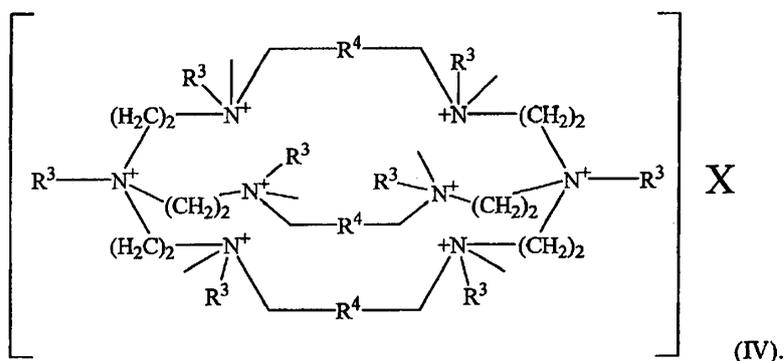
En algunas realizaciones, Z son dos puentes tal que el compuesto químico tiene una estructura general (III):



En algunas realizaciones, Z son dos puentes tal que el compuesto químico tiene una estructura general (IIIa):

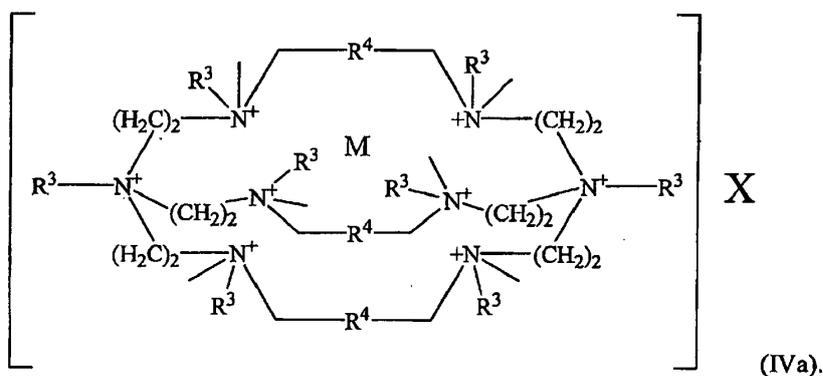


5 En algunas realizaciones, Z es un puente tal que el compuesto químico tiene una estructura general (IV):



Al menos un R³ puede ser un grupo metilo. Al menos un R³ puede ser un grupo alquilo C5-C7 o un grupo alquilo C5-C7 sustituido. Al menos un R4 puede ser un grupo arilo o un grupo arilo sustituido.

En algunas realizaciones, Z es un puente tal que el compuesto químico tiene una estructura general (IVa):



10

Al menos un R³ puede ser un grupo metilo. Al menos un R³ puede ser un grupo alquilo C5-C7 o un grupo alquilo C5-C7 sustituido. Al menos un R4 puede ser un grupo arilo o un grupo arilo sustituido. M puede incluir una o más moléculas invitado asociadas con una o más porciones del compuesto (IVa).

En algunas realizaciones, una composición puede incluir uno o más metales y/o iones metálicos y en las que uno o más de los metales se activan por la luz tal que activar el metal con luz aumenta la actividad antimicrobiana del metal.

5 En algunas realizaciones, una composición puede incluir uno o más metales y/o iones metálicos y en las que uno o más de los metales y en las que al menos un metal y/o ion metálico es plata. Al menos un metal y/o ion metálico puede ser cinc, cobre, oro o cesio. Al menos un metal y/o ion metálico puede ser plata, cinc, cobre, oro, calcio, níquel, cobalto, bario, estroncio, plomo, lantano, hierro, manganeso, cadmio, magnesio, Y, La, Ce, Pr, Nd, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb, Ce, o metales alcalinotérreos.

10 En algunas realizaciones, al menos una porción de una composición química puede formar un revestimiento antimicrobiano sobre al menos una porción de una superficie. La composición química incluye uno o más compuestos policíclicos con puente. Al menos uno de los compuestos policíclicos con puente puede incluir al menos dos grupos cíclicos.

15 En algunas realizaciones, un compuesto y/o una composición pueden tener una concentración inhibidora mínima mayor que 900 μM (por ejemplo, 900 μM - 1500 μM , 900 μM - 2000 μM , 1500 μM - 2500 μM , etc.). En algunas realizaciones, un compuesto y/o una composición de revestimiento pueden tener una concentración inhibidora mínima menor que 10,0 mg/ml, menor que 5,0 mg/ml, menor que 1,0 mg/ml, menor que 0,1 mg/ml, o menor que 0,05 mg/ml. En tales composiciones, las propiedades antimicrobianas pueden no ser la función principal de una composición de revestimiento.

20 En algunas realizaciones, un procedimiento de revestimiento de una superficie puede incluir revestir una superficie ótica.

En algunas realizaciones, un procedimiento de revestimiento de una superficie puede incluir revestir una superficie dérmica.

25 En algunas realizaciones, un procedimiento de revestimiento de una superficie oral puede incluir aplicar una composición a una superficie de una superficie oral. La composición incluye uno o más compuestos policíclicos con puente. Al menos uno de los compuestos policíclicos con puente puede incluir al menos dos grupos cíclicos. Al menos un grupo cíclico puede estar definido en parte por restos amonio cuaternario. El procedimiento puede incluir formar un revestimiento antimicrobiano sobre al menos una porción de la superficie.

El procedimiento puede incluir usar la composición como un agente de unión, como un cemento de resina, como un sellador, como un barniz y/o como una resina.

30 La superficie oral puede incluir al menos una porción de una superficie de una pieza dental, al menos una porción de una encía, al menos una porción de tejido blando, o al menos una porción de una fijación dental. Una fijación dental puede incluir un relleno, al menos una porción de un puente, o al menos una porción de una dentadura postiza.

La composición puede estar en forma de un gel, un sellador, un barniz, una resina y/o un revestimiento.

En algunas realizaciones, una composición puede incluir un disolvente de coalescencia.

35 En algunas realizaciones, una superficie oral puede estar revestida con un revestimiento. El revestimiento puede incluir una composición química, al menos una porción de la cual forma un revestimiento antimicrobiano sobre al menos una porción de la superficie oral. El revestimiento puede incluir una composición química, al menos una porción de la cual forma un revestimiento antiinflamatorio sobre al menos una porción de la superficie oral. El revestimiento puede incluir una composición química, al menos una porción de la cual disminuye el sangrado sobre al menos una porción de la superficie oral. El revestimiento puede incluir una composición química, al menos una porción de la cual disminuye la inflamación sobre al menos una porción de la superficie oral. El revestimiento puede incluir una composición química, al menos una porción de la cual disminuye la infección bacteriana, vírica y/o fúngica sobre al menos una porción de la superficie oral. El revestimiento puede incluir una composición química, al menos una porción de la cual disminuye la infección sobre al menos una porción de la superficie oral. La composición

40

45 química incluye uno o más compuestos policíclicos con puente. Al menos uno de los compuestos policíclicos con puente puede incluir al menos dos grupos cíclicos. Al menos dos grupos cíclicos pueden estar definidos en parte por restos amonio cuaternario.

50 En algunas realizaciones, un procedimiento de inhibición o alivio de una enfermedad pueden incluir administrar a un sujeto una cantidad eficaz de una formulación farmacéuticamente aceptable que comprende una composición química como la que se describe en el presente documento.

En algunas realizaciones, un sujeto puede incluir un mamífero (por ejemplo, cánido, férido) y/o un ser humano.

En algunas realizaciones, un procedimiento puede incluir administrar la formulación farmacéuticamente aceptable a un sujeto por vía parenteral, administración intracoronaria, por vía subcutánea, oral y/o tópica. La administración

tópica puede estar en la forma de un gel (por ejemplo, un gel vaginal) y/o por autoadministración de una fórmula tópica (por ejemplo, en la forma de un gel que usa un aplicador desechable de una dosis.

5 En algunas realizaciones, un procedimiento puede incluir administrar al menos dos agentes farmacéuticamente activos asociados (por ejemplo, unión covalente, unión no covalente) con un compuesto policíclico con puente. En algunas realizaciones, un procedimiento puede incluir administrar al menos dos agentes farmacéuticamente activos diferentes. Los agentes pueden estar acoplados a los mismos y/o a diferentes compuestos policíclicos con puente.

En algunas realizaciones, un compuesto químico puede descomponerse durante su uso, donde uno o más de los productos de la composición pueden ser biológicamente más activos con respecto al compuesto químico.

10 En algunas realizaciones, un procedimiento puede incluir administrar la formulación farmacéuticamente aceptable a un sujeto en forma de una emulsión.

15 En algunas realizaciones, al menos un agente farmacéuticamente activo puede ser un secuestrante de los ácidos biliares, un agente hipocolesterolemizante y/o una estatina. Una estatina puede incluir atorvastatina, cerivastatina, ezetimibe, fluvastatina, lovastatina, mevastatina, niacina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina, o derivados de las mismas. Una estatina puede incluir pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, o derivados de las mismas.

En algunas realizaciones, al menos un agente farmacéuticamente activo puede actuar inhibiendo y/o aliviando afecciones óticas. Un agente farmacéuticamente activo puede incluir una quinolona o un derivado de la misma. Una quinolona puede incluir enrofloxacin o derivados del mismo.

20 En algunas realizaciones, al menos un agente farmacéuticamente activo puede actuar inhibiendo y/o aliviando al menos una dolencia renal (por ejemplo, mediante la unión a fosfatos). Una composición química puede incluir un ácido polimérico (por ejemplo, un ácido de polietilenglicol (por ejemplo, metoxipolietilenglicol 5.000 ácido acético y/o metoxipolietilenglicol 5.000 ácido propiónico)).

25 En algunas realizaciones, al menos un agente farmacéuticamente activo puede actuar inhibiendo y/o aliviando sitacosis y/u otras afecciones asociadas con las aves. Un agente farmacéuticamente activo puede incluir un ácido quinolonacarboxílico o derivados del mismo. Un ácido quinolonacarboxílico puede incluir ácido nalidixico o derivado del mismo.

En algunas realizaciones, un procedimiento puede incluir regular la absorción de las grasas (por ejemplo, la absorción de la grasa intestinal). Un agente farmacéuticamente activo puede incluir un inhibidor MTP o derivados del mismo.

30 En algunas realizaciones, al menos un agente farmacéuticamente activo puede actuar inhibiendo y/o aliviando al menos una enfermedad periodontal.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Ventajas de la presente invención serán evidentes para los expertos en la técnica con la ayuda de la siguiente descripción detallada de las realizaciones preferentes y tras la referencia a los dibujos adjuntos en los que:

35 FIG. 1 representa una representa gráfica de las pruebas del ensayo de tiempo de exposición - supervivencia para un compuesto policíclico con puente probado frente a Streptococcus Mutans.

FIG. 2 representa una representa gráfica de las pruebas del ensayo de tiempo de exposición - supervivencia para un compuesto policíclico con puente probado frente a Streptococcus Mutans.

40 FIG. 3 representa una representa gráfica de las pruebas del ensayo de tiempo de exposición - supervivencia para un compuesto policíclico con puente probado frente a Aspergillus niger.

FIG. 4 representa una representa gráfica de las pruebas del ensayo de tiempo de exposición - supervivencia para un compuesto policíclico con puente probado frente a Aspergillus niger.

FIG. 5 representa una representa gráfica de las pruebas del ensayo de tiempo de exposición - supervivencia para un compuesto policíclico con puente probado frente a Haemophilus Actinomycetemcomitans.

45 FIG. 6 representa una representa gráfica de las pruebas del ensayo de tiempo de exposición - supervivencia para un compuesto policíclico con puente probado frente a Streptococcus Mutans.

FIG. 7 representa una representa gráfica de las pruebas del ensayo de tiempo de exposición - supervivencia para un compuesto policíclico con puente probado frente a Porphyomonas Gingivalis.

Aunque la invención está sujeta a diversas modificaciones y formas alternativas, se muestran a modo de ejemplo realizaciones de las mismas en los dibujos y se pueden describir en el presente documento con detalle. Los dibujos no están a escala.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

- 5 Se sobreentiende que la presente invención no queda limitada a dispositivos o sistemas biológicos particulares que, naturalmente, pueden variar. Tal como se usa en la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular “un”, “uno” y “el” incluyen los referidos singulares y plurales, a no ser que en contenido determine lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a “un enlazador” incluye uno o más enlazadores.

DEFINICIONES

- 10 A no ser que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que normalmente se entiende por un experto medio en la técnica.

El término “acelerador” tal como se usa en el presente documento, se refiere en general a una sustancia que acelera una reacción química.

- 15 El término “acilo” tal como se usa en el presente documento, se refiere en general a un sustituyente carbonilo, -C(O)R, donde R es alquilo o alquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, que puede denominarse sustituyente alcanilo cuando R es alquilo.

- Los términos “administración”, “administrar” o similares, tal como se usan en el presente documento cuando se usan en el contexto de proporcionar una composición farmacéutica, cosmocéutica o nutracéutica a un sujeto, se refieren a proporcionar al sujeto una o más composiciones farmacéuticas, “especialidades farmacéuticas de venta sin receta” (OTC) o nutracéuticas en combinación con un vehículo de liberación apropiado por cualquier medio tal que el compuesto administrado alcance uno o más de los efectos biológicos deseados para los cuales se administró el compuesto. A modo de ejemplo no limitante, una composición puede administrarse por las vías de administración parenteral, subcutánea, intravenosa, intracoronaria, rectal, intramuscular, intraperitoneal, transdérmica o bucal. De forma alternativa, o concurrente, la administración puede realizarse por la vía oral. La dosis administrada dependerá de la edad, salud, peso y/o estado de la enfermedad del receptor, del tipo de tratamiento concurrente, si lo hubiera, frecuencia del tratamiento y/o la naturaleza del efecto deseado. La dosis de compuesto farmacológicamente activo que se administra dependerá de varios factores, tales como la edad, salud, peso y/o estado de la enfermedad del receptor, tratamientos concurrentes, si los hubiera, la frecuencia del tratamiento y/o la naturaleza y magnitud del efecto biológico que se desee.
- 20
- 25

- 30 El término “aldehído” tal como se usa en el presente documento, se refiere en general a cualquiera de una clase de

compuestos orgánicos que contienen el grupo -CHO (es decir, .

- El término “resto formador de aldehído” tal como se usa en el presente documento, se refiere en general a cualquiera de una clase de compuestos orgánicos que forman un aldehído en solución o reaccionan de una forma equivalente a un aldehído tal que se consigue al menos un producto químico similar al que se conseguiría con un aldehído.
- 35

Los términos “alqueno” y “alquino” tal como se usan en el presente documento, se refieren en general a cualquier estructura o resto que tenga la insaturación C=C. Tal como se usa en el presente documento, el término “alqueno” se refiere de forma general a cualquier estructura o resto que tenga la insaturación C≡C.

- 40 El término “alcoxi” se refiere en general a un grupo -OR, donde R es un alquilo, alquilo inferior sustituido, arilo, arilo sustituido. Grupos alcoxi incluyen, por ejemplo, metoxi, etoxi, fenoxi, fenoxi sustituido, benciloxi, fenetiloxi, t-butoxi y otros.

- El término “alquilo” tal como se usa en el presente documento, se refiere en general a un sustituyente químico que contiene el grupo monovalente C_nH_{2n}, donde n es un número entero mayor que cero. Alquilo incluye un radical hidrocarbonado monovalente ramificado o no ramificado. Un “alquilo n-mC” o “alquilo (nC-mC)” se refiere a todos los grupos alquilo que contienen de n a m átomos de carbono. Por ejemplo, un alquilo 1-4C se refiere a un grupo metilo, etilo, propilo o butilo. También están incluidos todos los posibles isómeros de un alquilo indicado. Así, propilo incluye isopropilo, butilo incluye n-butilo, isobutilo y t-butilo, y similares. El término alquilo puede incluir alquilos sustituidos.
- 45

El término “alquil-arilo” tal como se usa en el presente documento, se refiere en general a un sustituyente químico que contiene un grupo alquilo acoplado a un grupo arilo o un grupo arilo sustituido.

- 50 Los términos “amino” o “amina” tal como se usan en el presente documento, se refieren en general a un grupo -NRR', donde R y R' pueden incluir independientemente, aunque sin quedar limitados a los mismos, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido o acilo.

El término “resto formador de amina” tal como se usa en el presente documento, se refiere en general a cualquiera de una clase de compuestos orgánicos que forman una amina en solución o reaccionan de una forma equivalente a una amina tal que se consigue al menos un producto químico similar al que se conseguiría con una amina.

5 Los términos “anfífilo” o “anfifílico” tal como se usan en el presente documento, se refieren en general a una molécula o especie que presente carácter tanto hidrófilo como lipófilo. En general, un anfífilo contiene un resto lipófilo y un resto hidrófilo. Los términos “lipófilo” e “hidrófobo” tal como se usan en el presente documento, son intercambiables. Un anfífilo puede formar una película de Langmuir.

10 Ejemplos no limitantes de grupos o restos hidrófobos incluyen grupos alquilo inferior, grupos alquilo que tienen 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, o más átomos de carbono, incluyendo grupos alquilo con 14-30 o 30 o más átomos de carbono, grupos alquilo sustituido, grupos alquenoilo, grupos alquinilo, grupos arilo, grupos arilo sustituido, grupos hidrocarbonados cíclicos saturados o insaturados, grupos heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocíclico y grupos sustituidos correspondientes. Un grupo hidrófobo puede contener algunos grupos o sustituyentes hidrófilos siempre que el carácter hidrófobo del grupo no se vea superado. En otras variaciones, un grupo hidrófobo puede incluir átomos de silicio sustituidos y puede incluir átomos de flúor. Los restos hidrófobos pueden ser lineales, ramificados o
15 cíclicos.

Ejemplos no limitantes de grupos o restos hidrófilos incluyen hidroxilo, metoxi, fenilo, ácidos carboxílicos y sales de los mismos, ésteres de metilo, etilo y vinilo de ácidos carboxílicos, sales de amidas, amino, ciano, isociano, nitrilo, amonio, sales de sulfonio, sales de fosfonio, grupos mono- y di-alquil amino sustituidos, polipropilenglicoles, polietilenglicoles, grupos glicosilo, azúcares, grupos epoxi, acrilatos, sulfonamidas, nitro, -
20 $OP(O)(OCH_2CH_2N^+RRR)O^-$, guanidinio, aminato, acrilamida, piridinio, piperidina y combinaciones de los mismos, en los que cada R se selecciona independientemente de H o alquilo. Otros ejemplos incluyen cadenas de polimetileno sustituidas con alcohol, carboxilato, acrilato o metacrilato. Restos hidrófilos también pueden incluir cadenas alquilo que tienen grupos amino internos o amino sustituidos, por ejemplo, grupos -NH-, -NC(O)R- o -NC(O)CH=CH₂-
25 internos, donde R es H o alquilo. Restos hidrófilos también pueden incluir policaprolactonas, policaprolactona dioles, poli(ácido acético), poli(acetatos de vinilo), poli(2-vinil piridinas), ésteres de celulosa, hidroxíteres de celulosa, poli(hidrobromuros de L-lisina), poli(ácido itacónico), poli(ácido maleico), poli(ácido estirenosulfónico), poli(anilina) o poli(ácido vinil fosfónico). Un grupo hidrófilo puede contener algunos grupos o sustituyentes hidrófobos siempre que el carácter hidrófilo del grupo no se vea superado.

30 El término “animal” tal como se usa en el presente documento, se refiere en general a cualquier miembro del reino Animalia que comprende organismos multicelulares que tienen una forma bien definida y normalmente crecimiento limitado, pueden moverse de forma voluntaria, ingieren comida de forma activa y la digieren internamente, y tienen sistemas sensoriales y nerviosos que permiten que estos respondan rápidamente a estímulos: algunos esquemas de clasificación también incluyen protozoos y otros eucariotas unicelulares determinados que tienen motilidad y modos nutricionales similares a los animales. En general, el término animal, tal como se usa en el presente documento, no
35 se refiere a seres humanos.

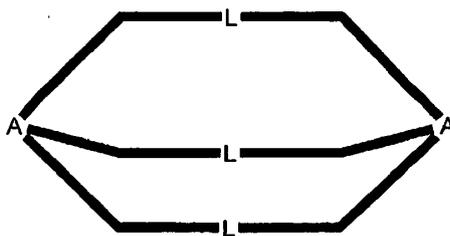
El término “antiinflamatorio” tal como se usa en el presente documento, se refiere en general a una sustancia que actúa para reducir ciertos signos de inflamación (por ejemplo, hinchazón, dolor con la palpación, fiebre y dolor).

40 El término “antimicrobiano” tal como se usa en el presente documento, se refiere en general a una sustancia capaz de destruir o inhibir el crecimiento de microbios, previene el desarrollo de microbios y/o inhibe la acción patógena de microbios, así como de virus, hongos y bacterias.

45 El término “arilo” tal como se usa en el presente documento, se refiere en general a una sustancia química que contiene un grupo aromático (por ejemplo, fenilo). Un grupo aromático puede ser un anillo aromático sencillo o varios anillos aromáticos que están condensados entre sí, acoplados de forma covalente o acoplados a un grupo común tal como metileno, etileno o carbonilo, e incluye estructuras de anillo plurinucleares. Un anillo o anillos aromáticos pueden incluir, aunque sin quedar limitados a los mismos, grupos fenilo, naftilo, bifenilo, difenilmetilo y benzofenona sustituidos o no sustituidos. El término “arilo” incluye arilos sustituidos.

50 El término “aviario” tal como se usa en el presente documento, se refiere en general a cualquiera de la familia biológica Aves incluyendo una clase de vertebrados que comprende los pájaros. Las aves se caracterizan en general por tener una doble circulación completa, de reproducción ovípara, miembros delanteros modificados de forma característica en forma de alas; y tienen plumas. Todos los pájaros existentes tienen un pico córneo sin
55 dientes.

El término “compuesto policíclico con puente” tal como se usa en el presente documento, se refiere en general a un compuesto que está formado por dos o más sistemas cíclicos que comparten dos o más átomos. Un sistema cíclico está formado por un grupo de átomos que juntos forman un bucle continuo. Un compuesto policíclico con puente puede incluir un átomo puente o grupo de átomos que conectan dos o más posiciones adyacentes del mismo anillo. Un ejemplo de un sistema bicíclico con puente (es decir, un compuesto formado por dos sistemas cíclicos) con dos átomos (átomos “A”) comunes a ambos sistemas cíclicos se representa a continuación. Uno de los grupos enlazantes “L” representa un átomo o grupo de átomos puente.



El término “sustrato de construcción” tal como se usa en el presente documento, se refiere en general a un material natural o sintético usado en la construcción de una estructura residencial o comercial .

- 5 El término “cáncer” tal como se usa en el presente documento, se refiere en general a cualquiera de diversas neoplasias malignas caracterizadas por la proliferación de células anaplásicas que tienden a invadir el tejido circundante y metastatizarse a nuevos sitios corporales.

El término “cánido” tal como se usa en el presente documento, se refiere en general a cualquiera de la familia biológica Canidae incluyendo mamíferos carnívoros que incluyen lobos, chacales, zorros, coyotes y el perro doméstico.

- 10 El término “cavitando” tal como se usa en el presente documento, se refiere en general a un compuesto molecular natural o sintético con cavidades forzadas suficientemente grandes para formar complejos con compuestos o iones complementarios. De forma más específica, un cavitando puede definirse de forma general como un compuesto tridimensional que mantiene una estructura sustancialmente rígida y se une a una diversidad de moléculas en las cavidades producidas por la estructura del compuesto tridimensional.

- 15 El término “agente quelatante o agente complejante” tal como se usa en el presente documento, se refiere en general a cualquiera de diversos compuestos que se combinan con metales para formar quelatos.

El término “agentes o disolventes de coalescencia” tal como se usa en el presente documento, se refiere en general a cualquiera de diversos compuestos que se usan en revestimientos para promover la formación de películas (por ejemplo, en revestimientos de látex para arquitectura e industriales).

- 20 Los términos “acoplamiento” y “acoplado” con respecto a restos o especies moleculares, átomos, sintones, compuestos cíclicos y nanopartículas, se refiere a su unión o asociación con otros restos o especies moleculares, átomos, sintones, compuestos cíclicos y nanopartículas. La unión o asociación puede ser específica o no específica, reversible o irreversible, el resultado de una reacción química o la complejación o transferencia de carga. Los enlaces formados por una reacción de acoplamiento son a menudo enlaces covalentes, o enlaces polares-covalentes, o enlaces iónicos mixtos-covalentes, y a veces pueden ser fuerzas de Coulomb, fuerzas o interacciones iónicas o electrostáticas.

- 30 Los términos “cristalino” o “sustancialmente cristalino”, cuando se usan con respecto a nanoestructuras, se refieren al hecho de que la nanoestructura presenta de forma típica una ordenación de larga distancia a través de una o más dimensiones de la estructura. Se sobreentiende por un experto en la técnica que el término “ordenación de larga distancia” dependerá del tamaño absoluto de las nanoestructuras específicas, puesto que una ordenación para un monocristal normalmente no se extiende más allá de los límites del cristal. En este caso, “ordenación de larga distancia” significará orden sustancial a través de al menos la mayor parte de las dimensiones de la nanoestructura. En algunos casos, una nanoestructura puede llevar un óxido u otro revestimiento, o puede comprender un núcleo y al menos una envoltura. En tales casos, se apreciará que el óxido, envoltura(s), u otro revestimiento no es necesario que presente dicha ordenación (por ejemplo, puede ser amorfo, policristalino o de otro tipo). En tales casos, la expresión “cristalino”, “sustancialmente cristalino”, “sustancialmente monocristalino” o “monocristalino”, se refiere al núcleo central de la nanoestructura (excluyendo las capas de revestimiento o envolturas). Los términos “cristalino” o “sustancialmente cristalino” tal como se usan en el presente documento, pretenden abarcar estructuras que comprenden diversos defectos, fallos de apilamiento, sustituciones atómicas, etc., siempre que la estructura presente una ordenación sustancial de larga distancia (por ejemplo, orden sobre al menos aproximadamente un 80% de la longitud de al menos un eje de la nanoestructura o su núcleo). Se puede apreciar que la interfase entre un núcleo y el exterior de una nanoestructura o entre un núcleo y una envoltura adyacente o entre una envoltura y una segunda envoltura adyacente puede contener regiones no cristalinas e incluso puede ser amorfa. Esto no evita que la nanoestructura sea cristalina o sustancialmente cristalina como se define en el presente documento.

- 45 El término “cíclico” tal como se usa en el presente documento, se refiere en general a compuestos en los que al menos algunos de los átomos está dispuesto en un anillo o una estructura de cadena cerrada.

La expresión “composiciones dentales” tal como se usa en el presente documento, se refiere en general a cualquier sustancia típicamente asociada con cualquier tipo de trabajo dental y/o en campos relacionados e incluye, aunque sin quedar limitada a los mismos, imprimaciones dentales, adhesivos, selladores superficiales, capas de

revestimiento, cementos obturadores, barnices, materiales de impresión, equipo y sistemas de impresión y materiales compuestos restauradores.

5 El término "fijación dental" tal como se usa en el presente documento, se refiere en general a un material al menos parcialmente sintético configurado para situarse en y/o acoplarse a al menos una porción de una cavidad oral. Por ejemplo, una fijación dental puede incluir, aunque sin quedar limitada a las mismas, un relleno, un puente, un falso diente, una funda o una dentadura postiza.

10 El término "enfermedad" tal como se usa en el presente documento, se refiere en general a un órgano, parte, estructura o sistema del cuerpo que funciona de manera alterada o incorrecta a causa del efecto de errores genéticos o ambientales, infección, venenos, déficits o desequilibrios nutricionales, toxicidad o factores ambientales desfavorables; padecimiento; mal; achaque.

15 Los términos "concentración eficaz" o "cantidad eficaz" tal como se usan en el presente documento, se refieren en general a una cantidad suficiente del agente farmacéuticamente activo que se añade para reducir, prevenir o inhibir el crecimiento de un virus y/o un crecimiento de tumores. La cantidad puede variar para cada compuesto y en función de factores conocidos relacionados con el problema o uso al que se aplica el agente farmacéuticamente activo.

20 La expresión "revestimiento entérico" tal como se usa en el presente documento, se refiere en general a una barrera aplicada a la medicación oral que controla la localización en el sistema digestivo en la que esta se absorbe. Entérico se refiere al intestino delgado, por tanto, los revestimientos entéricos liberan la medicación antes de que llegue al intestino delgado. Los revestimientos más entéricos actúan presentando una superficie que es estable al pH muy ácido encontrado en el estómago, pero que se descompone rápidamente a un pH menos ácido (relativamente más básico). Por ejemplo, estos no se disolverán en los jugos ácidos del estómago (pH ~3), pero lo harán en el entorno de pH mayor por encima de pH 5,5) presente en el intestino delgado.

25 El término "félido" tal como se usa en el presente documento, se refiere en general a cualquiera de la familia Felidae incluyendo mamíferos carnívoros de cuerpo ágil (como el león, el lince, y el guepardo, así como el gato común) que con frecuencia tienen una piel con motivos llamativos, miembros comparativamente cortos con almohadillas blandas en las patas, normalmente garras retráctiles curvadas, una cabeza ancha y en cierto modo redondeada con mandíbulas cortas pero poderosas provistas de dientes capaces de agarrar, arrancar y cortar la carne, orejas erguidas, y ojos típicamente con pupilas estrechas o elípticas y especialmente adaptados para ver en la oscuridad débil.

30 Los términos "funcionalizado" o "grupo funcional" tal como se usa en el presente documento, se refiere en general a la presencia de un resto o funcionalidad química reactivos. Un grupo funcional puede incluir, aunque sin quedar limitados a los mismos, grupos químicos, grupo bioquímicos, grupos orgánicos, grupos inorgánicos, grupos organometálicos, grupos arilo, grupo heteroarilo, grupos hidrocarbonados cíclicos, amino (-NH₂), hidroxilo (-OH), ciano (-C≡N), nitro (NO₂), carboxilo (-COOH), formilo (-CHO), ceto (-CH₂C(O)CH₂), éter (-CH₂-O-CH₂-), tioéter (CH₂-

35 S-CH₂-), alqueno (-C=C-), alquino, (-C≡C-), epoxi (por ejemplo, ) metaloides (funcionalidad que contiene Si y/o B) y grupos halo (F, Cl, Br, y I). En algunas realizaciones, el grupo funcional es un grupo orgánico.

40 El término "bacterias gram-negativas" o "bacteria gram-negativa" tal como se usa en el presente documento, se refiere en general a bacterias que se han clasificado por la cepa Gram por teñirse de rojo. Las bacterias Gram-negativas tienen membranas celulares de paredes delgadas que consisten en una monocapa de peptidoglucano y una capa externa de lipopolisacáridos, lipoproteína y fosfolípido. Organismos ejemplo incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, Enterobacteriaceae que consisten en Escherichia, Shigella, Edwardsiella, Salmonella, Citrobacter, Klebsiella, Enterobacter, Hafnia, Serratia, Proteus, Morganella, Providencia, Yersinia, Erwinia, Buttiauxella, Cedecea, Ewingella, Kluyvera, Tatumella y Rahnella. Otros organismos Gram-negativos que no son de la familia Enterobacteriaceae incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, especies Pseudomonas aeruginosa, Stenotrophomonas maltophilia, Burkholderia, Cepacia, Gardenerella, Vaginalis y Acinetobacter.

45 El término "bacterias gram-positivas" o "bacteria gram-positiva" tal como se usa en el presente documento se refiere a bacterias, que se han clasificado usando la cepa Gram por teñirse de azul. Las bacterias Gram-positivas tienen una membrana celular gruesa consistente en varias capas de peptidoglucano y una capa externa de ácido teicoico. Organismos ejemplo incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos especies Staphylococcus aureus, estafilococos coagulasa-negativos, estreptococos, enterococos, corinebacterias y Bacillus.

El término "heteroarilo" se refiere en general a un heterociclo totalmente insaturado.

55 El término "heterociclo" tal como se usa en el presente documento, se refiere en general a una estructura de anillo cerrado, en la que uno o más de los átomos en el anillo es un elemento distinto de carbono. El heterociclo puede incluir compuestos aromáticos y compuestos no aromáticos. Los heterociclos pueden incluir anillos tales como tiofeno, piridina, osoxazol, ftalimida, pirazol, indol, furano o análogos benzocondensados de estos anillos. Ejemplos de heterociclos incluyen tetrahidrofurano, morfolina, piperidina, pirrolidina y otros. En algunas realizaciones, se

pretende que “heterociclo” signifique un anillo monocíclico o bicíclico de 5 a 7 miembros o heterocíclico bicíclico de 7 a 10 miembros que es saturado o no saturado, y que consiste en átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos (por ejemplo, N, O y S) y en el que los heteroátomos nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y el nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado, e incluye cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos antes está condensado con un anillo benceno. En algunas realizaciones, los heterociclos pueden incluir anillos que incluyen átomos de boro. El anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomos de carbono que dé lugar a una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en el presente documento pueden estar sustituidos en un átomo de carbono o de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Ejemplos de tales heterociclos incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, 1H-indazol, 2-pirrolidonilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, 2H-pirrolilo, 3H-indolilo, 4-piperidonilo, 4aH-carbazol, 4H-quinolizínulo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, acridinilo, azocinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, carbazol, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, indolinilo, indolizínulo, indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo (bencimidazolilo), isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxazolidinilo, oxazolilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenarsazinilo, fenazínulo, fenotiazínulo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, carbolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tiofenilo, triazinilo, xantenilo. También se incluyen los compuestos de anillo condensado y espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

El término “iniciador” tal como se usa en el presente documento, se refiere en general a una sustancia que inicia una reacción química.

El término “ion” tal como se usa en el presente documento, se refiere en general a átomo(s), radicales, o molécula(s) que han perdido o ganado uno o más electrones y, por ello, han adquirido una carga eléctrica.

Los términos “que necesita tratamiento” o “en necesidad del mismo” cuando se usan en el contexto de un sujeto al que se ha administrado una composición farmacéuticamente activa, se refieren en general a la afirmación realizada por un profesional sanitario apropiado de que un individuo o animal requiere o se beneficiará de un tratamiento médico o de la intervención médica especificada. Tales afirmaciones pueden estar basadas en una diversidad de factores que están en el campo de experiencia de los profesionales sanitarios, pero incluye conocimientos de que el individuo o animal está enfermo, enfermará o tiene riesgo de enfermar, como resultado de un estado patológico que puede aliviarse o tratarse con la intervención médica especificada.

El término “dolencia” tal como se usa en el presente documento, se refiere en general a cualquier trastorno o enfermedad del cuerpo o cualquier estado patológico no deseado o alterado que incluye padecimiento, mal, molestias, afección, achaque, indisposición, virus, enfermedad, hongos, infección, enfermedad, etc.

El término “mamífero” tal como se usa en el presente documento, se refiere en general a cualquier vertebrado de la clase Mamíferos que tienen el cuerpo más o menos cubierto de pelo, amamantan a las crías con leche de las glándulas mamarias y, con la excepción de los monotremas que ponen huevos, dan a luz crías vivas. En general, el término mamífero, tal como se usa en el presente documento, no se refiere a seres humanos.

El término “matriz” se refiere en general a un material, con frecuencia un material polimérico y/o un material prepolimérico, en el que se embebe, se rodea o se asocia de otro modo un segundo material (por ejemplo, una nanoestructura). Una matriz está compuesta de forma típica de uno o más monómeros, pero puede incluir otros componentes/constituyentes de matriz. Con frecuencia los constituyentes de la matriz incluyen uno o más componentes “potenciales” o pares de unión complementarios, que opcionalmente promueven el ensamblaje y/o la reticulación de la matriz.

El término “dispositivo médico” tal como se usa en el presente documento, se refiere en general a un dispositivo usado que concierne al tratamiento o determinación del estado de salud de alguien. Los dispositivos médicos son cualquier artículo que esté en contacto con el sujeto o se use en cuidados sanitarios, y puede ser para su uso interno o externo .

El término “microbio” tal como se usa en el presente documento, se refiere en general una forma de vida diminuta; un microorganismo. En algunas realizaciones, un microbio puede incluir una bacteria que provoque una enfermedad.

El término “modular”, tal como se usa en el presente documento, se refiere en general a un cambio o alteración en la magnitud que se va a usar en el presente documento para medir un parámetro biológico tal como, por ejemplo, formación de focos, posibilidad tumorigénica o neoplásica, apoptosis, cinética de crecimiento, expresión de uno o más genes o proteínas de interés, metabolismo, estrés oxidativo, estado replicativo, comunicación intercelular o similares. “Modulación” puede hacer referencia a un aumento neto o a una disminución neta en el parámetro biológico.

El término “monocristalino” cuando se usa con respecto a una nanoestructura indica que la nanoestructura es sustancialmente cristalina y comprende sustancialmente un monocristal. Cuando se usa con respecto a una

heteroestructura nanoestructura que comprende un núcleo y una o más envolturas, “monocristalino” indica que el núcleo es sustancialmente cristalino y comprende sustancialmente un monocristal.

5 Los términos “monofuncional”, “bifuncional”, “trifuncional” y “multifuncional” se refieren en general a que el número de sitios de unión de un compuesto, molécula, átomo particular, etc. puede incluir (monofuncional que tiene un sitio, bifuncional que tiene dos sitios, trifuncional que tiene tres sitios, y multifuncional que tiene más de un sitio).

10 El término “nanocristal” tal como se usa en el presente documento, se refiere en general a una nanoestructura que es sustancialmente monocristalina. Un nanocristal tiene así al menos una región o dimensión característica con una dimensión menor que aproximadamente 500 nm, por ejemplo, menor que aproximadamente 200 nm, menor que aproximadamente 100 nm, menor que aproximadamente 50 nm, o incluso menor que aproximadamente 20 nm. La región o dimensión característica puede ser a lo largo del eje menor de la estructura. Ejemplos de tales estructuras incluyen nanohilos, nanovarillas, nanotubos, nanohilos ramificados, nanotetrapods, nanotripods, nanobipods, nanocristales, nanopuntos, puntos cuánticos, nanopartículas, nanocintas, etc. Las nanoestructuras pueden ser sustancialmente homogéneas en lo referente a las propiedades del material o, en ciertas realizaciones, pueden ser heterogéneas (por ejemplo, heteroestructuras). Opcionalmente, un nanocristal puede comprender uno o más ligandos de superficie (por ejemplo, tensioactivos). El nanocristal es opcionalmente sustancialmente una estructura de monocristal (“una nanoestructura de monocristal” o una “nanoestructura monocristalina”). Las nanoestructuras pueden fabricarse esencialmente a partir de cualquier material o materiales convenientes, la nanoestructura puede prepararse a partir de un material inorgánico, por ejemplo, un material inorgánico conductor o semiconductor. Una nanoestructura conductora o semiconductor con frecuencia presenta confinamiento cuántico en una dimensión, por ejemplo, un electrón puede viajar a menudo a través de solo una dimensión de la estructura. Los nanocristales pueden ser sustancialmente homogéneos en las propiedades del material, o en ciertas realizaciones, pueden ser heterogéneos (por ejemplo, heteroestructuras). El término “nanocristal” se pretende que abarque nanoestructuras sustancialmente monocristalinas que comprenden diversos defectos, fallos de apilamiento, sustituciones atómicas, etc., así como nanoestructuras sustancialmente monocristalinas sin tales defectos, fallos o sustituciones. En el caso de heteroestructuras nanocristalinas que comprenden un núcleo y una o más envolturas, el núcleo del nanocristal es, de forma típica, sustancialmente monocristalino, pero la envoltura o envolturas no es necesario que lo sean. Los nanocristales pueden fabricarse esencialmente a partir de cualquier material o materiales convenientes.

30 Los términos “nanoestructuras” o “nanopartícula” se usan en el presente documento para referirse en general a una estructura que tiene al menos una región o dimensión característica con una dimensión menor que aproximadamente 500 nm, por ejemplo, menor que aproximadamente 200 nm, menor que aproximadamente 100 nm, menor que aproximadamente 50 nm, o incluso menor que aproximadamente 20 nm. La región o dimensión característica puede ser a lo largo del eje menor de la estructura. Ejemplos de tales estructuras incluyen nanohilos, nanovarillas, nanotubos, nanocristales ramificados, nanotetrapods, tripods, bipods, nanocristales, nanopuntos, puntos cuánticos, nanopartículas, tetrapods ramificados (por ejemplo, dendrímeros), etc. Las nanoestructuras pueden tener propiedades del material sustancialmente homogéneas, o en ciertas realizaciones pueden ser heterogéneas (por ejemplo, heteroestructuras). Las nanoestructuras pueden ser, por ejemplo, sustancialmente cristalinas, sustancialmente monocristalinas, policristalinas, amorfas o una combinación de las mismas. En un aspecto, cada una de las tres dimensiones de la nanoestructura tiene una dimensión menor que aproximadamente 500 nm, por ejemplo, menor que aproximadamente 200 nm, menor que aproximadamente 100 nm, menor que aproximadamente 50 nm, o incluso menor que aproximadamente 20 nm. Las nanoestructuras pueden comprender uno o más ligandos de superficie (por ejemplo, tensioactivos).

El término “no sistémico” tal como se usa en el presente documento, se refiere en general a un compuesto o composición que no es sustancialmente absorbible en el torrente sanguíneo de un ser humano o animal.

45 Los términos “oligomérico” y “polimérico” tal como se usan en el presente documento, se usan en general de forma indistinta en el presente documento para hacer referencia en general a estructuras multiméricas que tienen más de un componente monomérico o subunidad.

50 El término “órgano” se usa en el presente documento para hacer referencia en general a una parte del cuerpo de un animal o de un ser humano y se refiere en general a un conjunto de células, tejidos, tejidos conectivos, fluidos y estructuras que son parte de una estructura en un animal o un ser humano que puede desempeñar alguna función fisiológica especializada. Grupos de órganos constituyen uno o más sistemas corporales especializados. La función especializada desempeñada por un órgano es de forma típica esencial para la vida o para el bienestar del animal o ser humano. Ejemplos no limitantes de órganos corporales incluyen el corazón, pulmones, riñón, uréter, vejiga urinaria, glándulas suprarrenales, glándulas lacrimales, ojos, bazo, timo, médula ósea. Ejemplos no limitantes de sistemas corporales incluyen los sistemas respiratorio, circulatorio, cardiovascular, linfático, inmunitario, musculoesquelético, nervioso, digestivo, endocrino, exocrino, hepato-biliar, reproductor y urinario. En animales, los órganos están constituidos por lo general de varios tejidos, uno de los cuales normalmente es predominante y determina la función principal del órgano.

El término “oftálmico”, tal como se usa en el presente documento en general es del, o está relacionado con, o se parece al ojo; “músculos oculares”; “un órgano ocular”; “enfermedades oculares”.

El término “superficie oral” tal como se usa en el presente documento, se refiere en general a una porción de la boca y/o algo situado en y/o acoplado a una porción de la boca. Por ejemplo, una superficie oral puede incluir, aunque sin quedar limitada a las mismas, al menos una porción de un diente, al menos una porción de una encía, al menos una porción de la lengua, al menos una porción de una fijación dental (por ejemplo, un relleno, un puente, una funda de un falto diente).

El término “ótico” tal como se usa en el presente documento en general es de, o está relacionado con, o está localizado en el oído; auricular.

El término “sales farmacéuticamente aceptables” tal como se usa en el presente documento en general incluye sales preparadas a partir de la reacción de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases inorgánicas y orgánicas, con ácidos inorgánicos u orgánicos. Sales farmacéuticamente aceptables pueden incluir sales derivadas de bases inorgánicas e incluyen sales de aluminio, de amonio, de calcio, de cobre, férricas, ferrosas, de litio, de magnesio, de manganeso, manganosas, de potasio, de sodio, de cinc, etc. Sales derivadas de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables orgánicas incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, y resinas básicas de intercambio iónico, tales como resinas de arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dibenciletilendiamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etil-morfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, poliamina, procaina, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina, etc.

El término “agente farmacéuticamente activo” tal como se usa en el presente documento, se refiere en general a un fármaco u otra sustancia que tenga un valor terapéutico para un organismo vivo incluyendo, aunque sin limitación, antitrombóticos, anticoagulantes, antiplaquetarios, trombolíticos, antiproliferativos, antivíricos, antitumorales, antineoplásicos, antimicrobianos, antifúngicos, antiinflamatorios, agentes inhibidores de la reestenosis, inhibidores de las células del músculo liso, antibióticos y similares, y mezclas de los mismos.

Términos tales como “composición farmacéutica”, “formulación farmacéutica”, “preparación farmacéutica” o similares, se usan en el presente documento para hacer referencia en general a formulaciones que están adaptadas para liberar una dosis prescrita de uno o más compuestos farmacológicamente activos a una célula, a un grupo de células, a un órgano o tejido, a un animal o a un ser humano. Los procedimientos de incorporación de compuestos farmacológicamente activos en preparaciones farmacéuticas son bien conocidos en la técnica. La determinación de una dosis prescrita apropiada de un compuesto farmacológicamente activo para incluir en una composición farmacéutica con el fin de obtener un resultado biológico deseado está dentro del nivel de conocimientos de un experto medio en la técnica. Una composición farmacéutica puede proporcionarse como formulaciones de liberación sostenida o de liberación programada. Tales formulaciones pueden liberar una dosis grande y de forma rápida de un compuesto desde la formulación en un momento deseado, o pueden garantizar que se libere una cantidad relativamente constante del compuesto presente en la dosificación durante un período determinado de tiempo. Términos tales como “liberación sostenida”, “liberación controlada” o “liberación programada” y similares son ampliamente usados en la técnica farmacéutica y son fácilmente comprensibles para un profesional con conocimientos medios en la técnica. Las preparaciones farmacéuticas se pueden preparar como sólidos, semisólidos, geles, hidrogeles, líquidos, soluciones, suspensiones, emulsiones, aerosoles, polvos o combinaciones de los mismos. Incluidos en una preparación farmacéutica puede haber uno o más vehículos, conservantes, aromatizantes, excipientes, revestimientos, estabilizadores, ligantes, disolventes y/o auxiliares que, de forma típica, son farmacológicamente inertes. Se apreciará fácilmente por un profesional con conocimientos medios en la técnica que, dentro del significado del términos, están las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos. Se apreciará fácilmente por un profesional con conocimientos medios en la técnica que el término también abarca las composiciones farmacéuticas que contengan una mezcla de dos o más compuestos farmacológicamente activos, siendo administrados dichos compuestos, por ejemplo, como un tratamiento de combinación.

Una “formulación farmacéutica o nutracéuticamente aceptable”, tal como se usa en el presente documento, se refiere en general a una formulación no tóxica que contiene una cantidad previamente determinada de una composición farmacéutica y/o nutracéutica, en la que la dosis de la composición farmacéutica y/o nutracéutica es adecuada para conseguir un resultado biológico deseado. El significado del término puede incluir en general un vehículo de liberación apropiado que sea adecuado para liberar correctamente la composición farmacéutica para conseguir un resultado biológico deseado.

El término “farmacológicamente inerte”, tal como se usa en el presente documento, se refiere en general a un compuesto, aditivo, ligante, vehículo y similar, que esté sustancialmente exento de toda actividad farmacológica o “similar al fármaco”.

El término “policíclico”, tal como se usa en el presente documento, se refiere en general a un compuesto químico que tiene dos o más anillos atómicos en una molécula. Los esteroides son compuestos policíclicos. El término “compuesto polimerizable”, tal como se usa en el presente documento, se refiere en general a un compuesto químico, sustituyente o resto capaz de sufrir una reacción de autopolimerización y/o copolimerización, (por ejemplo, derivados de vinilo, butadienos, trienos, tetraenos, dialquenos, acetilenos, diacetilenos, derivados de estireno).

Por “cantidad profilácticamente eficaz” se pretende indicar una cantidad de una composición farmacéutica que, sustancialmente, evitará, retrasará o reducirá el riesgo de aparición del suceso biológico o fisiológico en una célula, un tejido, un sistema, animal o ser humano que esté siendo vigilado por un investigador, veterinario, médico u otro profesional.

- 5 El término “resto amonio cuaternario”, tal como se usa en el presente documento, se refiere en general a un nitrógeno cargado tetravalente (por ejemplo, $N^+R^3_4$).

Los términos “Rⁿ” en una fórmula química se refieren a un hidrógeno o un grupo funcional, seleccionado cada uno de forma independiente, a no ser que se indique de otro modo. En algunas realizaciones, el grupo funcional puede ser un grupo orgánico. En algunas realizaciones, el grupo funcional puede ser un grupo alquilo. En alguna realización, el grupo funcional puede ser un grupo hidrófobo o hidrófilo.

Los términos “reducir”, “inhibir” y “aliviar”, tal como se usa en el presente documento, cuando se usan en el contexto de modular un estado patológico o de enfermedad, se refieren en general a la prevención y/o reducción de al menos una parte de las consecuencias negativas del estado de enfermedad. Cuando se usa en el contexto de efectos secundarios adversos asociados con la administración de un fármaco a un sujeto, los términos se refieren en general a una reducción neta en la gravedad o severidad de dichos efectos secundarios adversos.

15 El término “sujeto” tal como se usa en el presente documento, se refiere a un mamífero (por ejemplo, férido, cánido) y en particular, a un ser humano.

El término “sellante”, tal como se usa en el presente documento, se refiere en general a cualquiera de los diversos líquidos, pinturas, compuestos químicos o sustancias blandas que se pueden aplicar a una superficie o hacerse circular por un sistema de conductos o similares, que se seca formando un revestimiento duro, sustancialmente hermético. Cuando se usa en el contexto de la odontología, sellante se refiere en general a cualquiera de las diversas resinas transparentes aplicadas a las superficies de masticación de una cavidad oral como medida preventiva contra la caries en las fosas oclusales y fisuras.

20 El término “estatina”, tal como se usa en el presente documento, se refiere en general a cualquiera de una clase de fármacos hipolipemiantes que reducen los niveles de colesterol sérico, por ejemplo, inhibiendo una enzima clave implicada en la biosíntesis de colesterol.

El término “alquilo sustituido” tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo con un grupo o grupos adicionales unidos a cualquier carbono del grupo alquilo. Grupos sustituyentes pueden incluir uno o más grupos funcionales tales como alquilo, alquilo inferior, arilo, acilo, halógeno, alquilhalo, hidroxilo, amino, alcoxi, alquilamino, acilamino, aciloxi, ariloxi, ariloxialquilo, mercapto, compuestos hidrocarbonados saturados e insaturados, heterociclos y otros grupos orgánicos.

El término “alquil-arilo sustituido” tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquil-arilo con un grupo o grupos adicionales unidos a cualquier carbono del grupo alquil-arilo. Otros grupos pueden incluir uno o más grupos funcionales tales como alquilo inferior, arilo, acilo, halógeno, alquilhalo, hidroxilo, amino, alcoxi, alquilamino, acilamino, aciloxi, ariloxi, ariloxialquilo, tioéter, heterociclos, compuestos hidrocarbonados cíclicos saturados e insaturados que están condensados con el anillo o anillos aromáticos, acoplados de forma covalente o acoplados a un grupo común tal como un grupo metileno o etileno, o a un grupo de acoplamiento carbonilo tal como en ciclohexil fenil cetona, y otros.

El término “arilo sustituido” tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo arilo con un grupo o grupos adicionales unidos a cualquier carbono del grupo arilo. Otros grupos pueden incluir uno o más grupos funcionales tales como alquilo inferior, arilo, acilo, halógeno, alquilhalo, hidroxilo, amino, alcoxi, alquilamino, acilamino, aciloxi, ariloxi, ariloxialquilo, tioéter, heterociclos, compuestos hidrocarbonados cíclicos saturados e insaturados que están condensados con el anillo o anillos aromáticos, acoplados de forma covalente o acoplados a un grupo común tal como un grupo metileno o etileno, o a un grupo de acoplamiento carbonilo tal como en ciclohexil fenil cetona, y otros.

El término “heterociclo sustituido” tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo heterocíclico con un grupo o grupos adicionales unidos a cualquier elemento del grupo heterocíclico. Otros grupos pueden incluir uno o más grupos funcionales tales como alquilo inferior, arilo, acilo, halógeno, alquilhalo, hidroxilo, amino, alcoxi, alquilamino, acilamino, aciloxi, ariloxi, ariloxialquilo, tioéter, heterociclos, compuestos hidrocarbonados cíclicos saturados e insaturados que están condensados con el anillo o anillos heterocíclicos, acoplados de forma covalente o acoplados a un grupo común tal como un grupo metileno o etileno, o a un grupo de acoplamiento carbonilo tal como en ciclohexil fenil cetona, y otros.

El término “sustrato” tal como se usa en el presente documento, se refiere a una capa o material del cuerpo o base (por ejemplo, sobre el cual se depositan otras capas).

La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere en general a una cantidad de un fármaco o composición farmacéutica que desencadenará al menos una respuesta biológica o fisiológica deseada de una célula, un tejido, un sistema, animal o ser humano que está siendo vigilado por un investigador, veterinario, médico u otro profesional.

5 El término “tioéter” tal como se usa en el presente documento, se refiere a la estructura general R-S-R' en la que R y R' son iguales o distintos y pueden ser grupos alquilo, arilo o heterocíclico. El grupo -SH también puede referirse como “sulfhidrilo” o “tiol” o “mercapto”.

10 Tal como se usa en el presente documento, el término “tejido”, cuando se usa en referencia a una parte de un cuerpo o de un órgano, hace referencia en general a una agregación o agrupación de células morfológicamente similares y células accesorias y de soporte asociadas y material intercelular, incluyendo material de matriz extracelular, riego vascular y fluidos que actúan en conjunto para desempeñar funciones específicas en el cuerpo. En general, existen cuatro tipos básicos de tejido en animales y seres humanos que incluyen el tejido muscular, nervioso, epitelial y conectivo.

El término “tópico” tal como se usa en el presente documento, en general pertenece a, o se aplica externamente a una parte particular del cuerpo; local.

15 El término “virus” tal como se usa en el presente documento, se refiere a un agente infeccioso, metabólicamente inerte, ultramicroscópico (de 20 a 300 nm de diámetro) que se replica únicamente en el interior de las células de hospedadores vivos, fundamentalmente bacterias, plantas y animales: compuestos de un núcleo de ARN o ADN, una cubierta proteica, y, en tipos más complejos, una envoltura circundante.

Compuestos policíclicos con puente

20 Se requieren nuevos agentes antimicrobianos para combatir los nuevos microbios resistentes a agentes antimicrobianos. Los nuevos antimicrobianos pueden ser eficaces frente a microbios que en la actualidad son resistentes a los antimicrobianos actualmente conocidos. Los nuevos antimicrobianos pueden resistir la filtración al medio ambiente por encima de una cantidad predeterminada para inhibir la innecesaria contaminación del medio ambiente (que puede aumentar al mismo tiempo la aparición de microbios resistentes al antimicrobiano por la sobreexposición de antimicrobianos).

25 Una estrategia para combatir organismos resistentes a antimicrobianos es modificando antimicrobianos conocidos para aumentar su eficacia. En algunas realizaciones, se pueden modificar compuestos de amonio cuaternario para modificar su eficacia. Normalmente se cree que los compuestos de amonio cuaternario desnaturalizan las proteínas de las bacterias o células fúngicas, afectan a las reacciones metabólicas de la célula y permiten que sus sustancias vitales salgan de la célula causando finalmente la muerte. Además, los compuestos de amonio cuaternario no son conocidos por ser tóxicos hacia formas de vida superiores (por ejemplo, seres humanos).

30 Una de las principales consideraciones a la hora de examinar el modo de acción es la caracterización de los compuestos de amonio cuaternario como tensioactivos catiónicos. Esta clase de compuestos químicos reduce la tensión superficial en las interfases y son atraídos hacia superficies con carga negativa, incluyendo microorganismos. Los compuestos de amonio cuaternario desnaturalizan las proteínas de las bacterias o células fúngicas, afectan las reacciones metabólicas de la célula y permiten que sustancias vitales salgan de la célula, causando finalmente la muerte.

35 La mayoría de los usos de los compuestos de amonio cuaternario como antimicrobianos implican formulaciones de desinfectantes y esterilizantes que no están unidos a una superficie, dando lugar a polución y contaminación de la corriente efluente. Estos se humectan sencillamente sobre la superficie tal como en toallitas desinfectantes que son principalmente sales de amonio como su ingrediente activo líquido. Cuando se incorporan en superficies, estas no están reticuladas pero se permite que floten sobre la superficie agotándose de este modo con el tiempo del mismo modo que la plata y el triclosan están incorporados en plásticos. El acoplamiento de compuestos de amonio cuaternario a una superficie o la formación en una matriz polimérica pueden reducir intrínsecamente la eficacia de los compuestos de amonio cuaternario disminuyendo la accesibilidad de los microbios a la porción catiónica más activa de la molécula. Aumentar la capacidad de acceso a los compuestos de amonio cuaternario en un revestimiento superficial o con cualquier uso aumenta la eficacia del compuesto de amonio cuaternario.

40 En algunas realizaciones, la eficacia de un antimicrobiano (por ejemplo un compuesto de amonio cuaternario) puede aumentarse acoplado el antimicrobiano en, o sobre una superficie curvada, en la que la superficie curvada es a escala molecular. Por ejemplo, se puede crear una superficie curvada usando nanopartículas (por ejemplo, nanopartículas esféricas). Las nanopartículas pueden incorporar en su estructura compuestos antimicrobianos con un mayor área de la superficie expuesta debido a la superficie curvada de la nanopartícula.

45 En algunas realizaciones, un compuesto puede incluir una nanopartícula. La nanopartícula puede incluir un compuesto policíclico con puente. Se puede formar un compuesto usando técnicas y principios de autoensamblaje. Se puede formar un compuesto a partir de porciones que, por sí mismas, son antimicrobianas (por ejemplo, compuestos de amonio cuaternario). Un compuesto puede unir restos a al menos porciones de sí mismo que tengan, por ejemplo, propiedades antimicrobianas. Zhuang, X.-M. et al. “Cyanide and imidazolate bridged

macrocyclic dinuclear Cull complexes: Synthesis, structure and magnetic properties” *Inorganica Chimica Acta* 358 (2005) 2129-2134, describe la síntesis de complejos de cobre macrocíclicos con puente. Pierre, J. L. et al. “Synthesis of a Novel Macrobicyclic Cavity Possessing Six Convergent Hydroxyl Groups and Acting as a Siderophore” *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 30 (1991) N.º 1, 85-86, describe la síntesis de una cavidad macrobicyclica que incluye grupos hidroxilo convergentes.

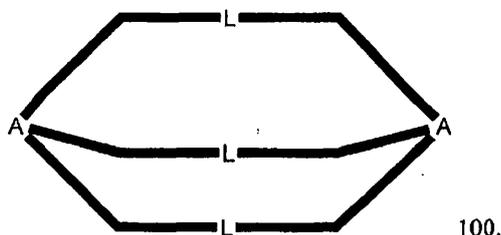
5 En algunas realizaciones, una composición de revestimiento protector incluye un compuesto policíclico con puente. Un compuesto policíclico con puente puede ser un cavitando. Porciones del compuesto policíclico con puente pueden incluir dos o más restos de amonio cuaternario. La composición de revestimiento protectora puede ser antimicrobiana.

10 Se requieren nuevos agentes vehículo para liberar de forma más eficaz agentes farmacéuticos existentes y futuros. Una estrategia para la liberación más eficaz de agentes farmacéuticos es acoplar una multitud de agentes farmacéuticos (por ejemplo, un único tipo de agente o una combinación de diferentes agentes) con una única entidad molecular.

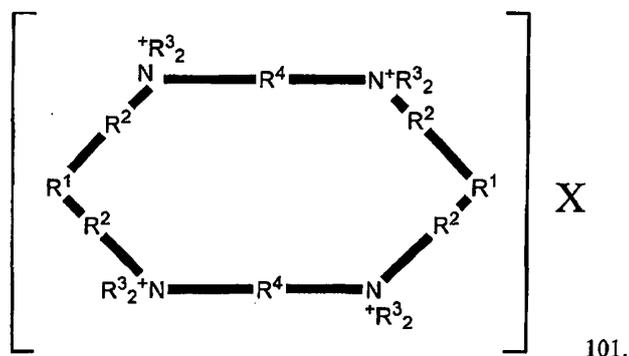
15 En algunas realizaciones, la eficacia de un agente farmacéuticamente activo puede incrementarse acoplado el agente en, o sobre una superficie curvada, donde la superficie curvada es a escala molecular. Por ejemplo, se puede crear una superficie curvada usando nanopartículas (por ejemplo, nanopartículas esféricas). Las nanopartículas pueden incorporar en su estructura agentes farmacéuticamente activos con un mayor área de la superficie expuesta debido a la superficie curvada de la nanopartícula.

20 En algunas realizaciones, un compuesto puede incluir una nanopartícula. La nanopartícula puede incluir un compuesto policíclico con puente. Se puede formar un compuesto usando técnicas y principios de autoensamblaje. Se puede formar un compuesto a partir de porciones que son agentes farmacéuticamente activos. Un compuesto puede unir restos a al menos porciones del mismo que son agentes farmacéuticamente activos.

25 De acuerdo con la invención, una composición incluye uno o más compuestos policíclicos con puente, incluyendo al menos uno de los compuestos policíclicos con puente al menos dos grupos cíclicos. Un ejemplo general de un compuesto policíclico con puente que incluye solo dos grupos cíclicos puede incluir, aunque sin quedar limitados al mismo, un compuesto 100 que tiene una estructura general.



30 Al menos dos grupos cíclicos pueden estar definidos en parte por restos amonio cuaternario, por el nitrógeno del resto amonio cuaternario que comprende uno de los átomos que forma una parte de la propia estructura cíclica. Por ejemplo, una estructura cíclica que está formada al menos en parte por un resto amonio cuaternario puede incluir, aunque sin quedar limitado a la misma, la estructura 101

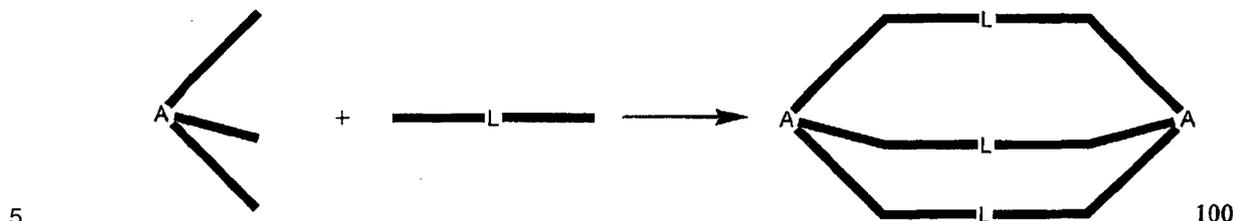


35 La estructura 101 es un ejemplo de restos amonio cuaternario que definen al menos un grupo cíclico, sin embargo, el compuesto 101 no es un ejemplo de un compuesto policíclico y el compuesto 101 no es un compuesto de un compuesto policíclico con puente.

Un compuesto policíclico con puente puede incluir al menos dos restos amonio cuaternario, al menos tres restos amonio cuaternario, al menos cuatro restos amonio cuaternario, al menos cinco restos amonio cuaternario, al menos

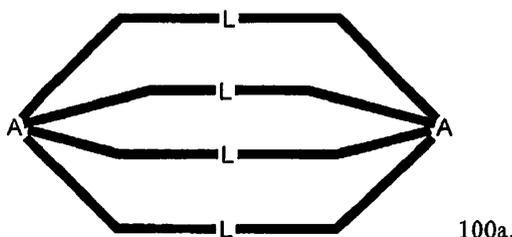
seis restos amonio cuaternario, al menos siete restos amonio cuaternario o al menos ocho restos amonio cuaternario.

El compuesto 100 puede formarse acoplado una unidad de esquina trifuncional A con una unidad enlazadora bifuncional L como se representa en el Esquema 2.

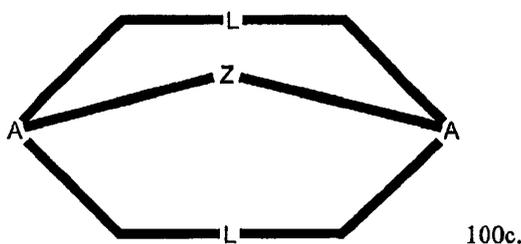


Esquema 2. Representación esquemática de la formación del compuesto 100.

10 El Esquema 2 no se usará para limitar la descripción expuesta en el presente documento. La unidad de esquina A puede incluir varios enlazadores dentados distintos del descrito en el Esquema 2 (por ejemplo, en el Esquema 2 se representa un enlazador trifuncional A) que incluye bifuncional, tetrafuncional (por ejemplo, el compuesto 100a), etc. En algunas realizaciones, una unidad de esquina A puede estar acoplada a una unidad enlazadora L en cualquiera de una multitud de forma conocidas por un experto en la técnica.



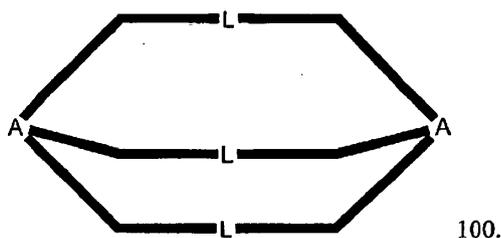
En algunas realizaciones, un compuesto 100c puede tener una estructura general



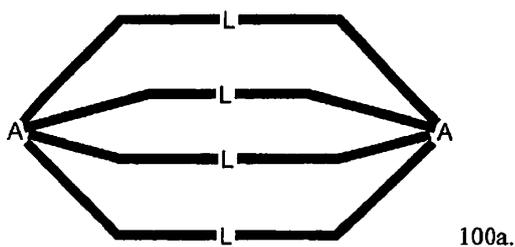
15 El compuesto 100c puede ser un compuesto policíclico con puente. En algunas realizaciones, Z puede incluir al menos un puente. El puente Z puede acoplar 2 átomos no adyacentes.

20 En algunas realizaciones, al menos uno de los puentes es $-R^2 - N^+R^3_2 - R^4 - N^+R^3_2 - R^2 -$, tal que cada puente acopla independientemente A a A. En algunas realizaciones, al menos uno de los puentes puede ser $-R^2 - NR^3 - R^4 - N^+R^3_2 - R^2 -$. Cada puente puede acoplar independientemente A a A. En algunas realizaciones, al menos uno de los puentes puede ser $-R^2 - NR^3 - R^4 - NR^3 - R^2 -$. Cada puente puede acoplar independientemente A a A. En algunas realizaciones, al menos uno de los puentes puede ser $-R^2 - N = R^4 = N - R^2 -$. Cada puente puede acoplar independientemente A a A.

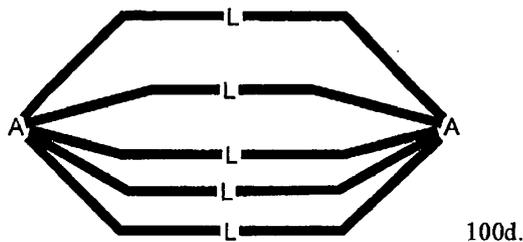
Por ejemplo, cuando Z es 1, el compuesto 100c puede ser un compuesto 100 con una estructura general



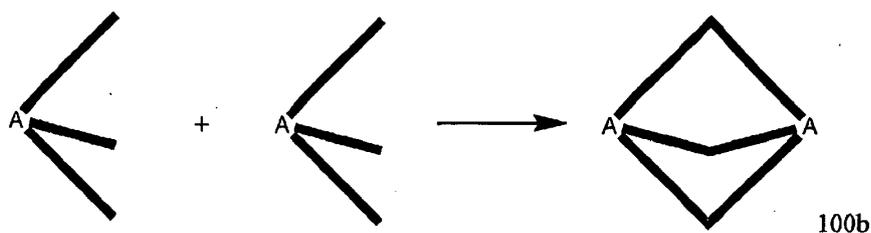
25 Cuando, por ejemplo, Z es 2, un compuesto 100c puede ser un compuesto 100a con una estructura general



Cuando, por ejemplo, Z es 3, un compuesto 100c puede ser un compuesto 100d con una estructura general

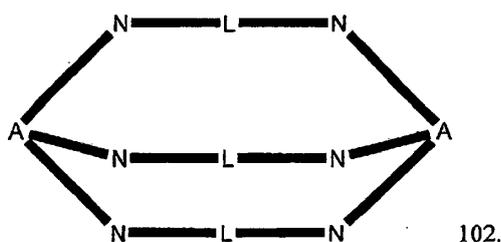


- 5 En algunas realizaciones, un compuesto puede incluir un compuesto policíclico con puente formado a partir de dos unidades de esquina (por ejemplo, compuesto 100b). El compuesto 100b puede formarse acoplando una unidad de esquina A multifuncional (por ejemplo, trifuncional), con una segunda unidad de esquina A multifuncional (por ejemplo, trifuncional) como se representa en el Esquema 2a.



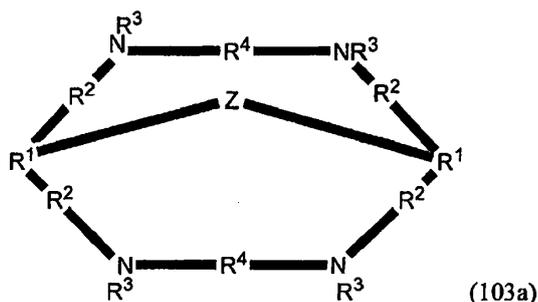
Esquema 2a. Representación esquemática de la formación del compuesto 100b.

- 10 En algunas realizaciones, un compuesto 102 puede tener una estructura general



El compuesto 102 puede incluir un resto que acopla la unidad de esquina A con una unidad enlazadora L, incluyendo el resto un nitrógeno.

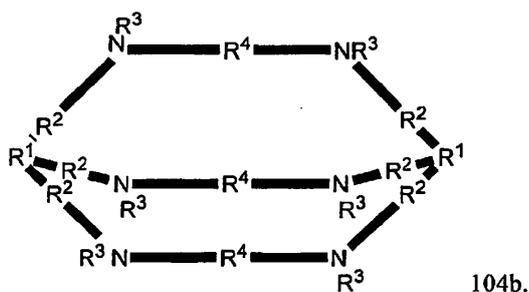
En algunas realizaciones, un compuesto 103 puede tener una estructura general



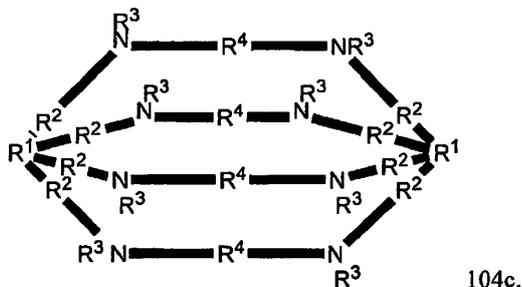
- 15 En algunas realizaciones, R¹ puede ser, de forma independiente, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, N, N⁺R³, heterociclo, o heterociclo sustituido. R² puede ser, de forma independiente, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo

- 5 sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, enlace covalente o alqueno. R^3 puede ser, de forma independiente, un agente farmacéuticamente activo, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, alqueno, éter, PEG, contiene boro, o PEI. R^4 puede ser, de forma independiente, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, N^+R^3 , heterociclo, heterociclo sustituido, alquil éter, PEG, PEI, éter o alqueno. R^4 puede incluir, de forma independiente, amida, alcohol, éster, sulfonamida o sulfanilamida. R^4 puede ser, de forma independiente, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, éter, amida, alcohol, éster, sulfonamida, sulfanilamida o alqueno. Z puede incluir al menos un puente.

Por ejemplo, cuando Z es 1, un compuesto 103a puede ser un compuesto 104b con una estructura general



- 10 Cuando, por ejemplo, Z es 2, un compuesto 103a puede ser un compuesto 104c con una estructura general



En algunas realizaciones, un agente farmacéuticamente activo puede incluir cualquier agente que inhiba o alivie una enfermedad.

- 15 En algunas realizaciones, un agente farmacéuticamente activo puede incluir agentes antivíricos. Ejemplos de agentes antivíricos pueden incluir grupos ácido alquilsulfónico; grupos sulfoacetamida; grupos ácido sulfosuccinámico; grupos N-sulfoalquil succinamida, tales como grupos N-(2-sulfoetil)succinamida; aril o heteroaril tioureas sustituidas con uno o más grupos ácido sulfónico, tales como grupos 4-sulfofeniltiourea, grupos 3,6-disulfonaftiltiourea, grupos 4-sulfonaftiltiourea, grupos 3,5-disulfofenil tiourea y grupos 3,6,8-trisulfonaftiltiourea; aril o heteroaril amidas sustituidas con uno o más grupos ácido sulfónico, sulfoalquilo, sulfoalcoxi, sulfoalquilamino o sulfoalquiltio, tales como grupos 4-(sulfometil) benzamida o grupos 4-sulfobenzamida; aril o heteroaril alcanamidas sustituidas con uno o más grupos ácido sulfónico, tales como grupos N-(4-sulfofenil) propanamida; aril o heteroaril ureas sustituidas con uno o más grupos ácido sulfónico, tales como grupos 4-sulfenil urea; derivados N,N,N-trimetilo de aminoácidos, tales como grupos N,N,N-trimetilglicinamina; aril o heteroarilamidas sustituidas con uno o más grupos trialquilamino, trialquilaminoalquilo, trialquilaminoalquiloxi, trialquilaminoalquilamino o trialquilaminoalquiltio, tales como grupos 4-trimetilamonio benzamida o 4-(trimetilamonio metil) benzamida; grupos N-(2-acetoxietil)-N,N-(dimetilamonio)metilcarboxamida; grupos guanidino; grupos 4-carboxi-3-hidroxibencilamina; o grupos poliamino macrocíclicos que contienen uno o más anillos macrocíclicos conectados a través de un resto separador alquilo o arilo al grupo terminal del dendrímero, tales como grupos 4-([1,4,8,11-teraiclotetradecano]metil)benzamida. Agentes antivíricos pueden incluir derivados de sulfonato.
- 20
- 25
- 30 En algunas realizaciones, agentes antivíricos pueden incluir aciclovir, azidouridina, anasmicina, amantadina, bromovinildeoxusidina, clorovinildeoxusidina, citarbina, didanosina, desoxinjirimicina, didesoxicitidina, didesoxiinosina, didesoxinucleosido, desciclovir, desoxiaciclovir, edoxidina, enviroxima, fiacitabina, foscamet, fialuridina, fluorotimidina, floxuridina, ganciclovir, hipericina, interferón, interleucina, isetionato, idoxuridina, nevirapina, pentamidina, ribavirina, rimantadina, estavirdina, sargramostina, suramina, tricosantina, trifluorotimidina, tribromotimidina, triclorotimidina, fosfomonoformiato de sodio, vidarabina, zidoviridina, zalcitabina y 3-azido-3-desoxitimidina, y sales farmacéuticamente aceptables, análogos, profármacos y cofármacos de los mismos.
- 35

En algunas realizaciones, un agente farmacéuticamente activo puede incluir agentes antineoplásicos. Agentes antineoplásicos pueden incluir derivados del fármaco metotrexato. Agentes antineoplásicos pueden incluir derivados del fármaco doxorubicina. Agentes antineoplásicos pueden incluir derivados de guanidina.

En algunas realizaciones, agentes antineoplásicos pueden incluir taxoides, taxinas o taxanos como paclitaxel y docetaxel; podofilotoxinas; camptotecinas como camptotecina, 9-nitrocamptotecina, 9-aminocamptotecina, camptotecina-11, topotecan; antraciclinas como doxorubicina, epirubicina, aclarubicina, idarubicina, pirarubicina; alcaloides de la vinca como vincristina, vinorelbina, vindesina, vintripol, vinsaltina; eposilonas, platino, etopósido, metotrexato, carmustina, 5-fluorouracilo, ácido retinoico, retinol, tamoxifeno, mitomicina B, mitomicina C, amonafide, iludina S, etc.

En algunas realizaciones, agentes antineoplásicos pueden incluir acivicina, aclarubicina, acodazol, acronicina, adozelesina, alanosina, aldesleuquina, alopurinol sódico, altretamina, aminoglutetimida, amonafida, ampligen, amsacrina, andrógenos, anguidina, glicinato de afidicolina, asaley, asparaginasa, 5-azacitidina, azatioprina, bacilo de Calmette y Guerin (BCG), Antifol de Baker (soluble), beta-2'-desoxitioguanosina, bisantreno HCl, sulfato de bleomicina, busulfan, butionina sulfoximina, BWA 773U82, BW 502U83-HCl, BW 7U85 mesilato, ceracemida, carbetimer, carboplatino, carmustina, cloramucilo, cloroquinoxalina-sulfonamida, clorozotocina, cromomicina A3, cisplatino, cladribina, corticosteroides, Corynebacterium parvum, CPT-11, crinatol, ciclocitidina, ciclofosfamida, citarabina, citembená, dabis maleato, dacarbazina, dactinomicina, daunorubicina HCl, deazauridina, dexrazoxano, dianhidrogalactitol, diaziquona, dibromodulcitol, didemnina B, dietilditiocarbamato, diglicoaldehído, dihidro-5-azacitidina, doxorubicina, equinomicina, edatrexato, edelfosina, eflomitina, solución de Elliott, elsamitrucina, epirubicina, esorubicina, fosfato de estramustina, estrógenos, etanidazol, etiofos, etopósido, fadrazol, fazarabina, fenretinida, filgrastim, finasterida, flavona ácido acético, floxuridina, fosfato de fludarabina, 5-fluorouracilo, Fluosol™, flutamida, nitrato de galio, gemcitabina, acetato de goserelina, hepsulfam, hexametileno bisacetamida, homoharringtonina, sulfato de hidrazina, 4-hidroxiandrostenediona, hidroxiiurea, idarubicina HCl, ifosfamida, interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, interleucina-1 alfa y beta, interleucina-3, interleucina-4, interleucina-6, 4-ipomeanol, iproplatino, isotretinoína, leucovorina calcio, acetato de leuprolida, levamisol, daunorubicina liposomal, doxorubicina encapsulada en liposomas, lomustina, lonidamina, maitansina, hidrocloreto de mecloretamina, melfalan, menogaril, merbarona, 6-mercaptopurina, mesna, residuo de extracción metanólica de Bacillus de Calmette y Guerin, metotrexato, N-metilformamida, mifepristona, mitoguazona, mitomicina-C, mitotano, hidrocloreto de mitoxantrona, factor de estimulación de colonias monocitos/macrófagos, nabilona, nafoxidina, neocarzinostatina, acetato de octeotida, ormaplatino, oxaliplatino, paclitaxel, pala, pentostatina, piperazinadiona, pipobroman, pirarubicina, piritrexim, piroxantrona hidrocloreto, PIXY-321, plicamicina, porfimer sódico, prednimustina, procarbazona, progestinas, pirazofurina, razoxano, sargramostim, semustina, espirogermanio, espiromustina, estreptonigrina, estreptozocina, sulofenur, suramin sódico, tamoxifeno taxótero, tegafur, tenipósido, tereftalamidina, teroxirona, tioguanina, tiotepa, inyección de timidina, tiazofurina, topotecan, toremifeno, tretinoína, hidrocloreto de trifluoperazina, trifluridina, trimetrexato, factor de necrosis tumoral, mostaza de uracilo, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, vindesina, vinorelbina, vinzolidina, Yoshi 864, zorubicina y mezclas de los mismos.

En algunas realizaciones, un agente farmacéuticamente activo puede incluir un agente para el cáncer de ovario, un agente para el cáncer de mama y/o un agente para el cáncer de próstata.

En algunas realizaciones, un agente farmacéuticamente activo puede incluir un agente para la reducción del colesterol.

En algunas realizaciones, un agente farmacéuticamente activo puede incluir un agente inhibidor de lipasa.

En algunas realizaciones, un agente farmacéuticamente activo puede incluir un agente secuestrante de ácidos biliares.

En algunas realizaciones, un agente farmacéuticamente activo puede incluir un agente para el citomegalovirus.

En algunas realizaciones, un agente farmacéuticamente activo puede incluir un agente para la enfermedad periodontal.

En algunas realizaciones, un agente farmacéuticamente activo puede incluir agentes que sean eficaces en el tratamiento, inhibición y/o alivio de VIH/SIDA, VIH1, VIH2, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, virus de la diarrea viral bovina, virus de la gripe, virus de la gripe humana B, Rinovirus, virus Parainfluenza humana, Virus respiratorio sincitial (RSV), virus de la varicela zoster (VSV), HSV-2 (herpes genital), herpes labial, citomegalovirus humano (CMV), virus de Epstein Bar (EBV), virus del papiloma humano (HPV), adenovirus, virus del herpes simplex tipo 1, virus del herpes simplex tipo 2, virus del sarampión, vaginosis bacteriana (BV), neumonía, virus del Dengue y virus de la estomatitis vesicular (VSV).

En algunas realizaciones, un agente farmacéuticamente activo puede incluir un agente tópico, un agente dermatológico y/o un agente antifúngico.

En algunas realizaciones, un agente dermatológico farmacéuticamente activo puede ser activo para Staphylococcus aureus resistentes a la metacilina (MRSA), Staphylococcus aureus resistentes a oxacilina (ORSA), rosácea, acné y/o onicomiosis.

En algunas realizaciones, un agente farmacéuticamente activo puede incluir agentes antiinflamatorios. Agentes antiinflamatorios pueden incluir fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Los AINE pueden incluir aspirina,

diclofenaco, indometacina, sulindaco, ketoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, naproxeno, piroxicam, tenoxicam, tolmetina, ketorolaco, oxaprosina, ácido mefenámico, fenoprofeno, nambumetona (relafeno), acetaminofeno (Tylenol™), y mezclas de los mismos. Agentes antiinflamatorios pueden incluir inhibidores de COX-2. Inhibidores de COX-2 pueden incluir nimesulida, NS-398, flosulid, L-745337, celecoxib, rofecoxib, SC-57666, DuP-697, parecoxib
 5 sódico, JTE-522, valdecoxib, SC-58125, etoricoxib, RS-57067, L-748780, L-761066, APHS, etodolaco, meloxicam, S-2474, y mezclas de los mismos. Agentes antiinflamatorios pueden incluir glucocorticoides. Glucocorticoides pueden incluir hidrocortisona, cortisona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, meprednisona, triamcinolona, parametasona, fluprednisolona, betametasona, dexametasona, fludrocortisona, desoxicorticosterona, y mezclas de los mismos; y mezclas de los mismos.

10 En algunas realizaciones, un agente farmacéuticamente activo puede incluir agentes antimicrobianos y/o un agente antibacteriano.

En algunas realizaciones, un agente farmacéuticamente activo puede incluir agentes antivíricos y/o un agente anticonceptivo. Los estudios muestran que existe una demanda sustancial en América del Norte y en Europa de dicho producto con un mercado estimado de mil millones de dólares para productos para la prevención de STI en el
 15 mundo desarrollado.

En algunas realizaciones, los compuestos policíclicos con puente y/o sales (por ejemplo, catiónicas) de los mismos pueden absorber lípidos y eliminar los mismos del cuerpo, por ejemplo, reduciendo de forma eficaz el colesterol o disminuyendo la absorción de grasas por el cuerpo (por ejemplo, una sal gluconato de un compuesto policíclico con puente). En algunas realizaciones, los compuestos policíclicos con puente pueden incluir compuestos asociados con
 20 el compuesto policíclico con puente que también absorbe lípidos y los elimina del cuerpo (reduciendo de forma eficaz el colesterol o disminuyendo la absorción de grasas por el cuerpo).

En algunas realizaciones, los compuestos policíclicos con puente pueden estar asociados con derivados de estatinas (por ejemplo, Lipitor, Orlistat). Las estatinas forman una clase de fármacos hipolipidemiantes usados para reducir los niveles de colesterol en personas con o que tienen riesgo de enfermedad cardiovascular. Se cree que las estatinas reducen el colesterol inhibiendo la enzima HMG-CoA reductasa (la enzima que limita la velocidad de la vía de mevalonato de la síntesis de colesterol). La inhibición de HMG-CoA reductasa en el hígado estimula los
 25 receptores LDL. La estimulación de receptores LDL puede dar lugar a una mayor depuración de lipoproteínas de baja densidad (LDL) del torrente sanguíneo y a una disminución de los niveles de colesterol en sangre. Estatinas pueden incluir Atorvastatina, Cerivastatina, Ezetimibe, Fluvastatina, Lovastatina, Mevastatina, Niacina, Pitavastatina, Pravastatina, Rosuvastatina y Simvastatina. Las estatinas pueden acoplarse con los compuestos policíclicos con puente descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, las estatinas que existen como ácido (por ejemplo, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina) pueden acoplarse directamente con un compuesto policíclico con puente (por ejemplo, con una amina que forma una sal). Algunas estatinas pueden (por ejemplo, estatinas de lactona) convertirse a una forma ácido (como se describe en Deng-Jye Yang and Lucy Sun Hwang, Journal of
 30 chromatography A Volumen 1119, Ediciones 1-2,2006, pág. 277-284) y acoplarse a compuesto policíclicos con puente.

En algunas realizaciones, los compuestos policíclicos con puente pueden asociarse con inhibidores de proteína microsomal de transferencia de triglicéridos (MTP), derivados de estatinas (por ejemplo, Lipitor, Orlistat) o medicación anti-hiperlipidémica (por ejemplo, ezetimibe). En algunas realizaciones, se pueden incorporar inhibidores
 40 de MTP, inhibidores de la síntesis de triacilglicerol (por ejemplo, niacina), estatinas, etc. como contraiones que forman sales de compuestos policíclicos con puente. Esto puede proporcionar un beneficio adicional de un mecanismo de liberación lento para el inhibidor de MTP o estatinas (asociados con los compuestos policíclicos con puente como una sal aniónica tras la protonación (por ejemplo, usando el resto ácido carboxílico del inhibidor de MTP y/o estatina sobre la amina del compuesto policíclico con puente); por ejemplo, niacina, ácido butírico y/o atorvastatina (Lipitor), etc.).

Esto puede ser ventajoso puesto que la forma de liberación inmediata de ácido nicotínico (niacina) es segura para su uso a largo plazo. Sin embargo, por ejemplo, el ácido nicotínico (niacina) inhibidor de la síntesis de triacilglicerol tiene frecuentes efectos secundarios. Los efectos secundarios de la niacina pueden incluir: rubor o rubefacción
 50 repentina de la cara (rubor congestivo), que es más común con las formas de liberación inmediata de ácido nicotínico; prurito; problemas hepáticos (hepatotoxicidad), en especial con la forma de liberación sostenida; nivel de azúcar en sangre elevado (hiperglucemia); y demasiado ácido úrico en sangre (hiperuricemia), el exceso de ácido úrico en la sangre puede conducir a gota, problemas gastrointestinales (por ejemplo (estómago revuelto, gases, náuseas, vómitos y diarrea), mareos, sensación de mareo o ritmo cardíaco acelerado o ralentizado.

Otras descripciones de inhibidores de MTP para reducir el colesterol, que se pueden usar en combinación con los compuestos policíclicos con puente descritos en el presente documento, se incluyen en la patente de Estados Unidos número 6.562.329 de Hadvary et al. Descripciones de MTP y sus mecanismos en el ensamblaje de lipoproteínas se pueden encontrar en Marcil, V. et al. J. Nutr. 2003, 133: 2180-2183.

En algunas realizaciones, los compuestos policíclicos con puente pueden eliminar sustancias tóxicas del cuerpo (es decir, metales y otras toxinas) en virtud de la estructura de amina que encapsula las toxinas. Los criptandos

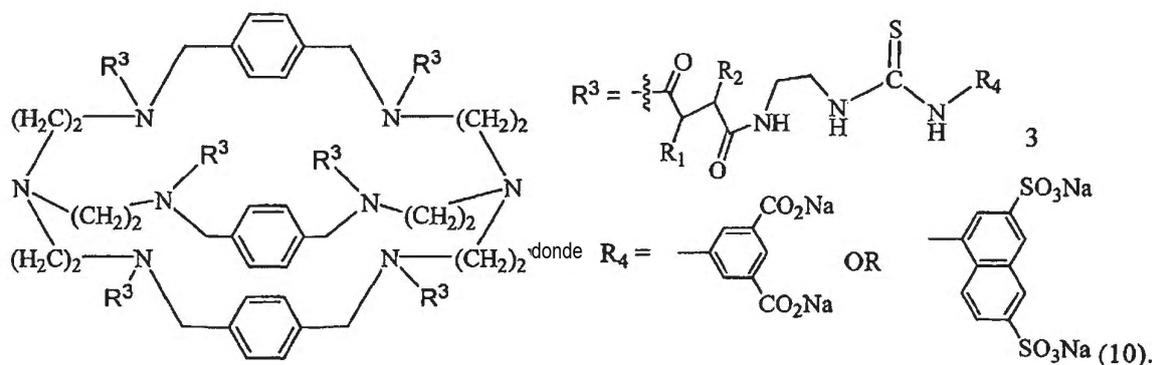
funcionalizados con amina son bien conocidos para la unión y/o eliminación de metales de residuos tóxicos así como la unión de metales y/o átomos para imagen de RM. Por ejemplo, el envenenamiento por plomo (y otros metales tóxicos) es un problema habitual para niños, adultos, especies de mamíferos y aves.

5 En algunas realizaciones, los compuestos policíclicos con puente pueden incluir butirato como un contraión para los compuestos policíclicos con puente. El butirato puede actuar inhibiendo el mecanismo de agregación de lípidos a MTP y reducir el colesterol. El compuesto policíclico con puente puede actuar absorbiendo y eliminando lípidos (LDL) del cuerpo. Descripciones de la reducción de colesterol usando, por ejemplo, butirato, se pueden encontrar en Hussain, M. M. et.al. Journal of Lipid Research, 2003, vol 44, 22-32.

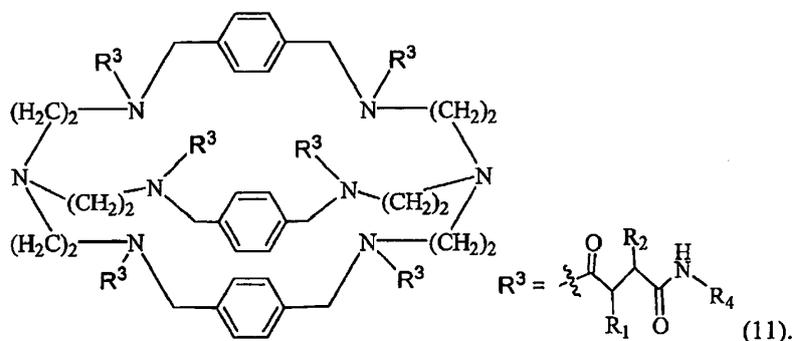
10 En algunas realizaciones, los compuestos policíclicos con puente se pueden combinar con inhibidores de MTP (por ejemplo, ácido butírico). Los inhibidores de MTP pueden actuar reduciendo el colesterol como se ha descrito antes. Sin embargo, los inhibidores de MTP se pueden usar en combinación con los compuestos policíclicos con puente para regular la absorción de grasa intestinal. Las lipasas gastrointestinales son responsables de la descomposición de la grasa ingerida (lipasa gástrica, carboxiléster lipasa, lipasa pancreática). Como consecuencia de esto, puede excretarse la grasa o absorbida. La lipasa pancreática es una de las enzimas para la hidrólisis de los triglicéridos alimentarios. Los triglicéridos que han escapado a la hidrólisis pueden no ser absorbidos en el intestino. In vitro, la MTP cataliza el transporte de moléculas de lípidos entre las membranas de fosfolípidos. Esta desempeña una función similar in vivo, y, por ello, desempeña una función en el metabolismo de los lípidos. La distribución subcelular (luz de la fracción microsomal) y tisular (hígado e intestino) de MTP ha llevado a especular que esta desempeña una función en el ensamblaje de lipoproteínas del plasma, ya que estos son los sitios de ensamblaje de lipoproteínas. La capacidad de MTP para catalizar el transporte de triglicéridos (TG) entre membranas es consistente con esta hipótesis, y sugiere que MTP puede catalizar el transporte de TG desde su lugar de síntesis en la membrana del retículo endoplásmico (ER) hasta las partículas de lipoproteínas activas en la luz del ER. Estudios farmacológicos con pacientes humanos han demostrado una potente inhibición de la absorción de grasas. La reducción del peso corporal se ha conseguido usando inhibidores de lipasa. Sin embargo, en un subgrupo de los
15 20 25 30 pacientes, se observan efectos gastrointestinales desagradables tales como secreciones grasas, heces grasas/oleosas, urgencia fecal, mayor defecación e incontinencia fecal. Por consiguiente, existe una necesidad en la técnica de composiciones inhibitoras de lipasa que minimicen o supriman los efectos secundarios causados por inhibidores de lipasas digestivas. Combinar inhibidores de MTP con compuestos policíclicos con puente puede ralentizar la absorción (por ejemplo, ralentizando la liberación de inhibidores de MTP en un cuerpo) de los inhibidores que reducen alguno de los efectos secundarios desagradables. Los inhibidores de MTP y sus efectos secundarios se describen con más detalle en las patentes de Estados Unidos números 6.756.364 de Barbier et al. y 5.990.110 de Firestone.

35 En algunas realizaciones, los compuestos policíclicos con puente se pueden emplear como fijador de fosfato para inhibir y/o aliviar enfermedad renal (por ejemplo, enfermedad del riñón). Los compuestos policíclicos con puente (y en especial, sus sales) se pueden usar como un fijador de fosfato. Los compuestos policíclicos con puente se pueden combinar con ácidos poliméricos para formar sales. Estas sales resultantes pueden actuar absorbiendo agua y/o fijando sales que típicamente necesitan pacientes con enfermedad renal para la diálisis. Los ácidos poliméricos pueden incluir ácidos de polietilenglicol (por ejemplo, ácido acético metoxipolietilenglicol 5.000, ácido propiónico metoxipolietilenglicol 5.000) para absorber agua cuando esta pasa por el cuerpo. Polímeros capaces de
40 45 absorber agua pueden actuar aliviando una enfermedad renal y enfermedades relacionadas descritas en el presente documento. Los compuestos hidrófilos conocidos por un experto en la técnica pueden acoplarse a y/o asociarse con compuestos policíclicos con puente polimerizados. Otras descripciones de enfermedad renal y enfermedad relacionada, así como polímeros que se unen a fosfato que se pueden usar en combinación con compuestos policíclicos con puente se incluyen en las patentes de Estados Unidos números 5.496.545; 5.667.775; y 6.858.203 de Holmes-Farley et al. Otras descripciones de enfermedad renal y enfermedad relacionada, así como polímeros absorbentes de agua in vivo para alivio de pacientes con hiperhidratación se incluyen en las patente de Estados Unidos número 6.908.609 de Simon et al.

En algunas realizaciones, un ejemplo de un compuesto 104b puede incluir el compuesto 10 que tiene una estructura general

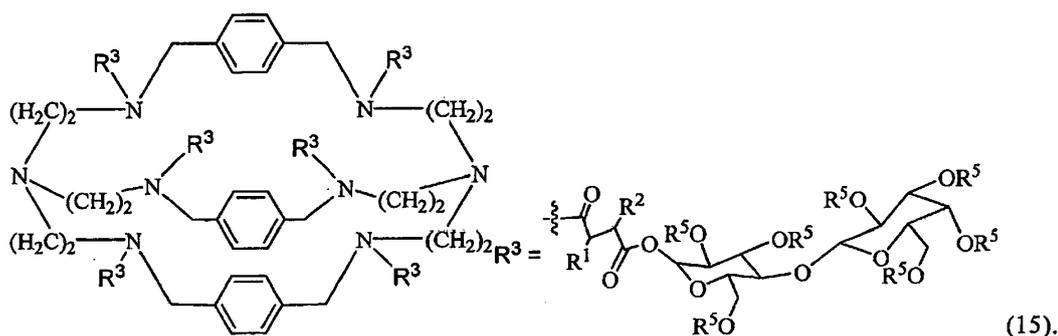


5 En algunas realizaciones, un ejemplo de un compuesto 104b puede incluir el compuesto 11 que tiene una estructura general



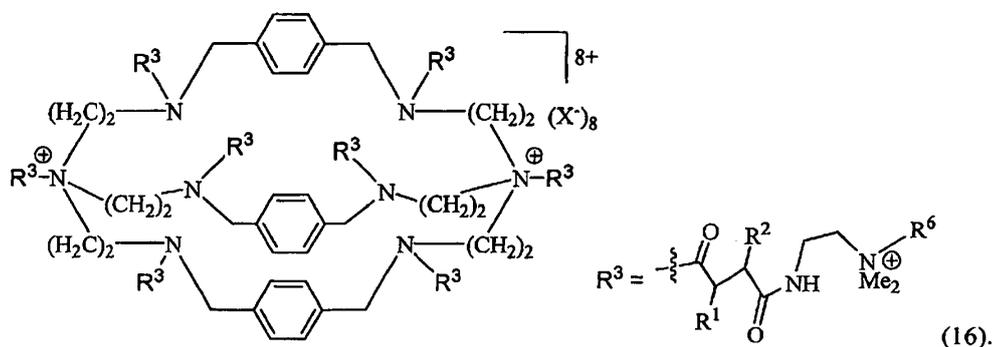
R^4 puede ser un número cualquiera de agentes farmacéuticamente activos, sin embargo, los agentes representados en los compuestos 10 y 11 son de naturaleza antivirica.

10 En algunas realizaciones, un ejemplo de un compuesto 104b puede incluir el compuesto 15 que tiene una estructura general



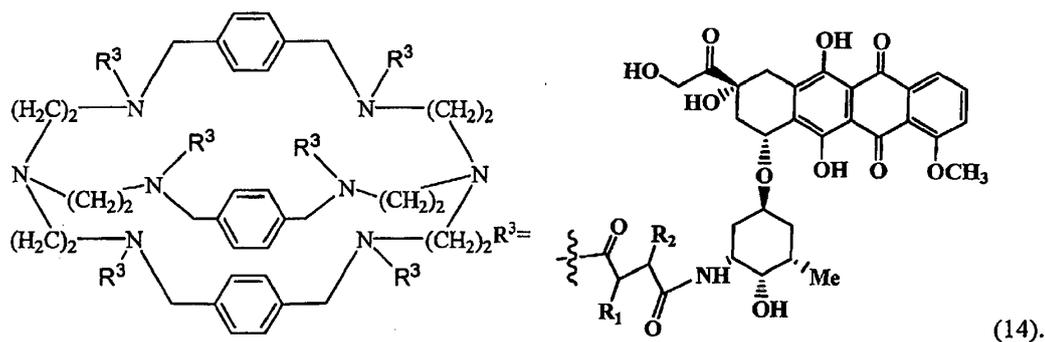
Los agentes (es decir, Lactosa Imidato Acilada) representados en el compuesto 15 son de naturaleza antiinflamatoria.

En algunas realizaciones, un ejemplo de un compuesto 104b puede incluir el compuesto 16 que tiene una estructura general



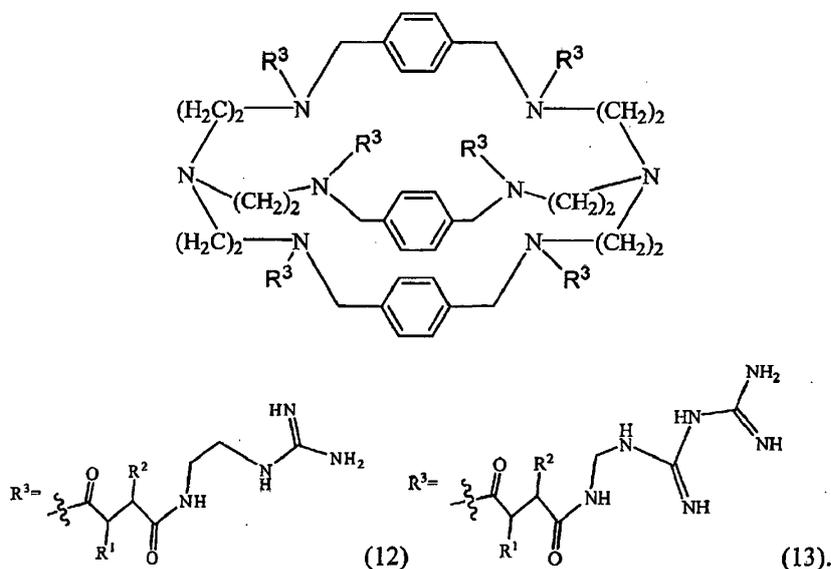
5 Los agentes (sales de amonio cuaternario) representados en el compuesto 16 son de naturaleza antimicrobiana. En algunas realizaciones, se pueden usar antimicrobianos (por ejemplo, compuesto 16) en composiciones y usos dentales. Usos y diversas composiciones para antimicrobianos se explican con más detalle en la solicitud de patente de Estados Unidos número de serie 11/638.327 presentada el 12 de diciembre de 2006, y titulada "METHODS AND SYSTEMS FOR PREPARING ANTIMICROBIAL FILMS AND COATINGS" ("Procedimientos y sistemas de preparación de películas y revestimientos antimicrobianos").

10 En algunas realizaciones, un ejemplo de un compuesto 104b puede incluir el compuesto 14 que tiene una estructura general



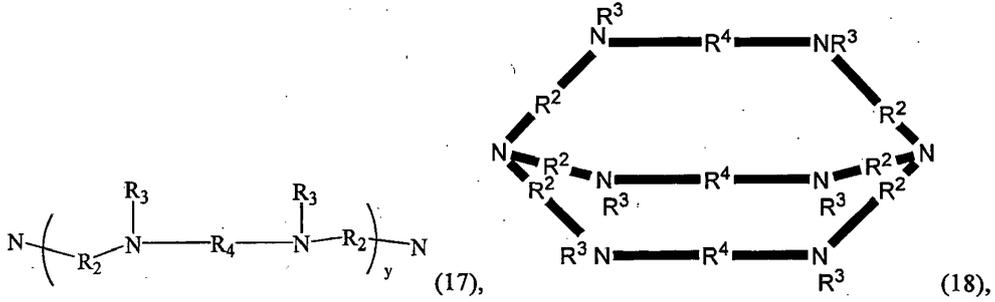
Los agentes (un derivado de hidrocloreuro de doxorubicina) representados en el compuesto 14 son de naturaleza antineoplásica.

15 En algunas realizaciones, un ejemplo de un compuesto 104b puede incluir compuestos 12 y 13 que tienen una estructura

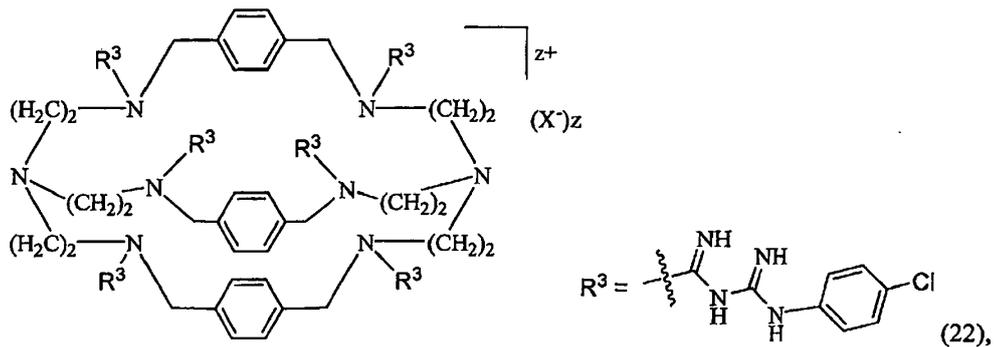
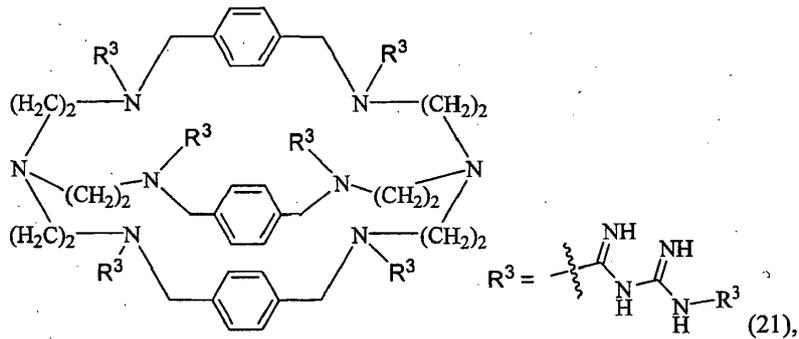
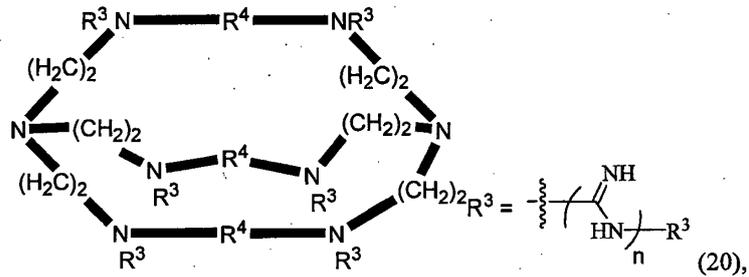
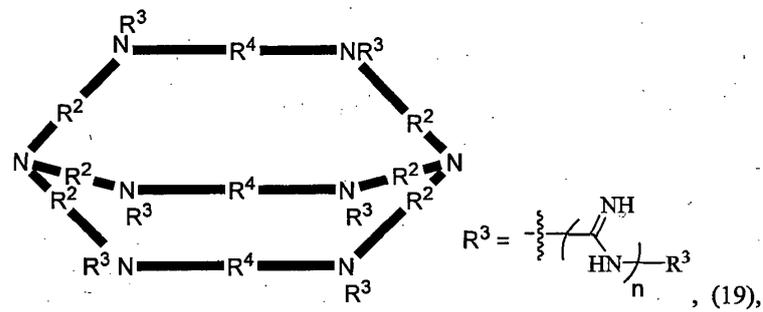


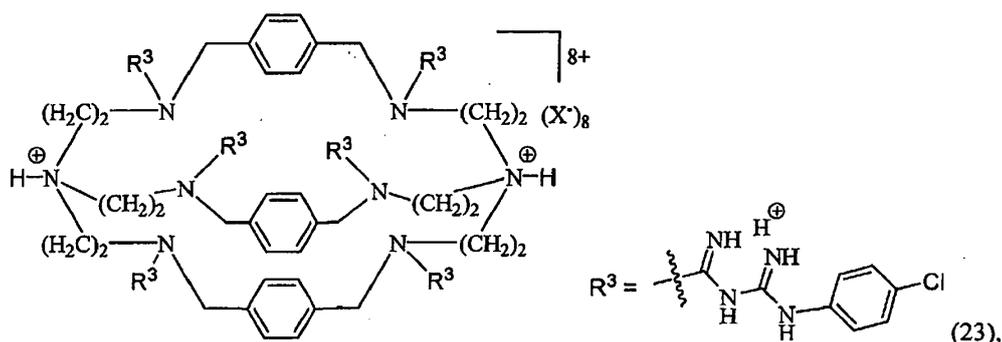
Los agentes representados en los compuestos 12 y 13 son de naturaleza antineoplásica y antivírica.

En algunas realizaciones, un ejemplo de un compuesto 104b puede incluir compuestos 17 y 24 que tienen una estructura

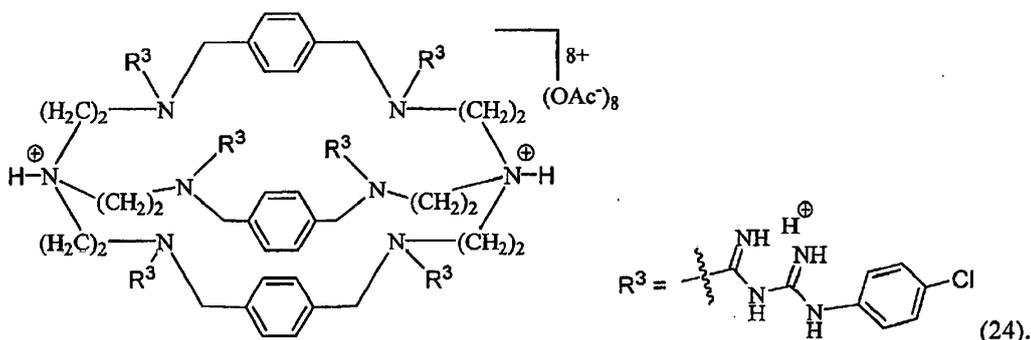


5

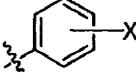


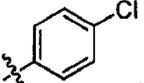


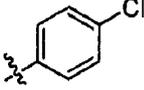
y/o



5 R_3 puede incluir cualquier sustituyente que se describe en el presente documento en relación a compuestos policíclicos con puente similares. R_3 puede incluir arilo, arilo sustituido, alquilo, alquilo sustituido y/o grupos que

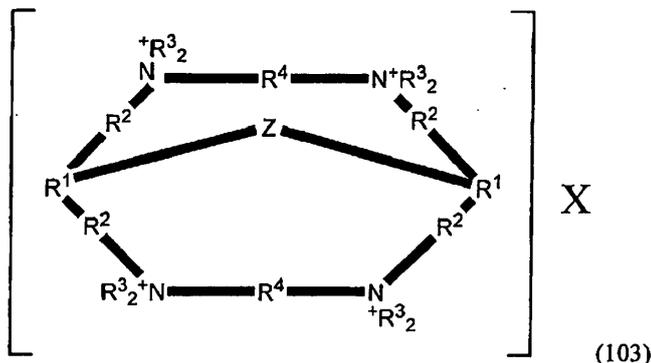
contienen heteroátomo. En algunas realizaciones, R_3 puede incluir . X puede incluir, por ejemplo, un halógeno (por ejemplo, Cl). X puede incluir arilo, arilo sustituido, alquilo y/o alquilo sustituido. En algunas

realizaciones, R_3 puede incluir . En algunas realizaciones, R_3 puede incluir un resto guanidina y/o un resto guanidina sustituida. En algunas realizaciones, R_3 puede incluir un grupo arilo halogenado (por ejemplo,

10 ). n puede variar de 1-10, 2-8, 2-4, 3-6, 2-3, o 1-3. En alguna realización, n puede ser 2. En algunas realizaciones, z puede representar una carga en el compuesto químico y un número apropiado de contraiones. z puede variar de 1-16, 2-14, 6-14, o 8-14. En algunas realizaciones, y puede representar un número de puentes que acoplan los nitrógenos del compuesto químico. y puede variar de 3-8, 3-5, o 3-4.

15 En algunas realizaciones, compuestos tales como 104b (por ejemplo, 10-24) pueden incluir sales de los compuestos. Las sales pueden incluir contraiones orgánicos y/o inorgánicos. Los contraiones pueden incluir cualquiera de los ejemplos descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, una sal de 104b (por ejemplo, 10-24) puede incluir un contraión acetato. Una sal de 104b (por ejemplo, 10-24) puede incluir una carga de 1-20, 1-14, 4-14, 6-14, 4-10, o 4-8.

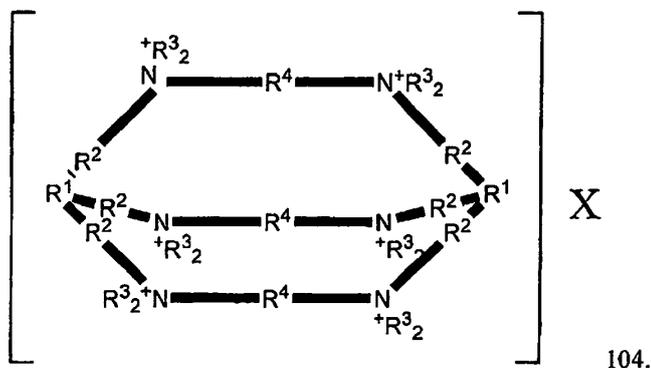
En algunas realizaciones, un compuesto 103 puede tener una estructura general



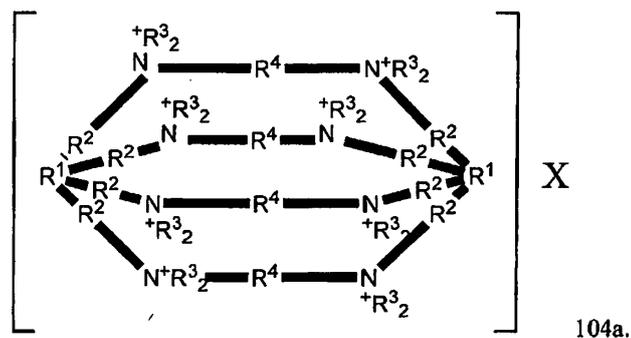
5 En algunas realizaciones, R¹ puede ser, de forma independiente, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, N, N⁺R³, heterociclo, o heterociclo sustituido. R² puede ser, de forma independiente, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, enlace covalente o alqueno. R³ puede ser, de forma independiente, un agente farmacéuticamente activo, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, alqueno, éter, PEG o PEI. R⁴ puede ser, de forma independiente, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, N⁺R³, heterociclo, heterociclo sustituido, alquil éter, PEG, PEI, éter, contiene boro o alqueno. R⁴ puede incluir, de forma independiente, amida, alcohol, éster, sulfonamida o sulfanilamida. R⁴ puede ser, de forma independiente, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, éter, amida, alcohol, éster, sulfonamida, sulfanilamida o alqueno. X puede ser uno o más contraiones. Z puede incluir al menos un puente.

10 En algunas realizaciones, al menos uno de los puentes puede ser - R² - N⁺R³ - R⁴ - N⁺R³ - R²-. Cada puente puede acoplar independientemente R¹ a R¹. En algunas realizaciones, al menos uno de los puentes puede ser - R² - NR³ - R⁴ - N⁺R³ - R²-. Cada puente puede acoplar independientemente R¹ a R¹. En algunas realizaciones, al menos uno de los puentes puede ser - R² - NR³ - R⁴ - NR³ - R²-. Cada puente puede acoplar independientemente R¹ a R¹. En algunas realizaciones, al menos uno de los puentes puede ser - R² - N = R⁴ = N - R²-. Cada puente puede acoplar independientemente R¹ a R¹.

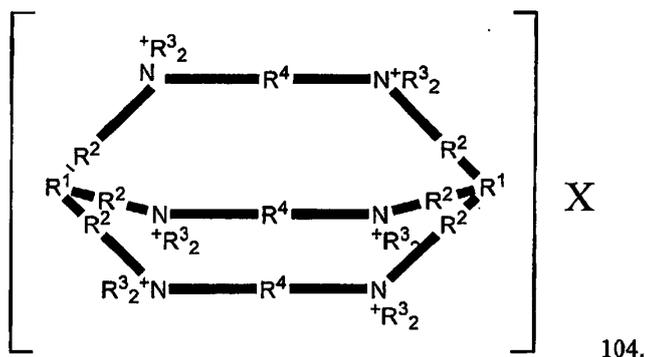
Por ejemplo, cuando Z es 1, el compuesto 103 puede ser un compuesto 104 con una estructura general



20 Cuando, por ejemplo, Z es 2, un compuesto 103 puede ser un compuesto 104a con una estructura general



En algunas realizaciones, un compuesto 104 puede tener una estructura general

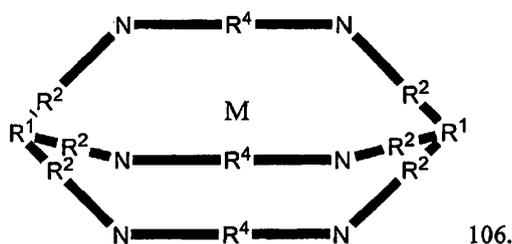


5 En algunas realizaciones, R^1 puede ser alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, N, N^+R^3 , heterociclo, o heterociclo sustituido. R^2 puede ser alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, N^+R^3 , heterociclo, heterociclo sustituido, enlace covalente o alqueno. R^3 puede ser alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, alquil éter, PEG, PEI o alqueno. R^4 puede ser alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, N^+R^3 , heterociclo, heterociclo sustituido, alquil éter, PEG, PEI, éter o alqueno. R^4 puede incluir amida, alcohol, éster, sulfonamida o sulfanilamida. X puede ser uno o más contraiones.

10 En algunas realizaciones, los contraiones pueden incluir uno o más halógenos (por ejemplo, Br, Cl, I, etc.). Una realización específica de un contraión halógeno puede incluir yodo que ha demostrado ser un contraión eficaz para compuestos antimicrobianos. Como se ha comentado en el presente documento, los contraiones pueden afectar a las propiedades del compuesto químico y la consiguiente composición. Los contraiones a base de boro pueden aumentar determinadas propiedades antimicrobianas (por ejemplo, BF_4^-).

15 En algunas realizaciones, se pueden añadir sales de contraiones específicos a una composición farmacéutica para aumentar la eficacia de la composición. Por ejemplo, cualquiera de los contraiones descritos en el presente documento para su uso en la preparación del compuesto policíclico con puente (por ejemplo, contraiones que aumentan la eficacia del agente farmacéuticamente activo del compuesto) se pueden añadir posteriormente a la composición (por ejemplo, como una sal como tetrafluoroborato de sodio o de potasio). En algunas realizaciones, se puede usar una combinación de dos estrategias, permitiendo además la inclusión de dos o más contraiones o sales diferentes en la formulación final de la composición. Cada uno de los contraiones y/o sales puede aumentar la eficacia de la composición de una forma diferente. Otros ejemplos de contraiones (que se pueden añadir como una sal apropiada posteriormente en un intercambio iónico o una sal deseada se pueden usar durante la síntesis del compuesto policíclico con puente) pueden incluir un anión, un polímero, un monómero, un halógeno, un yodo, un bromo, un cloro, un triflato, un tosilato, un boro, un borato, tetrafluoroborato, un grupo que contiene nitrógeno, un nitrato, un halógeno, un hexafluorofosfato, un acetato o un NTf_2 (donde Tf es bis(trifluorometanosulfonil)imida).

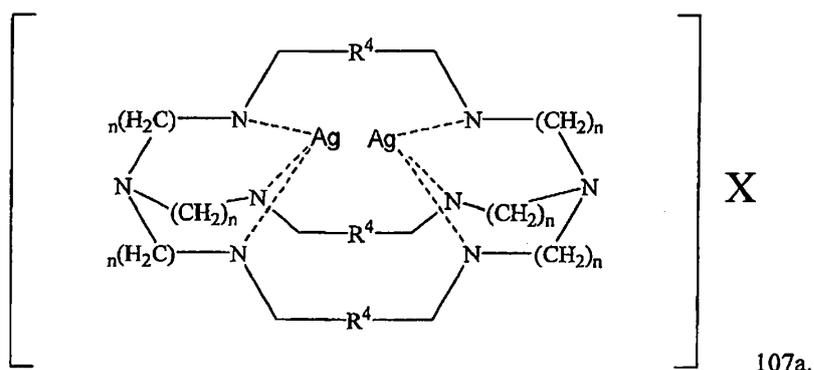
En algunas realizaciones, un compuesto puede incluir una o más moléculas invitado acopladas al compuesto tal como el compuesto 106 que tiene una estructura general



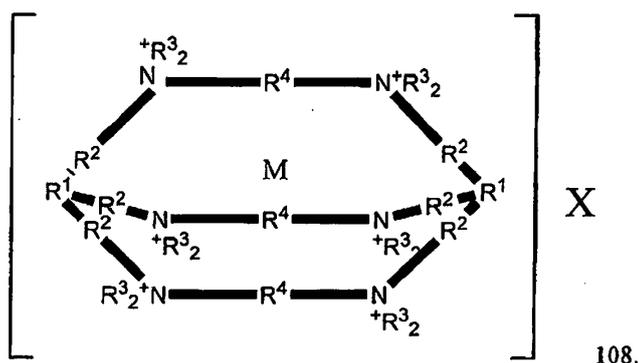
30 En algunas realizaciones, R^1 puede ser alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, N, $ISTR^3$, heterociclo o heterociclo sustituido. R^2 puede ser alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, N^+R^3 , heterociclo, heterociclo sustituido, enlace covalente o alqueno. R^3 puede ser alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, alquil éter, PEG, PEI o alqueno. R^4 puede ser alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, N^+R^3 , heterociclo, heterociclo sustituido, alquil éter, PEG, PEI, éter o alqueno. M puede incluir una o más moléculas invitado asociadas con una o más porciones del compuesto 107 (por ejemplo, aminas). M puede ser uno o más metales. M puede incluir plata, cinc, cobre, oro, calcio, níquel, cobalto, bario, estroncio, plomo, lantano, hierro, manganeso, cadmio, magnesio, itrio, lantano, cesio, praseodimio, neodimio, europio, gadolinio, terbio, disprosio, holmio, erbio, tulio, iterbio o metales alcalinotérreos o cesio. En algunas realizaciones, M puede incluir sales de cationes orgánicos como plantillas (por ejemplo, trimetil amonio, etc.). M puede incluir elementos activados ligeros tal que se incrementa una propiedad antivirica o antineoplásica de M. X puede ser uno o más contraiones.

En algunas realizaciones, M puede ser una o más moléculas invitado. X puede ser uno o más contraiones. M (por ejemplo, contraion Ag⁺) puede unirse de este modo manteniendo M cerca (por ejemplo, se han descrito iones F⁻ y se han verificado por estructura de monocristal de rayos X que se unen en cavitandos de sal de amonio). Un anión puede unirse a un amonio proporcionando así una asociación próxima del contraion catiónico. En algunas realizaciones, M puede coordinarse con enlaces pi a R₄ (por ejemplo, arilo) o una unión heterociclo (por ejemplo, piridilo R₄ nitrógeno a Ag⁺ o un fenol -OH o O⁻ que se une a Ag⁺).

En algunas realizaciones, M puede ser dos metales plata asociados con el compuesto 107 formando un compuesto 107 que tiene la estructura general



En algunas realizaciones, un compuesto puede incluir una o más moléculas invitado acopladas al compuesto tal como el compuesto 108 que tiene una estructura general



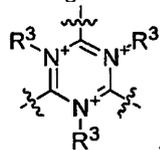
En algunas realizaciones, R¹ puede ser alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, NR³, heterociclo o heterociclo sustituido. R² puede ser alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, N⁺R³, heterociclo, heterociclo sustituido, enlace covalente o alqueno. R³ puede ser alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, alquil éter, PEG, PEI o alqueno. R⁴ puede ser alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, N⁺R³, heterociclo, heterociclo sustituido, alquil éter, PEG, PEI, éter o alqueno. M puede ser uno o más metales. M puede incluir plata, cinc, cobre, oro, calcio, níquel, cobalto, bario, estroncio, plomo, lantano, hierro, manganeso, cadmio, magnesio, itrio, lantano, cesio, praseodimio, neodimio, europio, gadolinio, terbio, disprosio, holmio, erbio, tulio, iterbio o metales alcalinotérreos o cesio. En algunas realizaciones, M puede incluir sales de cationes orgánicos como plantillas (por ejemplo, trimetil amonio, etc.). M puede incluir elementos activados ligeros tal que se incrementa una propiedad antivirica y/o antineoplásica de M. X puede ser uno o más contraiones.

Se apreciará que cualquiera de los compuestos representados en el presente documento puede o no tener uno o más metales acoplados a la estructura. Por ejemplo, una estructura representada con un metal asociado con el compuesto también incluye un compuesto sin un metal asociado con el compuesto. Una estructura representada sin un metal asociado con el compuesto también incluye un compuesto con un metal asociado con el compuesto. Aunque en muchos casos los metales representados en el presente documento se muestran localizados en un espacio definido por compuestos descritos en el presente documento, esto no se considerará limitante, los metales pueden estar acoplados a (por ejemplo, complejados con) un compuesto a lo largo de una superficie externa del compuesto.

Los metales pueden incluir cualquier elemento de la tabla periódica designados como metales, conocidos por los expertos en la técnica. En algunas realizaciones, metales pueden incluir cualquier metal catiónico conocido por un experto en la técnica (por ejemplo, Zn, Cu, Au, Ag, Cs, Mn, Mg, Ca, Ni, Co, etc.). En algunas realizaciones, los metales pueden incluir metales que tengan propiedades antiviricas y/o antineoplásicas y/o propiedades antiinflamatorias (por ejemplo, Ag, Zn, etc.). En algunas realizaciones, los metales pueden actuar acoplado uno o más átomos o moléculas en un compuesto (por ejemplo, compuesto 108) y/o a la superficie del compuesto. En

algunas realizaciones, uno o más metales acoplados a un compuesto pueden incluir uno o más compuestos inorgánicos/organometálicos. Un compuesto (por ejemplo, un compuesto policíclico con puente) puede incluir dos o más metales diferentes acoplados (por ejemplo, asociados de algún modo) al compuesto. En algunas realizaciones, un metal puede estar acoplado a una molécula policíclica con puente.

- 5 En algunas realizaciones, R^1 puede ser N^+ (alquilo 1-22C), N^+ (alquilo 1-12C), N^+ -(alquilo 1-6C), N^+ (alquilo 6C), N^+R^3 ,



, ciclam, aza corona éter, ciclam sustituido en N con tris-etilamina o

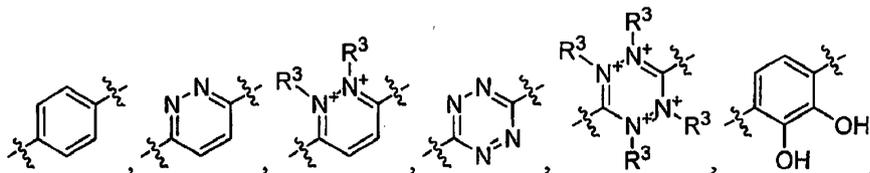


En algunas realizaciones, R^2 puede ser alquilo 1-2C, alquilo 1-6C, alquilo 2-4C, CH_2 , o un enlace (por ejemplo, covalente, iónico) entre R^1 y un N de, por ejemplo, el compuesto 108.

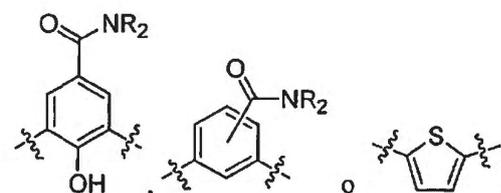
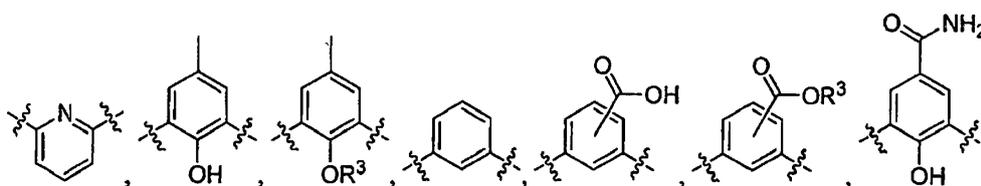
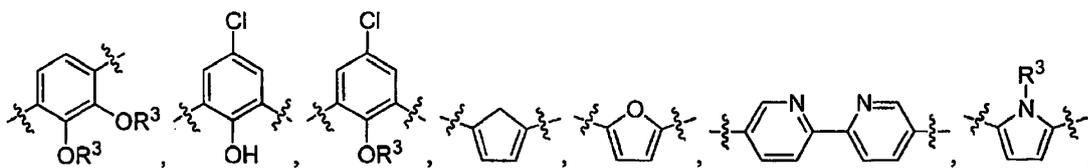
- 10 En algunas realizaciones, R^3 puede ser hidrófobo o hidrófilo. R^3 puede ser alquilo 1-3C, alquilo 4-5C, alquilo 6-10C, alquilo 7-9C, alquilo 10-22C, alquilo 15-22C, alquil éter 6-10C, alquil éter 7-9C, metilo, PEI (polietilenimina) o PEG (polietilenglicol). R^3 puede ser alquilo 6C. R^3 puede ser un polímero. R^3 puede ser un polímero de oxazolina.

En algunas realizaciones, R^4 puede incluir alquilo o alquilo sustituido.

En algunas realizaciones, R^4 puede ser un arilo, arilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido. R^4 puede ser



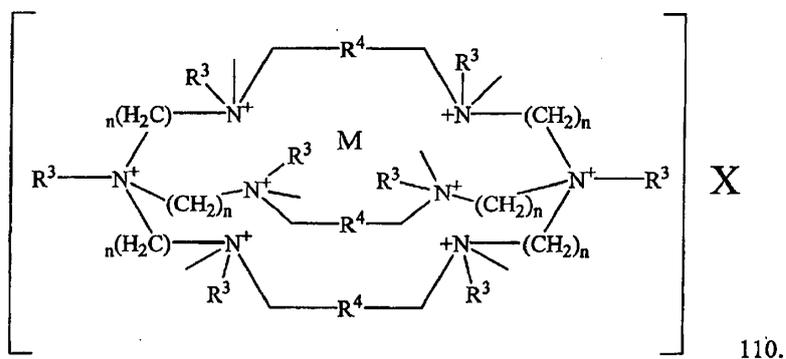
15



- 20 Formar una o más porciones de un compuesto de uno o más anillos aromáticos puede proporcionar ventajas. Las ventajas pueden incluir proporcionar rigidez al compuesto mejorando la estabilidad del compuesto. Los anillos aromáticos pueden facilitar el autoensamblaje de las partes constituyentes del compuesto. Otras ventajas pueden incluir apilamiento pi de compuestos unos respecto a otros o de "invitados" dispuestos en el compuesto. Un arilo o heterociclo sustituido puede incluir restos (por ejemplo, N) que se unen a otros elementos (por ejemplo, metales tales como plata) o moléculas. R^4 puede incluir sustituyentes (por ejemplo, R^3) que afectan a propiedades de un compuesto en su conjunto (por ejemplo, carácter hidrófobo, hidrófilo, autolimpieza, propiedades antimicrobianas, de acoplamiento cruzado).

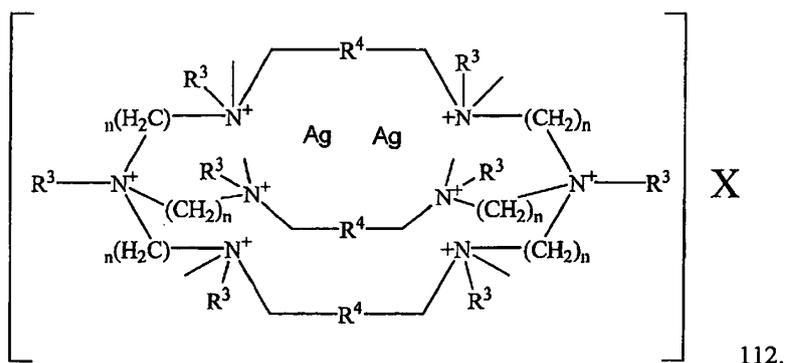
25

En algunas realizaciones, un compuesto 108 puede incluir una realización tal como un compuesto 110 que tiene una estructura general



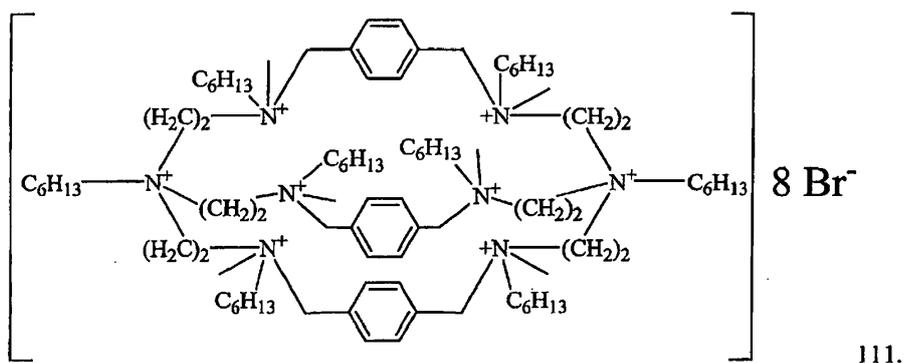
- 5 En algunas realizaciones, R³ puede ser alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, alquil éter, PEG, PEI o alqueno. R⁴ puede ser alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, N⁺R³, heterociclo, heterociclo sustituido, alquil éter, PEG, PEI, éter o alqueno. M puede incluir un o más moléculas "invitado" (por ejemplo, uno o más metales). X puede ser uno o más contraiones.

En algunas realizaciones, M puede ser dos metales plata asociados con el compuesto 110 formando un compuesto 112 que tiene la estructura general

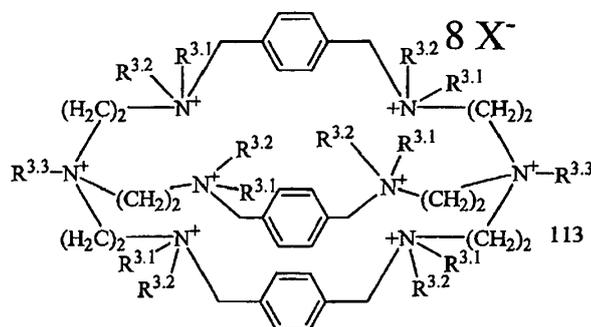


- 10 En algunas realizaciones, R³ puede ser alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, alquil éter, PEG, PEI o alqueno. R⁴ puede ser alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, N⁺R³, heterociclo, heterociclo sustituido, alquil éter, PEG, PEI, éter o alqueno. M puede ser una o más moléculas invitado. X puede ser uno o más contraiones. M (por ejemplo, contraion Ag⁺) puede unirse de este modo manteniendo M cerca (por ejemplo, se han descrito iones F⁻ y se han verificado por estructura de monocristal de rayos X que se unen en moléculas policíclicas con puente de sal de amonio). Un anión se puede unir a un amonio proporcionando así una asociación próxima del contraion catiónico. En algunas realizaciones, M puede coordinarse con enlaces pi a R⁴ (por ejemplo, arilo) o una unión heterociclo (por ejemplo, piridilo R⁴ nitrógeno a Ag⁺ o un fenol -OH o O- que se une a Ag⁺).

- 20 En algunas realizaciones, un compuesto 104 puede incluir una realización tal como un compuesto 111 que tiene una estructura general



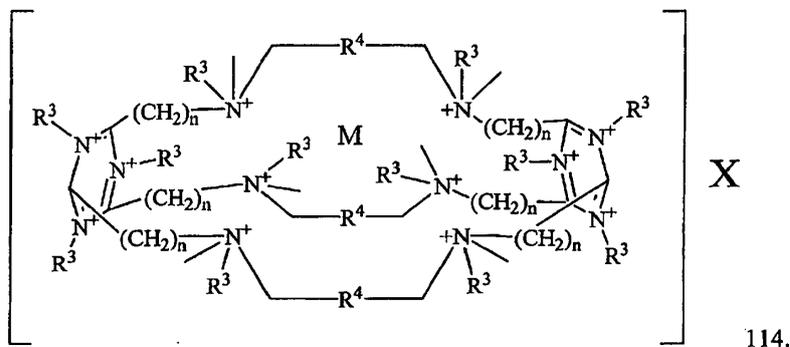
En algunas realizaciones, un compuesto 104 puede incluir cualquier número de combinación de realizaciones tales como el compuesto 113 que tiene una estructura general



en la que:

- 5 113a es R^{3.1} = C₆H₁₃, R^{3.2} = CH₃ y R^{3.3} = R^{3.1} o R^{3.2}
- 113b es R^{3.1} = C₈H₁₇, R^{3.2} = CH₃ y R^{3.3} = R^{3.1} o R^{3.2}
- 113c es R^{3.1} = C₁₀H₂₁, R^{3.2} = CH₃ y R^{3.3} = R^{3.1} o R^{3.2}
- 113d es R^{3.1} = C₁₂H₂₅, R^{3.2} = CH₃ y R^{3.3} = R^{3.1} o R^{3.2}
- 113e es R^{3.1} = C₆H₁₃, R^{3.2} = CH₂Ph y R^{3.3} = R^{3.1} o R^{3.2}
- 10 113f es R^{3.1} = C₁₂H₂₅, R^{3.2} = CH₂Ph y R^{3.3} = R^{3.1} o R^{3.2}
- 113h es R^{3.1} = C₄H₉, R^{3.2} = CH₃ y R^{3.3} = R^{3.1} o R^{3.2}

En algunas realizaciones, un compuesto 104 puede incluir una realización tal como un compuesto 114 que tiene una estructura general



- 15 En algunas realizaciones, R³ puede ser alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, alquil éter, PEG, PEI o alqueno. R⁴ puede ser alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, N⁺R³, heterociclo, heterociclo sustituido, alquil éter, PEG, PEI, éter o alqueno. M puede ser uno o más metales. X puede ser uno o más contraiones.

Los sustituyentes (por ejemplo, R³) pueden configurarse para que realicen una diversidad de funciones. Usando diferentes sustituyentes, pueden personalizarse propiedades de un compuesto tal como los compuestos policíclicos con puente descritos en el presente documento para que cumplan una necesidad industrial particular y/o individual. Por ejemplo, R³ puede ser hidrófobo o hidrófilo dependiendo de la propiedad específica necesaria.

En algunas realizaciones, un sustituyente (por ejemplo, R³) puede ser multifuncional tal que imparta dos o más propiedades a un compuesto formado. Por ejemplo, un sustituyente (por ejemplo, R³) puede actuar para aumentar el carácter hidrófilo de un compuesto, así como actuar como reactivo de acoplamiento cruzado para reticular compuestos entre sí en condiciones apropiadas (por ejemplo, un sustituyente puede incluir uno o más heteroátomos en su estructura, tales como N, O y S).

En algunas realizaciones, sustituyentes tales como R³ pueden actuar para potenciar el carácter hidrófobo y/o lipófilo. Dependiendo de las necesidades de un cliente, se puede aumentar el carácter hidrófobo y/o lipófilo de un compuesto. Ajustar el carácter hidrófobo y/o lipófilo de un compuesto puede ajustar consecuentemente la solubilidad del compuesto en un disolvente y/o matriz particular. Aumentar el carácter hidrófobo y/o lipófilo de un sustituyente

(por ejemplo, R³) acoplado a una sal de amonio puede aumentar la actividad antimicrobiana de un compuesto. En algunas realizaciones, un compuesto puede tener una concentración inhibidora mínima (CIM) menor de 900 µM, menor de 600 µM, o menor de 300 µM. Puede encontrarse una exposición de la relación entre la longitud de cadena del sustituyente y la actividad antimicrobiana de sales de amonio cuaternario en Pemak et al., "Synthesis and antimicrobial activities of some piridinium salts with alkoxyethyl hydrophobic group" *Eur. J. Med. Chem.* **36** (2001) 899-907.

La relación entre la longitud de cadena del sustituyente y la actividad antimicrobiana se demuestra en pruebas llevadas a cabo en 113a, 113b, 113d, 113e y 113h detalladas en el presente documento en la sección de Ejemplos. Se sintetizaron una serie de compuestos policíclicos con puente en los que se acoplaron diferentes sustituyentes a los restos amonio cuaternario. Los sustituyentes incluyeron C1, C4, C6, C8, C12 y bencilo en combinaciones de C1 con C4, C6, C8, y C12, así como, combinaciones de bencilo con C6 y C12. Se realizaron pruebas de tiempo de supervivencia y superficie residual de la resistencia antimicrobiana de los compuestos frente a ejemplos de bacterias gram + (por ejemplo, *Staphylococcus aureus*, las más comunes infecciones de heridas quirúrgicas), bacterias gram - (por ejemplo, *Escherichia coli*, las más comunes infecciones intrahospitalarias) y hongos (por ejemplo, *Aspergillus niger*, un moho negro tóxico encontrado en residencias). De las diversas cadenas alquilo combinadas con C1 probadas, el compuesto C6,C1 demostró ser el compuesto antimicrobiano más potente. Cuando los resultados de las pruebas de C6,C1 se compararon con los derivados de bencilo, una vez más, el derivado C1, C6 demostró ser el antimicrobiano más potente en general.

El compuesto 113a C6C1 es único en lo referente a la cadena alquilo relativamente corta frente a antimicrobianos cuaternarios conocidos y alta actividad antimicrobiana. Moléculas antimicrobianas de amonio cuaternario o de piridinio normalmente poseen largas cadenas alquilo. Los antimicrobianos de sales de amonio cuaternario o de piridinio discretos más eficaces (por ejemplo, no cíclicos) tienen una longitud de cadena alquilo de 12 a 18 átomos de carbono como se describe por T. Loftsson et.al. en *J. Med. Chem.* **46**, 2003, 4173-4181.

En general, se conoce en la técnica que los compuestos de amonio cuaternario son agentes biocidas eficaces cuando poseen una cadena alquilo con al menos ocho átomos de carbono (S. Block, 'Disinfection, Sterilization and Preservation', 3ª Ed., Lea and Febiger, Philadelphia, PA, 1983; citado en 'Recent Advances in Antimicrobial Dendrimers', S.L. Cooper et.al. *Adv. Mater.* 2000, 12, n.º 11, 843-846). En un estudio de sales de amonio cuaternario con dendrímeros, los biocidas dendrímeros que tienen cadenas alquilo C₁₀ fueron los más potentes (S.L. Cooper et.al. *Biomacromolecules*, 1 (3), 473-480, 2000).

De forma típica, los polímeros no discretos son algunos de los pocos antimicrobianos que muestran alguna actividad antimicrobiana apreciable con grupos alquilo de < 8 carbonos. Sin embargo, los polímeros no discretos (por ejemplo, polímeros que contienen polietilenoimina amonio cuaternario) demostraron actividad antimicrobiana general más débil en pruebas en superficie de residuo antimicrobiano (A.M. Klibanov et.al. *Biotechnology Letters*, **25**, 2003, 1661-1665).

Además, la vía directa y la eficacia de síntesis hace los compuestos policíclicos con puente (por ejemplo, 113a) más atractivos desde un punto de vista de preparación sobre los procedimientos más laboriosos requeridos para la síntesis de dendrímeros típicos. Tanto los compuestos policíclicos con puente (por ejemplo, 113a) como los dendrímeros tienen la ventaja de ser polivalentes (varios sitios con carga positiva en una molécula para atraer a microbios) proporcionando una mayor actividad frente a las sales de amonio cuaternario discretas tradicionales (S. L. Cooper et. al. patente de Estados Unidos 6.440.405). Sin embargo, la síntesis de dendrímeros requiere grandes volúmenes de disolventes/reactivos con respecto al producto obtenido y períodos prolongados de tiempo (días) para sintetizarlos como se describe por S.L. Cooper et. al. en la patente de Estados Unidos 6.440.405.

En algunas realizaciones, sustituyentes tales como R³ pueden actuar para potenciar el carácter hidrófilo y/o lipófilo. Dependiendo de las necesidades de un cliente, se puede aumentar el carácter hidrófilo/lipófilo de un compuesto policíclico con puente. Ajustar el carácter hidrófilo/lipófilo de un compuesto puede ajustar consecuentemente la solubilidad del compuesto en un disolvente y/o matriz particular.

En algunas realizaciones, los sustituyentes (por ejemplo, R³) pueden actuar para potenciar las propiedades de autolimpieza, las cuales puede impartir el compuesto a una superficie a la que se quiera acoplar el compuesto. En algunas realizaciones, los sustituyentes pueden potenciar las propiedades antimicrobianas de un compuesto. Las propiedades de autolimpieza y antimicrobianas pueden actuar combinadas una con la otra. Las propiedades de autolimpieza de compuestos descritos en el presente documento se describen con más detalle en la solicitud de patente de Estados Unidos número de serie 11/638.327 presentada el 12 de diciembre de 2006, y titulada "METHODS AND SYSTEMS FOR PREPARING ANTIMICROBIAL FILMS AND COATINGS" ("Procedimientos y sistemas de preparación de películas y revestimientos antimicrobianos").

En algunas realizaciones, los contraiones para un compuesto policíclico con puente pueden seleccionarse para ajustar propiedades particulares de un compuesto o para introducir nuevas propiedades en el compuesto. Ajustar propiedades de un compuesto basándose en la selección de un contraión particular permite la posterior personalización de un compuesto. En algunas realizaciones, los contraiones pueden incluir contraiones que tienen o mejoran propiedades antimicrobianas y/o propiedades antiinflamatorias (por ejemplo, boro, cinc). En alguna

realización, los contraiones pueden ajustar el carácter hidrófilo o hidrófobo del complejo. Los contraiones pueden incluir metales. La investigación ha conseguido que contraiones específicos afecten a la actividad antimicrobiana de compuestos de amonio cuaternario.

5 Los contraiones pueden incluir, aunque sin quedar limitados a los mismos, restos orgánicos, inorgánicos u organometálicos. Ejemplos de contraiones pueden incluir iones inorgánicos (por ejemplo, iones halógeno, tales como flúor, bromo, cloro y yodo), iones orgánicos (por ejemplo, tosilato, prosilato ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico, e iones de ácidos orgánicos tales como ácido succínico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido glicólico, ácido cítrico, ácido tartárico y ácido benzoico) o aniones tipo coordinado (por ejemplo, fluoro sulfato y tetrafluoroborato).

10 En algunas realizaciones, contraiones pueden incluir un grupo orgánico hidrófobo (por ejemplo, aniones lauril sulfato, dodecibenceno sulfonato, dietilhexil sulfosuccinato, derivados ácido carboxílico con colas alifáticas alcanos, alqueno o alquino tales como sales de ácido mirístico, octadecanato, sales de ácido dodecanoico, sales de ácido oleico, sales de ácido palmitoleico, sales de ácido láurico, sales de ácido esteárico, sales de ácido fosfínico, sales de ácido fosfónico, (es decir, tetradecilfosfonato, hexadecilfosfonato) y dodecilsulfonato, dodecilsulfonato).

15 En algunas realizaciones, los compuestos policíclicos con puente pueden estar polimerizados. Polímeros que incorporan compuestos policíclicos con puente pueden tener pesos moleculares suficientemente elevados para inhibir la absorción sistémica cuando, por ejemplo, son ingeridos. El peso molecular mínimo y, por ello, el grado de polimerización de los compuestos policíclicos con puente, requerido para inhibir la absorción sistémica puede ser relativamente bajo. Polímeros no sistémicos pueden incluir un mínimo grado de polimerización de 3 o mayor, 6 o mayor, 10 o mayor, 20 o mayor o 50 o mayor. En algunas realizaciones, puede aplicarse un revestimiento entérico a
20 una composición con el fin de inhibir la absorción y/o absorción prematura.

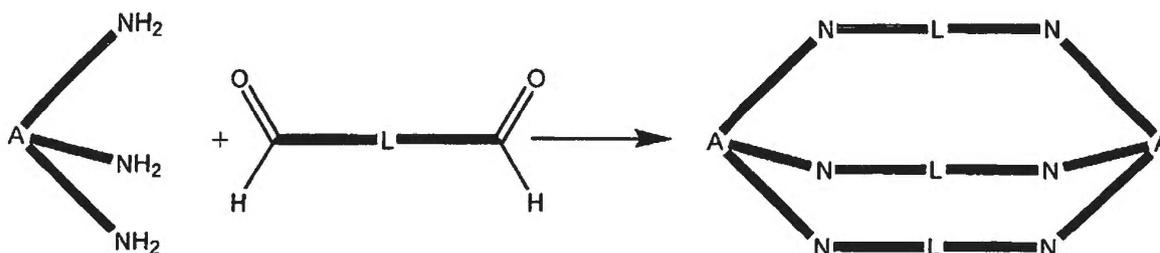
Síntesis de compuestos policíclicos con puente

Con fines de comercialización, compuestos tales como los compuestos policíclicos con puente (y sus homólogos revestidos de metal y/u óxido metálico) requieren un procedimiento de síntesis eficaz y rentable. En algunas realizaciones, los compuestos policíclicos con puente pueden formarse mediante autoensamblaje de dos o más compuestos para formar un sistema complejo mucho mayor en menos etapas y de forma más eficaz que los tradicionales medios de síntesis en varias etapas.
25

La química covalente dinámica se refiere a reacciones químicas llevadas a cabo de forma reversible en condiciones de control del equilibrio. La naturaleza reversible de las reacciones permite la corrección de errores en procedimientos de síntesis en los que opera la química covalente dinámica. Puesto que la formación de productos se produce bajo control termodinámico, las distribuciones de producto dependen únicamente de las estabildades relativas de los productos finales. En reacciones controladas por la cinética, sin embargo, son las diferencias en la energía libre entre los estados de transición las que conducen a los productos que determinan sus proporciones relativas. La química supramolecular ha tenido un importante impacto sobre la síntesis en dos niveles: una es la síntesis no covalente, o autoensamblaje estricto, y la otra es la asistencia supramolecular a la síntesis molecular, también denominada autoensamblaje seguido de modificación covalente. La síntesis no covalente nos ha proporcionado acceso a supermoléculas finitas y disposiciones supramoleculares infinitas. La asistencia supramolecular a la síntesis covalente ha sido aprovechada en la construcción de sistemas más complejos, tales como compuestos moleculares interbloqueados (por ejemplo, catenanos y rotaxanos) así como moléculas contenedor (cápsulas moleculares). La atractiva perspectiva de sintetizar también estos tipos de compuestos con arquitecturas moleculares complejas usando química de formación de enlaces covalentes reversible ha conducido al desarrollo de la química covalente dinámica.
30
35
40

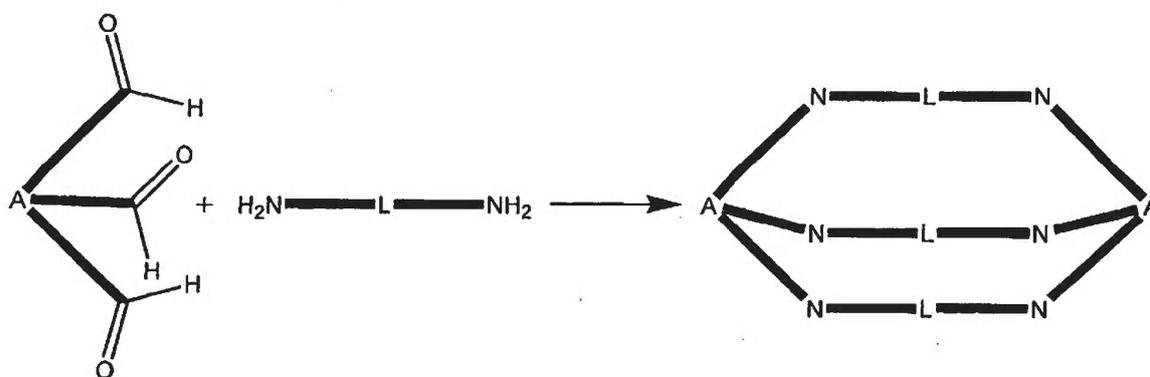
En algunas realizaciones, se pueden emplear técnicas de autoensamblaje (por ejemplo, química covalente dinámica) para sintetizar compuestos estables, que por sí mismos, son suficientemente grandes para ser descritos como nanopartículas y/o que se pueden usar para formar nanopartículas.

45 Los compuestos policíclicos con puente representados por los compuestos 104 y 108 pueden sintetizarse por cualquier medio conocido por un experto en la técnica. Como se ha citado, el autoensamblaje puede ser una técnica útil para sintetizar de forma eficaz nanopartículas descritas en el presente documento. En algunas realizaciones, nanopartículas tales como los compuestos 104 y 108 pueden formarse por autoensamblaje usando reacciones de condensación con una base de Schiff entre aminas y aldehídos para formar una imina como se representa en el Esquema 3. Por ejemplo, se puede hacer reaccionar una amina trifuncional (por ejemplo, tris(2-aminoetil)amina (TREN)) con un aldehído bifuncional (por ejemplo, etano-1,2-diona (glioal)).
50



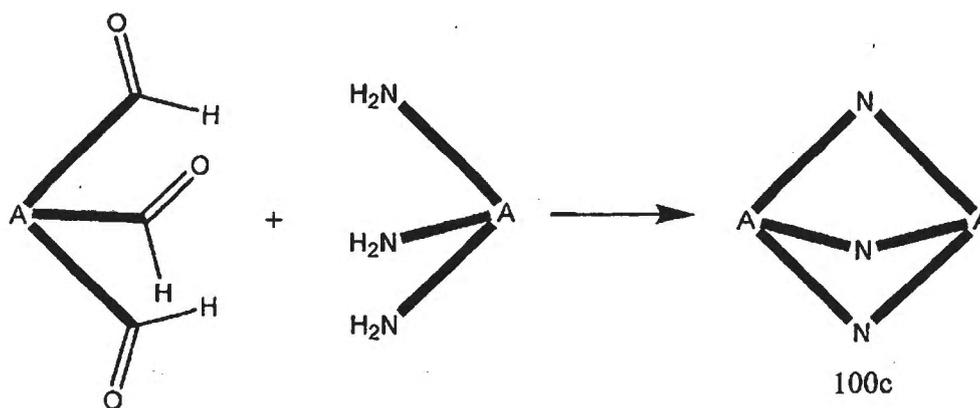
Esquema 3. Representación esquemática de la formación del compuesto 102

- 5 En el Esquema 3, la amina representada es trifuncional y el aldehído es bifuncional. Sin embargo, el ejemplo representado en el Esquema 3 no se considerará como una realización limitante. Por ejemplo, en el Esquema 4 se representa una reacción de condensación con base de Schiff en la que la amina es bifuncional y el aldehído es trifuncional.



Esquema 4. Representación esquemática de la formación del compuesto 102

- 10 En algunas realizaciones, se pueden hacer reaccionar dos moléculas trifuncionales diferentes entre sí para formar un aducto asimétrico. El Esquema 4a representa una realización de la formación de un aducto asimétrico.



Esquema 4a. Representación esquemática de la formación del compuesto 100c

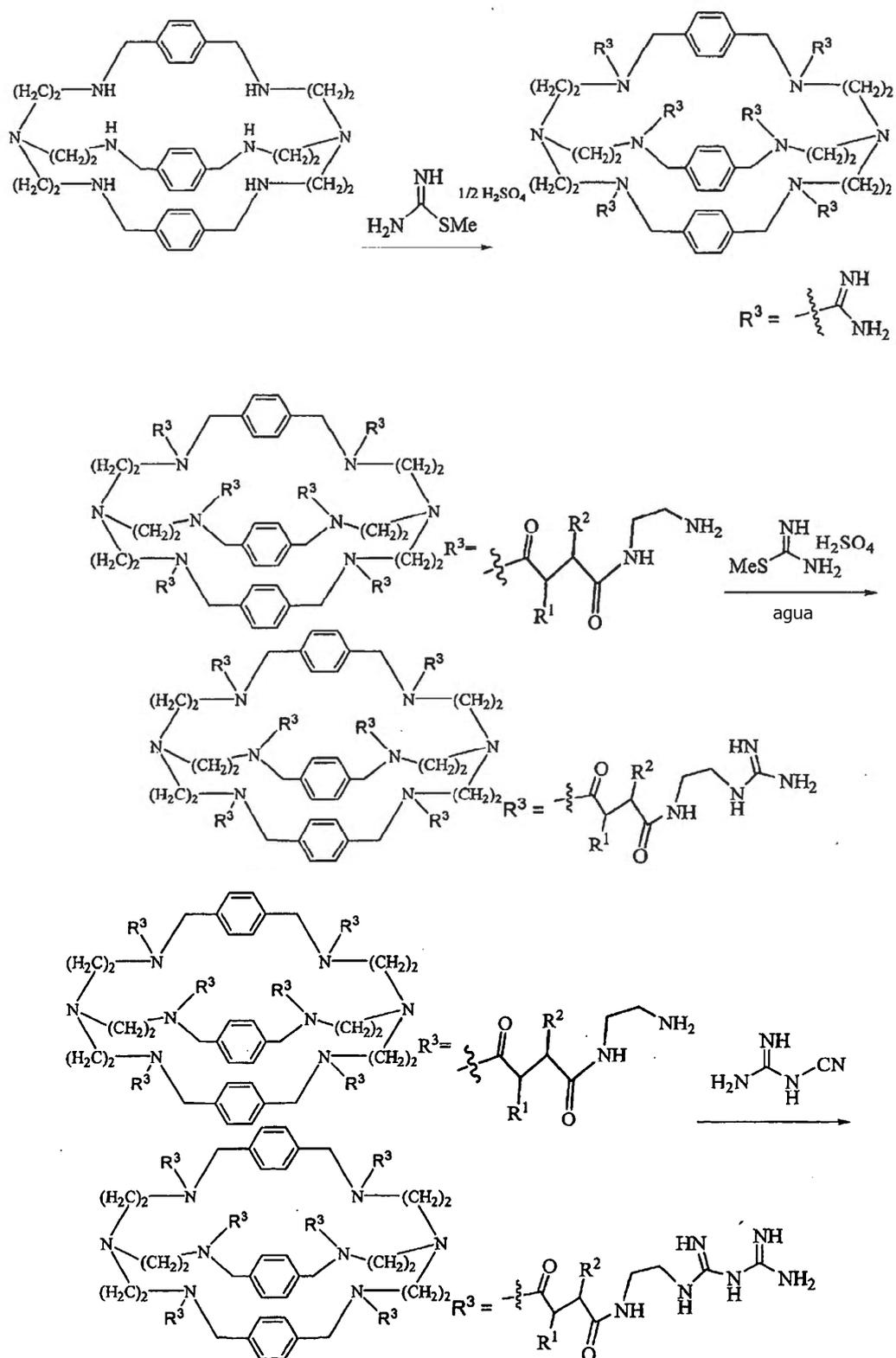
- 15 Por ejemplo, se puede hacer reaccionar una amina trifuncional (por ejemplo, tris(2-aminoetil)amina (TREN)) con un aldehído trifuncional (por ejemplo, 1,3,5-aldehído fenilo sustituido). Se puede funcionalizar trietanolamina en el OH con un aminoácido para dar N-(CH₂CH₂OC(O)Fenil(CHO)). Se puede hacer reaccionar N-(CH₂CH₂OC(O)Fenil(CHO)) con una triamina para dar un ejemplo asimétrico de un compuesto policíclico con puente. Una exposición de técnicas de síntesis para diferentes ligandos multifuncionales (por ejemplo, aldehídos trifuncionales) puede encontrarse en Chand et al. "Synthesis of a Heteroditopic Cryptand Capable of Imposing a Distorted Coordination Geometry onto Cu(II): Crystal Structures of the Cryptand (L), [Cu(L)(CN)](picrate), and [Cu(L)(NCS)](picrate) and Spectroscopic Studies of the Cu(II) Complexes" Inorg Chem 1996, 35, 3380-3387. Se puede llevar a cabo una condensación con base de Schiff usando un catalizador ácido (por ejemplo, ácido acético). Se puede llevar a cabo una condensación con base de Schiff usando cualquier medio conocido para un experto en la técnica. Se pueden encontrar técnicas
- 20

para condensaciones de amina aldehído en la publicación de patente de Estados Unidos número 2004/0267009 de Redko et al. ("Redko"). Otros detalles relativos a la síntesis de compuestos policíclicos con puente descritos en el presente documento se describen con más detalle en la solicitud de patente de Estados Unidos número de serie 11/638.327 presentada el 12 de diciembre de 2006, y titulada "METHODS AND SYSTEMS FOR PREPARING ANTIMICROBIAL FILMS AND COATINGS" ("Procedimientos y sistemas de preparación de películas y revestimientos antimicrobianos").

En algunas realizaciones, se puede funcionalizar una amina (por ejemplo, compuesto 122) por reacción con un epóxido. Por ejemplo, la reacción del compuesto 122 con un epóxido puede dar como resultado la apertura del anillo del epóxido y así, un alcohol libre acoplado a al menos alguna de las aminas en el compuesto 122. El alcohol libre resultante se puede hacer reaccionar con $(OR)_3Si(CH_2)_nN^+R_3$ resultante del ataque del N sobre el carbono que contiene el epóxido. Esto puede dar lugar a un amonio en el compuesto policíclico con puente y a una rama colgante amonio. Las aminas libres de los compuestos policíclicos con puente descritos en el presente documento se pueden hacer reaccionar con un reticulador diepoxídico (por ejemplo, 1,2,7,8-diepoxioctano o polidimetilsiloxano terminado en epoxipropilo), seguido por $(OR)_3Si(CH_2)_nN^+R_3$ para funcionalizar la mezcla reticulada. La reacción con un vinil epóxido puede dar como resultado un extremo reticulado y un alcohol (por ejemplo, con el cual se puede hacer reaccionar un silano). Una amina libre de un compuesto policíclico con puente descrita en el presente documento puede modificarse por un epoxialcano (o glicidil éter (por ejemplo, hexil, octil o decil glicidil éter)) seguido de la posterior modificación por una diversidad de alcoxisilanos con grupos funcionales deseados (por ejemplo, una sal de alquil amonio unida al Si). Se puede modificar una amina libre con anhídridos de alquilo (por ejemplo, anhídrido 2-octen-1-ilsulccínico).

En otro ejemplo de funcionalización de una amina que, al menos en parte, define un compuesto policíclico con puente, se puede acoplar a la amina un sustituyente funcionalizado. Un sustituyente funcionalizado puede incluir un grupo alquilamina. Un ejemplo no limitante de una alquilamina puede incluir $-CH_2CH_2CH_2NH(CH_2)_5CH_3$. La amina puede funcionalizarse posteriormente. Por ejemplo, la amina de la alquilamina se puede alquilar tal que esté disponible otra amina cuaternaria, aumentando la actividad antimicrobiana del compuesto policíclico con puente. La síntesis de dicha realización se detalla en la sección de Ejemplos.

En algunas realizaciones, después de una reducción para formar una amina policíclica con puente, dicho compuesto 120 o un compuesto tal como el compuesto 301, se puede acoplar un agente enlazante (por ejemplo, para acoplar a un agente farmacéuticamente activo) o un agente farmacéuticamente activo a una amina policíclica con puente (por ejemplo, el compuesto (301)). Agentes enlazantes pueden ser, por ejemplo, cualquiera de los compuestos o reactivos identificados en el presente documento como R^3 . Agentes enlazantes pueden incluir diácidos, diaminas, guanidinas, etc. y combinaciones de los mismos. Un ejemplo representativo de agentes enlazantes y cómo se acoplan sintéticamente los mismos a una amina policíclica con puente se proporcionan con detalle más adelante en la sección de Ejemplos en el presente documento, así como algunos otros ejemplos de cómo sintetizar agentes enlazantes guanidina.

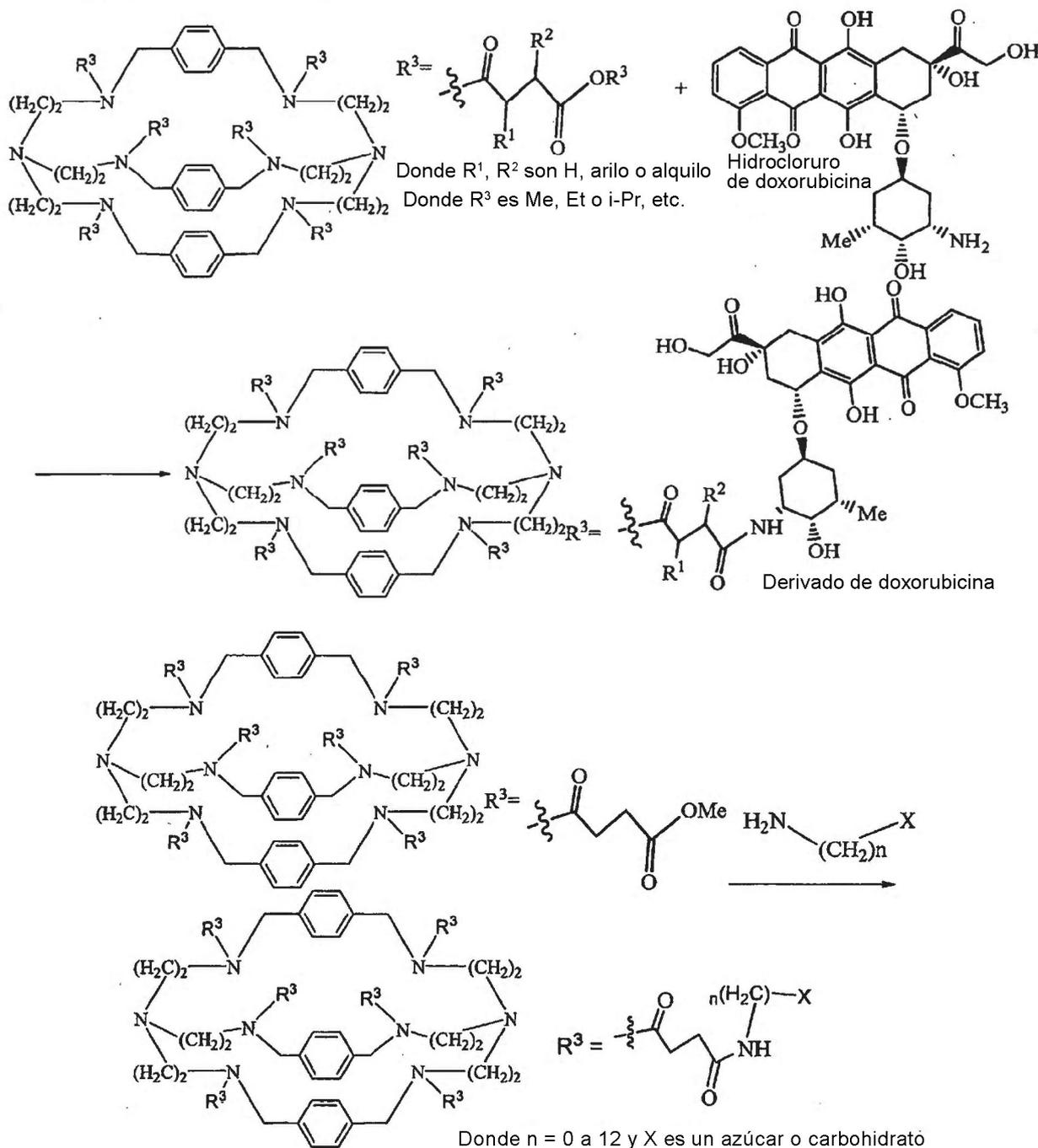


Ejemplo representativo de agentes activadores y cómo acoplar sintéticamente los mismos a una amina policíclica con puente se proporcionan con detalle en la Sección de ejemplos en el presente documento.

- 5 En algunas realizaciones, puede ser ventajoso aumentar el número de sitios activos sobre los cuales acoplar agentes farmacéuticamente activos. Un ejemplo de aumentar el número de sitios activos en un compuesto policíclico con puente puede incluir usar agentes enlazantes ramificados, doblar o triplicar eficazmente el número de agentes que pueden acoplarse al compuesto policíclico con puente. Ejemplo representativo de agentes activadores

ramificados y cómo acoplar sintéticamente los mismos a una amina policíclica con puente se proporcionan con detalle en la Sección de ejemplos en el presente documento.

5 Ejemplos representativos de agentes farmacéuticamente reactivos y cómo acoplar sintéticamente los mismos a agentes enlazantes y/o compuestos policíclicos con puente se proporcionan con detalle en la sección de Ejemplos en el presente documento. A modo de ejemplo adicional se muestra a continuación una síntesis de un derivado de doxorubicina y derivados azúcar de una amina policíclica con puente.



10 Como se ha citado antes, es ampliamente sostenido que las superficies autolimpiantes son una combinación de especies de baja energía superficial y una característica topográfica particular basada en una rugosidad de dos tamaños: la estructura de rugosidad a escala gruesa es aproximadamente 10-20 μm , mientras que la estructura más fina sobre la parte superior de la estructura gruesa está en el intervalo de 100 nm a 1 μm . La estructura de doble tamaño ha demostrado ser vital a la hora de generar la superhidrofobicidad de las hojas de loto, en especial para obtener bajos ángulos de caída del agua. Procedimientos para sintetizar superficies autolimpiantes usando aminas policíclicas con puente descritos en el presente documento se describen con más detalle en la solicitud de patente

15

de Estados Unidos número de serie 11/638.327 presentada el 12 de diciembre de 2006, y titulada "METHODS AND SYSTEMS FOR PREPARING ANTIMICROBIAL FILMS AND COATINGS" ("Procedimientos y sistemas de preparación de películas y revestimientos antimicrobianos").

5 En algunas realizaciones, se pueden funcionalizar una o más aminas de un compuesto policíclico con puente en más de una etapa. Por ejemplo, se pueden transformar varias aminas secundarias que forman un compuesto policíclico con puente en aminas terciarias, seguido de una posterior transformación en una amina cuaternaria. Dicha flexibilidad sintética permite la personalización de las aminas tal que pueden acoplarse a la misma amina diferentes grupos funcionales. Dependiendo de las condiciones de reacción requeridas para acoplar los diferentes grupos funcionales a la amina, las reacciones se pueden desarrollar secuencialmente sin etapas de purificación
10 entre el acoplamiento de los diferentes grupos funcionales a la amina.

Dosificación y administración

15 En algunas realizaciones, los compuestos policíclicos con puente pueden administrarse en un nivel de dosis de hasta los niveles de dosis convencionales, pero de forma típica será menor que aproximadamente 2 g por día. Niveles de dosis adecuados pueden depender del efecto sistémico general del agente farmacéutico elegido acoplado al compuesto policíclico con puente, pero de forma típica, niveles adecuados será aproximadamente 0,001 a 50 mg/kg de peso corporal del paciente por día, de aproximadamente 0,005 a 30 mg/kg por día, o de aproximadamente 0,05 a 10 mg/kg por día. El compuesto puede administrarse en una pauta de hasta 6 veces al día, de aproximadamente 1 a 4 veces al día o una vez al día.

20 En el caso de que se emplee una composición oral, un intervalo de dosis adecuado es, por ejemplo, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal por día, preferiblemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg por kg y para uso citoprotector, de 0,1 mg a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal por día.

25 Se sobreentiende que la dosis de los agentes terapéuticos variará con la naturaleza y la gravedad del estado patológico a tratar, y con los agentes terapéuticos particulares elegidos. La dosificación también variará de acuerdo con la edad, peso, estado físico y respuesta del paciente particular. La selección de la dosis apropiada para el paciente particular está dentro de los conocimientos de un médico.

30 Aunque las necesidades de un sujeto particular varían, la determinación de los intervalos óptimos de las cantidades eficaces de cada componente está dentro de los conocimientos técnicos. De forma típica, un compuesto policíclico con puente puede administrarse a mamíferos, en particular a seres humanos, por vía oral en una dosis de 5 a 100 mg por día referidos al peso corporal del mamífero o ser humano que está siendo tratado para una enfermedad particular. De forma típica, un compuesto policíclico con puente puede administrarse a mamíferos, en particular a seres humanos, por vía parenteral en una dosis de 5 a 1000 mg por día referidos al peso corporal del mamífero o ser humanos que está siendo tratado para una enfermedad particular. En otras realizaciones, se administran aproximadamente 100 mg de un compuesto policíclico con puente bien por vía oral o parenteral para tratar o
35 prevenir una enfermedad.

40 La monodosis oral puede comprender de aproximadamente 0,25 mg a aproximadamente 1,0 gramo, o aproximadamente 5 a 25 mg. La monodosis parenteral puede incluir de aproximadamente 25 mg a 1,0 gramo, o de 25 mg a 500 mg. Los compuestos policíclicos con puente polimerizados pueden incluir mayores dosis de 1000 a 5000 mg o más, como se aprecia con productos tales como, por ejemplo, colestipol. La monodosis intracoronaria puede incluir de aproximadamente 25 mg a 1,0 gramo, o de 25 mg a 100 mg. Las monodosis pueden administrarse una o más veces al día, o en días alternos, en dosis de carga o en forma de dosis rápida, o valoradas en una solución parenteral a los marcadores habitualmente aceptados o los nuevos marcadores sustituidos bioquímicos o conforme a los criterios de valoración clínica como está dentro de los conocimientos de la técnica.

45 Además de administrar un compuesto policíclico con puente como compuesto químico a granel, los compuestos pueden administrarse como parte de una preparación farmacéutica que contiene vehículos, conservantes, excipientes y auxiliares farmacéuticamente aceptables que facilitan el procesado del compuesto policíclico con puente para que se pueda usar farmacéuticamente. Las preparaciones, en particular las preparaciones que pueden administrarse por vía oral y que pueden usarse para el tipo preferido de administración, tal como comprimidos, cápsulas de gelatina blanda, pastillas, grageas y cápsulas, y también preparaciones que pueden administrarse por
50 vía rectal, tales como supositorios, así como soluciones adecuadas para administración por inyección o por vía oral o por inhalación de preparaciones en forma de aerosol, se pueden preparar en intervalos de dosis que proporcionan una biodisponibilidad similar a la descrita antes, junto con el excipiente. Aunque las necesidades individuales pueden variar, la determinación de los intervalos óptimos de las cantidades eficaces de cada componente está dentro de los conocimientos de la técnica.

55 Pautas generales para determinar intervalos de dosis eficaces para compuestos farmacológicamente activos y composiciones para su uso en las realizaciones descritas en este documento pueden encontrarse, por ejemplo, en las publicaciones de la International Conference on Harmonisation y en REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 8ª Edición Ed. Bertram G. Katzung, capítulos 27 y 28, páginas 484-528 (Mack Publishing Company

1990) y también en BASIC & CLINICAL PHARMACOLOGY, capítulos 5 y 66, (Lange Medical Books/McGraw-Hill, Nueva York, 2001).

Composiciones farmacéuticas

5 Se puede emplear cualquier vía de administración para proporcionar al sujeto una dosificación eficaz de fármacos de la presente invención. Por ejemplo, se pueden emplear las vías oral, rectal, tópica, parenteral, ocular, pulmonar, nasal y similares. Las formas de dosificación incluyen comprimidos, pastillas, dispersiones, suspensiones, soluciones, cápsulas, cremas, pomadas, aerosoles y similares. En determinadas realizaciones, puede ser ventajoso que las composiciones descritas en el presente documento se administren por vía oral.

10 Las composiciones pueden incluir aquellas composiciones adecuadas para administración oral, rectal, tópica, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular e intravenosa), ocular (oftálmica), pulmonar (inhalación de aerosol) o nasal, aunque la vía más adecuada en cualquier caso dado dependerá de la naturaleza y gravedad de los estados patológicos que se traten y de la naturaleza del ingrediente activo. Estas pueden presentarse convenientemente en una forma de monodosis y prepararse por cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica farmacéutica.

15 Para administración por inhalación, los fármacos usados en la presente invención se suministrarán convenientemente en forma de una presentación de pulverizador de aerosol desde envases a presión o nebulizadores. Los compuestos también pueden suministrarse como polvos que pueden estar formulados y la composición de polvo puede ser inhalada con la ayuda de un dispositivo inhalador de polvo por insuflación.

20 Formulaciones tópicas adecuadas para su uso en las presentes realizaciones pueden incluir dispositivos transdérmicos, aerosoles, cremas, pomadas, lociones, polvos finos, geles y similares.

25 En el uso práctico, los fármacos usados pueden combinarse como ingrediente activo íntimamente mezclados con un vehículo farmacéutico de acuerdo con las técnicas de preparación de compuestos farmacéuticos convencionales. El vehículo puede adoptar una diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral o parenteral (incluyendo intravenosa). En la preparación de las composiciones para formas de uso oral, se pueden emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, colorantes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales, tales como por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones; o vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, disgregantes y similares en el caso de preparaciones sólidas orales tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas y comprimidos, siendo preferidas las preparaciones sólidas orales sobre las preparaciones líquidas. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan las formas de monodosis orales más ventajosas, en cuyo caso se emplean evidentemente vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse por técnicas acuosas o no acuosas convencionales.

35 Las preparaciones farmacéuticas pueden prepararse de una forma que, de por sí, es bien conocida para un experto en la técnica, por ejemplo, por medio de procesos convencionales de mezcla, granulación, preparación de grageas, encapsulación en gelatina blanda, disolución, extracción o liofilización. Así, las preparaciones farmacéuticas para su uso oral pueden obtenerse combinando los compuestos activos con excipientes sólidos o semisólidos y conservantes adecuados. Opcionalmente, la mezcla resultante puede ser molida y procesada. La mezcla resultante de gránulos puede usarse, después de añadir los auxiliares adecuados, si se desea o fuera necesario, para obtener comprimidos, cápsulas blandas, pastillas, cápsulas o núcleos de grageas.

45 Excipientes adecuados pueden ser rellenos tales como sacáridos (por ejemplo, lactosa, sacarosa o manosa), alcoholes de azúcar (por ejemplo, manitol o sorbitol), preparaciones de celulosa y/o fosfatos de calcio (por ejemplo fosfato tricálcico o hidrogenofosfato de calcio). Además, pueden usarse aglutinantes tales como pasta de almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinil pirrolidona). Pueden añadirse agentes disgregantes (por ejemplo, los almidones antes citados), así como carboximetil-almidón, polivinil pirrolidona reticulada, agar, o ácido algínico o una sal de los mismos (por ejemplo, alginato de sodio). Los auxiliares son, sobre todo, agentes reguladores del flujo y lubricantes (por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico o sales de los mismos, tales como estearato de magnesio o estearato de calcio y/o polietilenglicol o PEG). Los núcleos de grageas se proporcionan con revestimientos adecuados que, si se desea, son resistentes a los jugos gástricos. Las cápsulas de gelatina blanda ("softgels") se proporcionan con revestimientos adecuados que, normalmente, contienen gelatina y/o colorante(s) comestibles adecuados. Las cápsulas de gelatina exentas de componentes animales y la gelatina Kosher pueden ser particularmente adecuadas para las realizaciones descritas en el presente documento para una amplia disponibilidad de uso y consumo. Con este fin, pueden usarse soluciones concentradas de sacáridos, que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinil pirrolidona, polietilenglicol (PEG) y/o dióxido de titanio, soluciones de barniz y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes, incluyendo dimetil sulfóxido (DMSO), tetrahidrofurano (THF), acetona, etanol u otros disolventes o codisolventes adecuados. Con el fin de producir revestimientos resistentes a los jugos gástricos, pueden usarse soluciones de preparaciones de celulosa adecuadas tales como ftalato de acetilcelulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa. Pueden añadirse colorantes o

pigmentos a los revestimientos de comprimidos o grageas o cápsulas de gelatina blanda, por ejemplo, para la identificación o con el fin de caracterizar combinaciones de dosis de compuesto activo, o para distinguir el contenido de la cápsula para uso en estudios clínicos o de otro tipo.

5 Otras preparaciones farmacéuticas que pueden usarse por vía oral incluyen cápsulas duras realizadas en gelatina, así como cápsulas blandas, térmicamente selladas realizadas en gelatina y un plastificante tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener los compuestos activos en forma de gránulos que pueden mezclarse con rellenos tales como, por ejemplo, lactosa, aglutinantes tales como almidones y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes y/o conservantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos pueden estar disueltos o suspendidos en líquidos adecuados tales como aceites grasos como aceite de fibra de arroz o aceite de cacahuete o aceite de palma o parafina líquida. En algunas realizaciones, pueden añadirse estabilizantes y conservantes.

En algunas realizaciones, puede ser deseable la administración pulmonar de una preparación farmacéutica. La administración pulmonar puede incluir, por ejemplo, inhalación de partículas líquidas o sólidas por aerosol o nebulizador del componente farmacéuticamente activo dispersado en y rodeado de un gas.

15 Posibles preparaciones farmacéuticas, que pueden usarse por vía rectal incluyen, por ejemplo, supositorios, que consisten en una combinación de los compuestos activos con una base para supositorios. Bases para supositorios adecuadas son, por ejemplo, triglicéridos naturales o sintéticos o compuestos hidrocarbonados de parafina. Además, también es posible usar cápsulas de gelatina rectal que consisten en una combinación de los compuestos activos con una base. Materiales base posibles incluyen, por ejemplo, triglicéridos líquidos, polietilenglicoles o compuestos hidrocarbonados de parafina.

20 Formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen, aunque sin quedar limitadas a las mismas, soluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua y/o dispersable en agua, sales solubles en agua, ésteres, carbonatos, ésteres o éteres fosfato, sulfatos, éteres de glucósidos, junto con separadores y/o enlazadores. Pueden administrarse suspensiones de los compuestos activos como suspensiones para inyección oleosa apropiadas, en particular, adecuadas para inyección intramuscular. Pueden usarse disolvente lipófilos, codisolventes (tales como DMSO o etanol) y/o vehículos que incluyen aceites grasos, por ejemplo, aceite de fibra de arroz o aceite de cacahuete y/o aceite de palma, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, por ejemplo, oleato de etilo o triglicéridos. Las suspensiones para inyección acuosas pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, incluyendo, por ejemplo, carboximetil celulosa de sodio, sorbitol, dextrano y/o ciclodextrinas. Para inyección pueden prepararse formulaciones liposomales, en las cuales hay mezclas del compuesto policíclico con puente con, por ejemplo, fosfatidilcolina de yema de huevo (E-PC). Opcionalmente, la suspensión puede contener estabilizadores, por ejemplo, antioxidantes tales como BHT y/o conservantes, tales como alcohol bencílico.

35 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en formas de dosificación oral tales como comprimidos, cápsulas (cada una de las cuales incluye formulaciones de liberación sostenida o de liberación programada), pastillas, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes y emulsiones. Estas pueden administrarse en forma intravenosa (rápida o por infusión), intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, usando todas formas de dosificación bien conocidas por los expertos medianamente versados en la técnica farmacéutica. Estas pueden administrarse solas, aunque por lo general se administrarán con un vehículo farmacéutico seleccionado basándose en la vía elegida de administración y a la práctica farmacéutica convencional.

40 La pauta de dosificación para los compuestos de la presente invención variará, naturalmente, dependiendo de factores conocidos, tales como características farmacodinámicas del agente particular y su modo y vía de administración; la especie, edad, sexo, salud, estado médico y peso del receptor; la naturaleza y grado de los síntomas; el tipo de tratamiento concurrente; la frecuencia del tratamiento; la vía de administración, la función renal y hepática del sujeto, y el efecto deseado. Un médico o veterinario puede determinar y prescribir la cantidad eficaz requerida del fármaco.

45 A modo de guía general, la dosis oral diaria de cada ingrediente activo, cuando se usa para los efectos indicados, variará de aproximadamente 0,001 a 1000 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal por día, o de aproximadamente 1,0 a 20 mg/kg/día. Las dosis administradas por vía intravenosa pueden variar de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión a velocidad constante. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una única dosis diaria, o la dosis diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro o más veces al día.

55 Las composiciones terapéuticas descritas en el presente documento pueden administrarse adicionalmente en forma intranasal mediante uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o a través de la vía transdérmica, usando parches cutáneos transdérmicos. Cuando se administran en forma de un sistema de suministro transdérmico, la administración de la dosis será, naturalmente, continua en lugar de intermitente durante la pauta de dosificación.

Los compuestos son administrados normalmente mezclados con diluyentes, excipientes o vehículos farmacéuticos adecuados (denominados de forma conjunta en el presente documento como "vehículos farmacológicamente inertes") seleccionados de forma adecuada con respecto a la forma deseada de administración, es decir,

comprimidos, cápsulas, elixires, jarabes orales y similares, y consistente con las prácticas farmacéuticas convencionales.

5 Por ejemplo, para administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente farmacológicamente activo pueden combinarse con un vehículo inerte, farmacéuticamente aceptable, no tóxico oral tal como lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato de dicalcio, sulfato de calcio, manitol, sorbitol y similares; para administración oral en forma líquida, los componentes de fármaco oral pueden combinarse con cualquier vehículo inerte, farmacológicamente aceptable, no tóxico oral tal como etanol, glicerol, agua y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, también pueden incorporarse en la mezcla aglutinantes, lubricantes, disgregantes y colorantes adecuados. Aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales como glucosa o beta-galactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas como acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen acetato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares.

15 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse también en forma de sistemas de liberación de liposomas, tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse a partir de una diversidad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

20 Los compuestos de la presente invención también pueden acoplarse con polímeros solubles como vehículos de fármacos dirigibles. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidafeol, polihidroxietilaspirtamidafeol o polietilenoóxido-polilisina sustituida con restos palmitoilo. Además, los compuestos de la presente invención pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir una liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), copolímeros de poli(ácido láctico) y poli(ácido glicólico), poliepsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos, y copolímeros de bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

25 En algunas realizaciones, las formas de dosificación (composiciones farmacéuticas) adecuadas para administración pueden contener de aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 100 miligramos o más de ingrediente activo por unidad de dosificación. En estas composiciones farmacéuticas, el ingrediente activo estará presente normalmente en una cantidad de aproximadamente 0,5-95% en peso, basado en el peso total de la composición.

30 Las cápsulas de gelatina pueden contener el ingrediente activo y vehículos en polvo, tales como lactosa, almidón, derivados de la celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Para preparar comprimidos elaborados por compresión pueden usarse diluyentes similares. Los comprimidos y las cápsulas pueden prepararse ambos como productos de liberación sostenida para proporcionar una liberación continua de la medicación durante un período de horas. Los comprimidos preparados por compresión pueden estar revestidos de azúcar o revestidos de película para enmascarar el sabor desagradable y proteger el comprimido de la atmósfera, o tener un revestimiento entérico para la disgregación selectiva en el tracto gastrointestinal.

35 Las formas de dosificación líquida para administración oral pueden contener colorantes y aromatizantes para aumentar la aceptación del sujeto. En general, son vehículos adecuados para soluciones parenterales agua, un aceite adecuado, solución salina, dextrosa acuosa (glucosa) y soluciones de azúcar relacionadas y glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicoles. Las soluciones para administración parenteral contienen preferiblemente una sal soluble en agua del ingrediente activo, agentes estabilizantes adecuados y, si fuera necesario, sustancias tampón. Son agentes estabilizantes adecuados los antioxidantes tales como bisulfito de sodio, sulfito de sodio o ácido ascórbico, bien solos o combinados. También se usan el ácido cítrico y sus sales y el EDTA de sodio. Además, las soluciones parenterales pueden contener conservantes, tales como cloruro de benzalconio, metil- o propilparabeno y clorobutanol.

Vehículos farmacéuticos adecuados se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, un texto de referencia en este campo.

40 En algunas realizaciones, puede administrarse una formulación farmacéuticamente aceptable a un sujeto por vía tópica. La formulación puede estar en la forma de un gel o una espuma. En algunas realizaciones, una formulación puede incluir un agente antivírico y/o anticonceptivo. Dicha formulación puede administrarse en forma de un gel vaginal o aplicarse al exterior de un preservativo. Dicha formulación puede administrarse por un sujeto a sí mismo por vía tópica en forma de un gel usando un aplicador desechable de una dosis. Dicha formulación y los medios de administración ofrecerán una forma conveniente y razonable para las mujeres de protegerse de la infección por el herpes genital y el VIH durante el sexo.

55 Los estudios muestran que existen una demanda sustancial en América del Norte y en Europa de dicho producto con un mercado estimado de mil millones de dólares productos para la prevención de STI en el mundo desarrollado. Por ejemplo, en los Estados Unidos el VIH y el SIDA tienen "Costes médicos directos de hasta 15,5 mil millones de

- dólares por año" (Fuente: *Mircobicide Development Act*). En los Estados Unidos, el SIDA es actualmente la primera causa de muerte entre las mujeres Afroamericanas entre los 25 y 34 años. El VIH infecta a más de 40 millones de personas en todo el mundo. Aproximadamente la mitad de los infectados son mujeres y se cree que la transmisión por relaciones heterosexuales es la causa en el 90% de los casos. Cada día se infectan siete mil nuevas mujeres por el VIH.
- En los Estados Unidos, aproximadamente 45 millones de americanos (26% de mujeres y 18% de hombres) están infectados por el HSV-2, el agente causante del herpes genital. El herpes genital es la pandemia no reconocida del mundo industrializado. Muchos pacientes son asintomáticos y contagian el virus sin darse cuenta. Además de las úlceras dolorosas causadas por el HSV-2, los pacientes desarrollan con frecuencia depresión y ansiedad. La presencia de HSV-2 aumenta de cuatro a ocho veces el riesgo de una persona de infección por VIH. El HSV-2 permanece en células nerviosas afectadas durante toda la vida y puede activarse produciendo síntomas intermitentemente en algunos individuos afectados. No existe cura para el herpes genital. Las úlceras se prolongan de forma típica de 3 a 4 semanas y pueden presentarse de 4 a 5 veces al año en pacientes afectados. Los episodios ulcerosos pueden ser suprimidos mediante dosis diarias de antiviricos pero estos son costosos. El herpes genital es la causa más común de enfermedad genital ulcerativa en los Estados Unidos. La prevalencia se estima entre un 15 y un 25% en todos los países con una tasa del 16% en mujeres en Australia (12% del total). La tasa de incidencia de herpes genital se ha elevado rápidamente y sin intervención, cabe esperar que la prevalencia en los Estados Unidos que aumente hasta un 39% de los hombres y un 49% de las mujeres para 2025. El coste estimado del herpes genital en los Estados Unidos es superior a los 1500 millones de dólares por año.
- Una formulación usada para revestimiento de preservativos puede ser de interés debido a posibles problemas descubiertos recientemente con los productos usados en la actualidad. El revestimiento usado corrientemente en preservativos de primera calidad es nonoxinol 9 (N-9), que tiene propiedades espermicidas. Sin embargo, debido a su naturaleza detergente, el N-9 ha demostrado que aumenta el riesgo de infección por VIH y otros virus tales como el HSV-2.
- En algunas realizaciones, pueden incorporarse compuestos policíclicos con puente en una composición que sea sustancialmente no tóxica para un animal y/o un ser humano. Una composición puede incluir un disolvente capaz de disolver un compuesto policíclico con puente. En algunas realizaciones, una composición puede incluir un disolvente respetuoso con el medio ambiente. Un disolvente puede incluir agua. En algunas realizaciones, una composición puede consistir en agua y un compuesto policíclico con puente (por ejemplo, 308, 309, 312,312, 10-24, o una sal de los mismos). Tales composiciones pueden administrarse usando cualquier procedimiento descrito en el presente documento, incluyendo las vías oral, tópica, intravenosa, adsorbido a través de la piel, inyectado, etc.
- En algunas realizaciones, una composición oral puede incluir un aromatizante. Un aromatizante puede incluir algo que un animal pueda encontrar sabroso. Por ejemplo, un aromatizante puede incluir extracto de malta, xilitol, Splenda®, sucralosa o cualquier edulcorante. Un aromatizante puede variar de 0,01% a 0,10%, 0,10% a 1,0%, o 1,0% a 10,0% de una composición.
- En algunas realizaciones, una composición puede incluir un colorante. Un colorante puede incluir D&C Blue n.º 1 o cualquier colorante aprobado por la FDA. Un colorante puede variar de 0,001% a 0,010%, 0,010% a 0,10%, o 0,10% a 1,0% de una composición.
- En algunas realizaciones, una composición oral puede incluir una fragancia.
- En algunas realizaciones, una composición puede incluir otros aditivos que pueden actuar en combinación o por separado del compuesto policíclico con puente en solución. Los aditivos pueden actuar mejorando la salud de un sujeto. Aditivos pueden incluir vitaminas, incluyendo vitaminas D y E.
- Todas las tipologías de enfermedades dentales y de las encías pueden conducir a graves problemas de salud en animales. Los perros y gatos pueden hacer un uso mucho más completo de sus dientes que lo hacen los humanos - usando los mismos en formas que los humanos usan normalmente sus manos. Por esta razón, el dolor de dientes, la enfermedad dental y la pérdida de piezas dentales pueden tener todas graves consecuencias para las mascotas. Los daños a piezas dentales y encías en mascotas son permanentes e irreversibles.
- En algunas realizaciones, pueden formularse diferentes composiciones para diferentes tipos de usuarios. Para usuarios profesionales (por ejemplo, médicos, veterinarios), las composiciones pueden incluir un mayor porcentaje de compuestos policíclicos con puente activos que las composiciones formuladas para la venta sin receta a no profesionales. Las composiciones profesionales pueden no incluir aromatizantes o colorantes.
- Otras composiciones orales que pueden usarse para suministrar compuestos policíclicos con puente, así como otros usos, se describen en las patentes de Estados Unidos números 4.666.896 de Warner, Jr. et al., 5.393.516 de Rheinberger et al., y 5.948.390 de Nelson et al., así como en la publicación de patente de Estados Unidos número 2005/0158252 de Romanowski et al.
- Aunque las exposiciones previas en el presente documento se han centrado en el uso de compuestos policíclicos con puente para el tratamiento de afecciones asociadas con cavidades orales de seres humanos y animales. Los

compuestos policíclicos con puente descritos en el presente documento pueden usarse para la inhibición y/o alivio de diversas afecciones asociadas con seres humanos y/o más particularmente animales. Las afecciones inhibidas y/o aliviadas pueden incluir enfermedades, parásitos, virus, infecciones en heridas, etc.

5 En algunas realizaciones, las composiciones que incluyen compuestos policíclicos con puente pueden administrarse para tratar afecciones óticas. Afecciones óticas pueden incluir, aunque sin quedar limitadas a las mismas, ácaros en los oídos y/o infecciones del oído. Las composiciones que incluyen compuestos policíclicos con puente pueden usarse para tratar afecciones óticas en forma de un limpiador ótico, un lavado ótico y/o gotas óticas. Además, las infecciones óticas pueden ser combinaciones de bacterias gram negativas y gram positivas, hongos, levaduras y/o mohos.

10 En algunas realizaciones, pueden incorporarse compuestos policíclicos con puente en una composición que sea sustancialmente no tóxica para un animal y/o un ser humano. Una composición puede incluir un disolvente capaz de disolver un compuesto policíclico con puente. En algunas realizaciones, una composición puede incluir un disolvente respetuoso con el medio ambiente. Un disolvente puede incluir agua. En algunas realizaciones, una composición puede consistir en agua y un compuesto policíclico con puente (por ejemplo, 308, 309, 312, 31210-24, o una sal del mismo).

15 En algunas realizaciones, una composición ótica puede incluir un colorante, aunque los colorantes pueden ser opcionales para composiciones óticas. Un colorante puede incluir D&C Blue n.º 1 o cualquier colorante aprobado por la FDA. Un colorante puede variar de 0,001% a 0,010%, 0,010% a 0,10%, o 0,10% a 1,0% de una composición.

En algunas realizaciones, una composición oral puede incluir una fragancia.

20 En algunas realizaciones, una composición puede incluir otros aditivos que pueden actuar en combinación o por separado del compuesto policíclico con puente en solución.

25 En algunas realizaciones, pueden formularse diferentes composiciones para diferentes tipos de usuarios. Para usuarios profesionales (por ejemplo, médicos, veterinarios), las composiciones pueden incluir un mayor porcentaje de compuestos policíclicos con puente activos que las composiciones formuladas para la venta sin receta a no profesionales. Las composiciones profesionales pueden no incluir colorantes.

En algunas realizaciones, una composición (por ejemplo, composición ótica) puede incluir glicerina, propilenglicol, polietileno, aceite mineral, alcohol bencílico y/o alcohol etílico.

30 Otras composiciones óticas que pueden usarse para suministrar los compuestos policíclicos con puente (por ejemplo, 308, 309, 312, 312, 10-24, o una sal de los mismos), así como otros usos, se describen en las patentes de Estados Unidos números 5.753.268 de Stolle et al., 5.753.269 de Groh et al., y 5.597.560 de Bergamini et al. En algunas realizaciones, pueden acoplarse quinolonas a y/o combinarse para formar una sal con el compuesto policíclico con puente y usarse para tratar afecciones óticas. En algunas realizaciones, puede combinarse enrofloxacino con compuestos policíclicos con puente para formar una composición eficaz en la inhibición y/o alivio de afecciones óticas. La funcionalidad ácido de enrofloxacino puede usarse para acoplar enrofloxacino directamente con una amina del compuesto policíclico con puente usando procedimientos conocidos por un experto en la técnica y se describe en ejemplos similares en el presente documento. En algunas realizaciones, pueden hacerse reaccionar varios equivalentes (por ejemplo, ocho) de enrofloxacino ácido disponible de forma comercial (número CAS 93106-60-6) de Aldrich con la base libre de 5 proporcionando una sal de combinación antimicrobiana que es eficaz para bacterias gram negativas, bacterias gram positivas, levaduras y hongos para infecciones óticas en perros, gatos, felinos, animales y personas. En algunas realizaciones, la sal resultante puede usarse de forma tópica que se puede usar para cualquier infección de la piel o de una herida.

En algunas realizaciones, las composiciones que incluyen compuestos policíclicos con puente pueden administrarse para tratar afecciones oftálmicas.

45 En algunas realizaciones, las composiciones que incluyen compuestos policíclicos con puente pueden administrarse por vía tópica. Por ejemplo, las composiciones pueden administrarse por vía tópica para tratar infección bacteriana, infección fúngica, infección vírica y para la cicatrización general de heridas. Las composiciones pueden administrarse por vía tópica en forma de, por ejemplo, un pulverizador tópico, lavado corporal (por ejemplo, para tratar animales para controlar infecciones fúngicas, bacterianas y/u otras infecciones microbianas, incluyendo prurito, descamación, manchas, dermatitis, sequedad, etc.) y/o un champú (por ejemplo, para tratar problemas relacionados con la piel). Las composiciones pueden administrarse por vía tópica como un desinfectante y agente de cicatrización para quemaduras, pequeños cortes, abrasiones y/o picaduras. Las composiciones pueden administrarse por vía tópica para inhibir y/o aliviar una diversidad de estados patológicos de la piel incluyendo úlceras de decúbito, eccema, infecciones bacterianas, dermatitis, picaduras de insectos (incluyendo la inflamación y el dolor asociados con las picaduras de insectos), hiedra venenosa, pequeños arañazos, furúnculos y/o llagas. Las composiciones pueden aplicarse por vía tópica en forma de lociones (por ejemplo, para controlar gérmenes, la humedad de la piel, ayudar y promover la cicatrización). Pueden usarse aplicaciones tópicas para tratar parásitos. Los parásitos pueden incluir, por ejemplo, pulgas, garrapatas y/o piojos. Los parásitos pueden incluir, por ejemplo, dirofilariasis y/o tiñas. Las composiciones pueden administrarse por vía tópica para inhibir y/o aliviar infecciones fúngicas agudas-crónicas

tales como tiña, pie de atleta, tiña inguinal, etc., así como otras infecciones fúngicas (por ejemplo, hongos en las uñas de pies y manos). Las composiciones pueden administrarse por vía tópica para inhibir y/o aliviar problemas dermatológicos idiopáticos - prurito generalizado (picazón). Las composiciones pueden administrarse por vía tópica para inhibir y/o aliviar dermatitis atópica y de contacto (ayudar a calmar, reducir la inflamación y estimular la cicatrización). Ejemplos comunes: piel con prurito después del contacto con hierba u otros irritantes, que pueden provocar la necesidad de rascarse los puntos de contacto.

En algunas realizaciones, pueden administrarse composiciones que incluyen compuestos policíclicos con puente por vía tópica para usos asociados comúnmente con el campo médico (animal o humano). Por ejemplo, la aplicación tópica de las composiciones descritas en el presente documento puede usarse para inhibir y/o aliviar infección tópica por estafilococos. Las composiciones pueden aplicarse tópicamente como jabón de manos (por ejemplo, para controlar gérmenes aparte de los jabones antibacterianos disponibles en la actualidad). Las composiciones pueden usarse como componente de lavado de manos antimicrobiano para el personal de laboratorio médico para infecciones cruzadas y como inhibidor de la contaminación (por ejemplo, como esterilizante de manos instantáneo).

Aunque en el presente documento las exposiciones se han centrado en el uso de compuestos policíclicos con puente para el tratamiento de afecciones en animales tales como las mascotas domésticas comunes incluyendo cánidos y félicos, estos ejemplos no se considerarán como limitantes. Las composiciones descritas en el presente documento pueden usarse para tratar otros animales (por ejemplo, mamíferos) incluyendo aves (pájaros), reptiles, caballos, ganado porcino, ovino, caprino, ciervos, tigres, animales productores de proteína (por ejemplo, ganado vacuno) y/o leones.

Además de los félicos y cánidos, las aves pueden ser ayudadas por composiciones que comprenden compuestos policíclicos con puente. Las aves son sensibles a una diversidad de afecciones, incluyendo infecciones víricas, enfermedades e infecciones fúngicas. Las infecciones víricas incluyen, aunque sin quedar limitadas a las mismas, enfermedad del pico y las plumas de las psitaciformes (PBF), enfermedad de Pacheco, Poliomasvirus, enfermedad de agotamiento de las psitaciformes (enfermedad de agotamiento del guacamayo, síndrome de dilatación proventricular) y Poxvirus. Las infecciones bacterianas incluyen, aunque sin quedar limitadas a las mismas, infecciones bacterianas por E. Coli, pueden afectar a cualquiera de los sistemas de órganos, afectando además las infecciones más comunes al tracto respiratorio superior o senos, el tracto intestinal y el hígado, el tracto urinario, el tracto reproductor y la piel y folículos de las plumas, Psittacosis, Clamidiosis, Ornitosis y fiebre del loro. Las infecciones fúngicas incluyen, aunque sin quedar limitadas a las mismas, Apergillosis, Candida que es una levadura que puede causar infecciones en la boca, buche y ocasionalmente en el resto del tracto intestinal. Las infecciones por levaduras cutáneas son más difíciles de tratar.

La fiebre del loro tiene muchos nombres, incluyendo Clamidiosis, Psitacosis y Ornitosis. La fiebre del loro se denomina Psitacosis cuando se produce en personas y aves psitaciformes (tipo loro), y Ornitosis cuando se produce en aves paseriformes (pichones, palomas, etc.). Composiciones antibacterianas (por ejemplo, ácidos quinolonacarboxílicos o derivados de los mismos) que pueden usarse en combinación con compuestos policíclicos con puente, así como otros usos (por ejemplo, tratamiento de la fiebre del loro) se describen en la patente de Estados Unidos número 5.145.853 de Metzger et al. En algunas realizaciones, pueden acoplarse quinolonas con y/o combinarse para formar una sal con un compuesto policíclico con puente y usarse para tratar afecciones aviarias.

En algunas realizaciones, puede combinarse ácido nalidíxico (número CAS 389-08-2) con compuestos policíclicos con puente para formar una composición eficaz en la inhibición y/o alivio de afecciones aviarias. La funcionalidad ácido de ácido nalidíxico puede usarse para acoplar ácido nalidíxico directamente con una amina del compuesto policíclico con puente usando procedimientos conocidos por un experto en la técnica y se describe en ejemplos similares en el presente documento. En algunas realizaciones, pueden hacerse reaccionar varios equivalentes (por ejemplo, ocho) de ácido nalidíxico disponible de forma comercial de Aldrich con la base libre de 5 proporcionando un antimicrobiano de combinación. El antimicrobiano de combinación puede actuar tal que la estructura catiónica desinfecte el tracto GI y el ácido nalidíxico se libere como un antimicrobiano sistémico. Esta combinación puede colocarse, por ejemplo, en el alimento o agua de bebida del loro puesto que existen muchas aves que portan esta enfermedad y requieren cuarentena + curación antes de que se permita su venta.

Existen numerosas enfermedades infecciosas observadas en aves. En la mayoría de los casos, es mucho más preferible la prevención que el tratamiento de la enfermedad después de que esta se produzca. Una buena nutrición y cría son los factores más importantes en la prevención de enfermedades. Mantener la jaula limpia y exenta de exceso de materia fecal y de alimento es importante a la hora de controlar infecciones bacterianas; los alimentos en estado de descomposición y las heces son un medio de crecimiento idóneo para bacterias que pueden superar entonces los mecanismos normales de protección que tienen las aves. En algunas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento pueden usarse como agua de desinfección y/o revestimiento para al menos porciones de una jaula de un ave para ayudar a inhibir el crecimiento de microbios.

Cabe resaltar que al menos algunos veterinarios creen que diversos antibióticos de venta sin receta comercializados por tiendas de mascotas tienen poco efecto puesto que la mayoría de las bacterias son resistentes a los mismos. Puesto que estos se mezclan más comúnmente con el agua de bebida, es muy difícil una dosificación exacta de las aves. En la mayoría de los casos la medicación tiene un sabor que desagrada al ave, de modo que estas beben

menos agua del que deben, añadiendo otro factor de estrés al ave ya enferma. Muchos veterinarios creen que los medicamentos deberían administrarse directamente al ave bien como medicación oral directamente en la boca o buche, o como inyecciones. Para la mayoría de los propietarios no resulta difícil aprender a administrar inyecciones y muchas veces esta es la forma más sencilla y menos estresante de medicar a un ave.

- 5 Algunas infecciones bacterianas que tienen las aves se cree que pueden transmitirse a los humanos. El agente bacteriano más importante que es un riesgo para los humanos son las micobacterias o tuberculosis. Las aves pueden portar *M. tuberculosis*, la forma humana de tuberculosis y *M. avium*, la forma aviaria de la tuberculosis que puede transmitirse al hombre. Aunque estas infecciones no son comunes en la mayoría de las especies de aves, deben tenerse en cuenta puesto que estas enfermedades son muy difíciles de tratar y potencialmente devastadoras para el hombre y las aves. Los humanos con inmunosupresión debido a estados patológicos como el SIDA o cáncer tendrán particular cuidado en la exposición a aves que puedan ser portadoras de enfermedades zoonóticas (enfermedades que pueden transmitirse al hombre). Las aves con la forma humana de la tuberculosis la contraen muy posiblemente directamente de un humano infectado con el que el ave ha estado en contacto directo. La forma aviaria de la tuberculosis puede propagarse entre aves y puede ser contagiosa a los seres humanos. El tratamiento de tuberculosis en aves es altamente controvertido debido al riesgo para la salud de los humanos. El diagnóstico de la tuberculosis es difícil y frecuentemente requiere una biopsia, bien de un paciente vivo o en la autopsia. Las pruebas disponibles para el rastreo de aves se limitan al examen al microscopio de las heces para detectar la presencia de la bacteria de la tuberculosis y esto no es muy bueno en las infecciones adquiridas.

20 **Composiciones que comprenden compuestos policíclicos con puente para el tratamiento de enfermedades orales**

Todos los tipos de enfermedades de los dientes y las encías pueden conducir a graves problemas de salud en animales y seres humanos. Los perros y gatos pueden hacer un uso mucho más completo de sus dientes que lo hacen los humanos - usando los mismos en formas que los humanos usan normalmente sus manos. Por esta razón, el dolor de dientes, la enfermedad dental y la pérdida de piezas dentales pueden tener todas graves consecuencias para las mascotas. Los daños a piezas dentales y encías en mascotas son permanentes e irreversibles.

En algunas realizaciones, este antimicrobiano puede ser incorporado en el sistema dental de la mascota para la prevención de la placa (por ejemplo, OraVet™ un sistema de prevención de la placa clínicamente probado [Merial, Duluth, GA]). Un sistema que caracteriza un sellante de barrera dental y un gel de prevención de la placa que puede reducir de forma significativa la formación de placa y los cálculos, dos factores en el inicio de la enfermedad periodontal. Las composiciones descritas en el presente documento pueden usarse, por ejemplo, para la salud oral dental general y el mantenimiento preventivo, enjuagues orales para cirugía dental y/o infección oral, estomatitis.

También existen en numerosos productos tales como revestimientos requisitos exigentes tales como para los materiales dentales. Recientes desarrollos en nanotecnología son cada vez más considerados para abordar estos requisitos. Un reto fundamental para la adopción extendida de la nanotecnología para tales aplicaciones es la capacidad de fabricar nanopartículas discretas no aglomeradas que pueden distribuirse de forma homogénea en resinas o revestimientos para producir nanocompuestos.

En algunas realizaciones, una composición dental puede incluir compuestos policíclicos con puente. Al menos uno de los compuestos policíclicos con puente puede incluir al menos dos grupos cíclicos. Al menos dos de los grupos cíclicos pueden incluir restos amonio cuaternario o amina. En algunas realizaciones, al menos dos de los grupos cíclicos pueden definirse al menos en parte por restos amonio cuaternario. Los compuestos policíclicos con puente pueden incluir cualquiera de los compuestos descritos en la presente memoria.

En algunas realizaciones, una composición puede aplicarse a una superficie oral o al menos a una porción de una superficie oral. Una superficie oral puede incluir al menos una porción de una fijación dental.

Un procedimiento puede incluir aplicar una composición dental a una fijación dental tales como puentes, fundas, retenedores, dentaduras postizas y cualquier fijación dental temporal o permanente en la cavidad oral.

En algunas realizaciones, una composición dental puede incluir nanopartículas de núcleo-envoltura como las descritas en el presente documento.

En algunas realizaciones, una composición dental puede incluir nanopartículas como las descritas en el presente documento.

50 Una composición dental y un procedimiento de uso de la misma puede usarse en la restauración de la función y anatomía de una pieza dental. Las composiciones dentales como las descritas en el presente documento pueden usarse en agentes ligantes, cementos de resina, sellantes, barnices, geles y resinas. Las composiciones dentales pueden incluir monómeros insaturados polimerizables, oligómeros, prepolímeros o combinaciones de los mismos. Las composiciones dentales pueden inhibir la caries y/o el crecimiento microbiano en y alrededor de la cavidad oral. Las composiciones dentales pueden inhibir la caries secundaria.

5 Algunas de las bacterias encontradas comúnmente que conducen a caries y/u otras afecciones orales se conocen de hace tiempo (por ejemplo, *Actinomyces israelii*, *A. viscosus*, *A. naeslundii*, *Arachnia propionica*, *Rothia dentocariosa*, *Bacterionema matruchotii* y *Corynebacterium acnes*) como se describe por J.M Slack, et. al. en J. Dent. Res 50(1): 78-82, 1971, incorporada por referencia como si se describiera en su totalidad en el presente documento. Otras bacterias que conducen a afecciones orales pueden incluir *Streptococcus mutans*, *Porphyromonas Gingivalis* y *Haemophilus actinomycetemcomitans*.

10 En particular, la estomatitis es un problema muy común en felinos que da lugar a inflamación de la cavidad oral y pérdida de piezas dentales. Las lesiones odontoclásticas reabsortivas felinas (LORF) son una enfermedad oral muy común en gatos y se cree que puede ser una combinación de diferentes afecciones. Los compuestos policíclicos con puente usados en combinación con o sin agentes farmacéuticamente activos pueden demostrar eficacia en la inhibición y/o alivio de estomatitis y/o LORF.

15 FIGS. 1-4 representan compuestos policíclicos (308, 309 y/o 113a) probados frente a *Streptococcus Mutans* y *Aspergillus niger*. FIGS. 5-7 representan una representación gráfica de pruebas del ensayo de tiempo de exposición - supervivencia del compuesto policíclico con puente 5 frente a *Haemophilus Actinomycetemcomitans*, *Streptococcus mutans* y *Porphyromonas Gingivalis*, respectivamente. Los resultados de las pruebas demuestran cómo los compuestos policíclicos con puente son eficaces contra microbios destructores conocidos.

En algunas realizaciones, las composiciones dentales pueden potenciar actividad antimicrobiana sostenida con mínimos daños a la estructura viva y a los tejidos circundantes y sin afectar a las propiedades restauradoras de la composición.

20 En algunas realizaciones, las composiciones dentales descritas en el presente documento pueden usarse para el tratamiento de traumatismo oral. Las composiciones dentales pueden usarse para kits en el campo del tratamiento de traumatismo oral usados para el tratamiento temporal o permanente de traumatismo oral en el campo cuando no esté fácilmente disponible ayuda especializada. Las composiciones dentales pueden usarse en combinación con gelificantes, absorbentes y/o coagulantes para preparar apósitos para heridas con antimicrobianos orales.

25 Se ha demostrado que las nanopartículas permiten una reducción de casi un 50% en la retracción del relleno. Se sugiere que estas nanopartículas son particularmente útiles para la fabricación de restauraciones que soportan carga y cosméticas. Ejemplos de nanopartículas y propiedades generales que estas imparten a composiciones dentales pueden encontrarse en la patente de Estados Unidos número 6.593.395.

30 Un material compuesto dental puede tener una elevada resistencia requerida para restauraciones que soportan carga, manteniendo aun una apariencia brillante, incluso después de un desgaste sustancial. Gracias al uso de partículas que tienen un tamaño medio de partículas de aproximadamente 0,05 micrómetros y 0,50 micromolar, el material compuesto es útil en restauraciones que soportan cargas y en restauraciones cosméticas. El relleno estructural usado se muele típicamente hasta un tamaño medio de partículas menor que 0,5 micromolar y también incluye un nanorrelleno que tiene partículas discretas de un tamaño medio de partículas menor que 100 nm para mejorar las características de manipulación y mecánicas. Los materiales compuestos dentales preferidos mantienen su acabado superficial incluso después de un uso sustancial y también tienen las propiedades de resistencia de las resinas compuestas híbridas.

35 En algunas realizaciones, un material compuesto dental, que comprende: una base de resina polimerizable; y aproximadamente 10% en volumen a aproximadamente 80% en volumen de relleno que consiste esencialmente en un relleno estructural molido y un nanorrelleno no estructural, donde el relleno estructural molido comprende de aproximadamente 10% en volumen a aproximadamente 70% en volumen del material compuesto y consiste en partículas molidas de tamaño medio de partículas de aproximadamente 0,05 μm a aproximadamente 0,50 μm , y donde el relleno estructural molido contiene menos de 50% en volumen de partículas mayores que 0,5 μm de diámetro, y donde el nanorrelleno no molido comprende de aproximadamente 1,0% en volumen a aproximadamente 15% en volumen del material compuesto y consiste esencialmente en partículas de gamma-alúmina discretas, no agregadas que tienen un tamaño medio de partículas igual o inferior a aproximadamente 40 nm.

El material compuesto de resina, en la forma curada, puede tener una resistencia a la flexión de al menos 100 MPa.

El material compuesto de resina, en la forma curada, puede tener una resistencia a la flexión de al menos 120 MPa.

La base de resina comprende un compuesto de vinilo polimerizable.

50 El relleno estructural molido contiene menos de 10% en volumen de partículas por encima de 0,8 μm de diámetro.

El nanorrelleno no molido comprende de aproximadamente 5 a aproximadamente 12% en volumen del material compuesto.

El nanorrelleno no molido puede tener un índice de refracción en el intervalo de aproximadamente 1,48 a aproximadamente 1,6.

- Un material compuesto dental que comprende: una base de resina polimerizable; y aproximadamente 11% en volumen a aproximadamente 80% en volumen de relleno en la base de resina, consistiendo el relleno esencialmente en un relleno estructural molido y un nanorrelleno no estructural, donde el relleno estructural molido comprende de aproximadamente 10% en volumen a aproximadamente 70% en volumen del material compuesto y consiste en partículas molidas que tienen un tamaño medio de partículas de aproximadamente 0,05 μm a aproximadamente 0,50 μm , y donde el nanorrelleno no molido comprende de aproximadamente 1,0% en volumen a aproximadamente 15% en volumen del material compuesto y consiste esencialmente en partículas de aluminosilicato discretas, no agregadas que tienen un tamaño medio de partículas menor que aproximadamente 100 nm, y una relación molar 1:4 de Al_2O_3 a SiO_2 .
- 5 El material compuesto de resina, en la forma curada, tiene una resistencia a la flexión igual o superior a aproximadamente 120 MPa.
- La base de resina incluye un compuesto de vinilo polimerizable.
- El nanorrelleno no molido comprende de aproximadamente 5% en volumen a aproximadamente 12% en volumen del material compuesto.
- 10 Las partículas de aluminosilicato tienen un tamaño medio de partículas de aproximadamente 80 nm.
- El material compuesto de resina, en la forma curada, tiene una resistencia a la flexión de al menos 100 MPa.
- El relleno estructural molido contiene menos de 10% en volumen de partículas mayores que 0,8 μm de diámetro.
- El nanorrelleno no molido tiene un índice de refracción en el intervalo de aproximadamente 1,48 a aproximadamente 1,6.
- 20 Una composición dental puede incluir un compuesto polimerizable, un sistema iniciador de la polimerización, compuestos policíclicos con puente, o combinaciones de los mismos. Estas composiciones pueden ser adecuadas para la restauración de la funcionalidad y anatomía de una pieza dental dañada. Usos pueden incluir, aunque sin quedar limitados a los mismos, uso como imprimaciones dentales, adhesivos, selladores superficiales, capas de revestimiento, cementos obturadores, barnices, materiales de impresión, equipo y sistemas de impresión y materiales compuestos restauradores. Usos pueden incluir, aunque sin quedar limitados a los mismos, materiales de impresión, revestimientos para bandejas de impresión y sistemas de impresión. En algunas realizaciones, las composiciones dentales pueden impartir actividad antimicrobiana a una estructura en contacto con los dientes y/o a un tejido circundante.
- 25 Las presentes composiciones dentales pueden incluir un compuesto polimerizable (por ejemplo, al menos un monómero polimerizable o prepolímero seleccionado de los conocidos en la técnica de materiales dentales) incluyendo amidas, ésteres, alquenos, iminas, acrilatos, metacrilatos, uretanos, ésteres de vinilo o materiales a base de epoxi polimerizables. Otros compuestos polimerizables pueden incluir los basados en estireno, estireno acrilonitrilo, sulfonas, acetales, carbonatos, éteres de pentileno, sulfuros de fenileno u otras unidades polimerizables listadas en el presente documento. Ejemplos de composiciones dentales y aditivos usados típicamente pueden encontrarse en la patente de Estados Unidos número 6.326.417. Ejemplos de composiciones dentales y aditivos usados típicamente pueden encontrarse en la patente de Estados Unidos y en la solicitud de patente de Estados Unidos números 6.500.004; 6.326.417; 2001009931; 20050252413; y 20030134933 (sellantes con base ácida).
- 30 Compuestos polimerizables pueden incluir monómeros etilénicamente insaturados y prepolímeros e incluyen los basados en monómeros acrílicos y metacrílicos, por ejemplo, los descritos en la patente de Estados Unidos número 3.066.112, patente de Estados Unidos número 3.179.623, y patente de Estados Unidos número 3.194.784 de Bowen; patente de Estados Unidos número 3.751.399 y patente de Estados Unidos número 3.926.906 de Lee et al.; y la patente de Estados Unidos número 5.276.068, de cesión común, de Wakline. Pueden usarse monómeros a base de metacrilato (por ejemplo, producto de condensación de bisfenol A y metacrilato de glicidilo, 2,2'-bis [4-(3 - metacriloxi-2-hidroxi propoxi)-fenil]-propano ("BIS-GMA"), pentaacrilato de dipentaeritritol (DPEPA), dimetacrilato de pentaeritritol (PEDM), el producto de condensación de bisfenol A etoxilado y metacrilato de glicidilo ("EBPA-DMA"), y el producto de condensación de 2 partes de metacrilato de hidroximetilo y 1 parte de bis(cloroformiato de) trietilenglicol ("PCDMA")). Los compuestos polimerizables pueden incluir dimetacrilatos a base de poliuretano ("PUDMA").
- 35 Los compuestos polimerizables pueden incluir monómeros diluyentes polimerizables. Tales monómeros se usan generalmente para ajustar la viscosidad de la composición polimerizable. Monómeros diluyentes a base de metacrilato adecuados pueden incluir, aunque sin quedar limitados a los mismos, metacrilatos de hidroxialquilo (por ejemplo, metacrilato de 2-hidroxietilo, dimetacrilato de 1,6-hexanodiol y metacrilato de 2-hidroxipropilo); dimetacrilato de glicerilo; y metacrilatos de etilenglicol (por ejemplo, metacrilato de etilenglicol, metacrilato de dietilenglicol, metacrilato de trietilenglicol, dimetacrilato de trietilenglicol y metacrilato de tetraetilenglicol).
- 40 Los compuestos polimerizables pueden incluir monómeros diluyentes polimerizables. Tales monómeros se usan generalmente para ajustar la viscosidad de la composición polimerizable. Monómeros diluyentes a base de metacrilato adecuados pueden incluir, aunque sin quedar limitados a los mismos, metacrilatos de hidroxialquilo (por ejemplo, metacrilato de 2-hidroxietilo, dimetacrilato de 1,6-hexanodiol y metacrilato de 2-hidroxipropilo); dimetacrilato de glicerilo; y metacrilatos de etilenglicol (por ejemplo, metacrilato de etilenglicol, metacrilato de dietilenglicol, metacrilato de trietilenglicol, dimetacrilato de trietilenglicol y metacrilato de tetraetilenglicol).
- 45 Cuando se usan como imprimaciones, adhesivos o imprimación/adhesivo, las composiciones dentales pueden incluir un compuesto polimerizable que incluye monómeros polimerizables hidrófilos para mejorar las características de
- 50
- 55

unión de la composición dental. Monómeros hidrófilos polimerizables adecuados pueden tener grupos funcionales carboxilo, fosforilo, sulfonilo y/o hidroxilo. Ejemplos de monómeros hidrófilos polimerizables que tienen al menos un grupo carboxilo pueden incluir, aunque sin quedar limitados a los mismos, ácido metacrílico, ácido maleico ácido p-vinilbenzoico, ácido 11-metacrilóiloxi-1,1-undecanodicarboxílico, ácido 1,4-dimetacrilóiloxietilpiromelítico, ácido 6-metacrilóiloxi-etilnaftaleno-1,2,6-tricarboxílico, ácido 4-metacrilóiloxi-etiltrimelítico y los anhídridos de los mismos, ácido 4-metacrilóiloxi-etiltrimelítico ("4-MET") y un anhídrido del mismo ("4-META"), ácido 4-(2-hidroxi-3-metacrilóiloxi)butiltrimelítico y un anhídrido del mismo, metacrilato de 2,3-bis(3,4-dicarboxibenzoiloxi)propilo, metacrilóiloxitirosina, N-metacrilóiloxitirosina, N-metacrilóiloxi-fenilalanina, ácido metacrilóilo-p-aminobenzoico, un aducto de metacrilato de 2-hidroxietilo con anhídrido piromelítico (PMDM), y un aducto de metacrilato de 2-hidroxietilo con dianhídrido de 3,3',4,4'-benzofenonetetracarboxílico (BTDA) o dianhídrido 3,3',4,4'-bifeniltetracarboxílico. Monómeros hidrófilos pueden incluir BPDm, el producto de reacción de un dianhídrido aromático con un exceso de 2-HEMA (metacrilato de 2-hidroxietilo), como se describe en la patente de Estados Unidos número 5.348.988. Otros monómeros hidrófilos pueden incluir EDMT, el producto de reacción de metacrilato de 2-hidroxietilo ("2-HEMA") con dianhídrido de bistrimelitato de etilenglicol; DSDM, el producto de reacción de dianhídrido 3,3',4,4'-difenilsulfona tetracarboxílico y 2-HEMA; PMDM, y PMGDM, el aducto de dianhídrido piromelítico con dimetacrilato de glicerol.

Ejemplos de compuestos polimerizables que tienen al menos un grupo ácido fosfórico pueden incluir, aunque sin quedar limitados a los mismos, acidofosfato de 2-metacrilóiloxi-etilo, acidofosfato de 2-metacrilóiloxi-propilo, acidofosfato de 4-metacrilóiloxi-butilo, acidofosfato de 8-metacrilóiloxi-octilo, acidofosfato de 10-metacrilóiloxi-decilo, acidofosfato de bis(2-metacrilóiloxi-etilo) y acidofosfato de 2-metacrilóiloxi-etilfenilo. El grupo ácido fosfórico en estos compuestos puede reemplazarse por un grupo ácido tiosfórico. Ejemplos de compuestos polimerizables pueden incluir acidofosfato de 2-metacrilóiloxi-etilfenilo y acidofosfato de 10-metacrilóiloxi-decilo. Ejemplos de monómeros polimerizables que tienen al menos un grupo ácido sulfónico incluyen metacrilato de 2-sulfoetilo, metacrilato de 3-sulfo-2-butilo, metacrilato de 3-bromo-2-sulfo-2-propilo, metacrilato de 3-metoxi-1-sulfo-2-propilo y metacrilamida de 1,1-dimetil-2-sulfoetilo.

Todos los monómeros polimerizables anteriores pueden usarse solos o en combinación. Todos los compuestos polimerizables anteriores pueden ser primero polimerizados y luego añadidos a la composición como polímero. Los polímeros pueden comprarse. En algunas realizaciones, un polímero puede combinarse con un compuesto policíclico con puente para formar una composición. Los polímeros pueden polimerizarse adicionalmente durante un proceso de curado después de que se ha aplicado una composición a una superficie oral. En algunas realizaciones, un polímero, añadido a una composición, puede incluir poli(acetato de vinilo-co-ácido crotonico). Una composición puede incluir uno o más disolventes. Los disolventes pueden incluir disolventes respetuosos con el medio ambiente (por ejemplo, agua, alcohol (por ejemplo, etanol). Los disolventes pueden aplicarse a una superficie oral como parte de una composición. Al menos parte de los disolventes puede evaporarse cuando la composición forma una película sobre la superficie oral a la cual se aplicó la composición.

Una composición dental puede incluir un sistema iniciador de polimerización, incluyendo sistema de curado con luz, autocurado, curado dual y curado al vacío, térmico y a presión, así como cualquier combinación de los mismos. Los sistemas de curado con luz visible emplean compuestos sensibles a la luz (por ejemplo, bencil dicetonas y DL-canfoquinona) en cantidades que varían de aproximadamente 0,05 a 0,5 por ciento en peso. Los sistemas de curado con luz visible pueden incluir aceleradores de polimerización (por ejemplo, diversas aminas terciarias orgánicas bien conocidas en la técnica). En composiciones curables con luz visible, las aminas terciarias son en general derivados de acrilato tales como metacrilato de dimetilaminoetilo y, en particular, metacrilato de dietilaminoetilo ("DEAME") en cantidades en el intervalo de aproximadamente 0,05 a 0,5 por ciento en peso.

Las composiciones autocurantes pueden contener iniciadores de la polimerización por radicales libres tales como, por ejemplo, peróxidos en cantidades que varían de aproximadamente 2 a 6 por ciento en peso. Iniciadores de radicales libres adecuados pueden incluir peróxido de laurilo, hidroperóxido de tributilo, hidroperóxido de cumeno y peróxido de benzoilo. Los sistemas curables por calor o presión también incluyen iniciadores de curado térmico tales como ácidos sulfínicos aromáticos y sales de los mismos, peróxido de benzoilo, 1,1'-azobis(ciclohexanocarbonitrilo), u otros iniciadores de radicales libres. Los aceleradores de polimerización usados con estos incluyen aminas terciarias, en general aminas terciarias aromáticas tales como 4-(N,N-dimetil)aminobenzoato de etilo ("EDAB"), dimetil-p-toluidina, dihidroxietil-p-toluidina y similares, en cantidades que varían de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 4,0 por ciento en peso.

Las composiciones restauradoras dentales pueden comprender también otros aditivos y disolventes conocidos en la técnica, por ejemplo, absorbentes de la radiación ultravioleta, antioxidantes tales como BHT, estabilizadores, rellenos, pigmentos, opacificadores, agentes mejoradores de la manipulación y otros. Un absorbente ultravioleta puede emplearse en cantidades que varían de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 5,0 por ciento en peso. Tales absorbentes ultravioleta pueden ser deseables en composiciones curables por luz visible con el fin de evitar la decoloración de la resina por luz ultravioleta incidente. Absorbentes ultravioleta adecuados pueden incluir diversos gelificantes, diversas benzofenonas, en particular UV-9 y UV-5411 disponibles de American Cyanamid Company, y benzotriazoles conocidos en la técnica, en particular 2-(2'-hidroxi-5'-metilfenil)-benzotriazol, comercializado con la marca TINUVIN P por Ciba-Geigy Corporation, Ardsley, N.Y.

5 Rellenos, tales como sílice coloidal, vidrios de bario, rellenos fibrosos, cuarzo, rellenos cerámicos y similares pueden incorporarse en composiciones dentales, en particular, cuando como agentes ligantes se van a usar cementos obturadores o materiales compuestos de relleno. Rellenos adecuados pueden incluir rellenos usados convencionalmente en la industria dental capaces de unirse covalentemente a la propia matriz de la resina o a un agente de acoplamiento que está unido covalentemente a ambos. Se conocen agentes de acoplamiento de silano, por ejemplo, metacriloxipropil trimetoxi silano. Tales rellenos se describen en las patentes de Estados Unidos números 4.544.359 y 4.547.531. Ejemplos de materiales de relleno adecuados pueden incluir, aunque sin quedar limitados a los mismos, sílice amorfa, sílice esférica, sílice coloidal, vidrios de bario, cuarzo, rellenos cerámicos, vidrios de silicato, hidroxapatita, carbonato de calcio, fluoroaluminosilicato, sulfato de bario, cuarzo, silicato de bario, 10 silicato de estroncio, borosilicato de bario, boroaluminosilicato de bario, borosilicato de estroncio, boroaluminosilicato de estroncio, fibras de vidrio, silicato de litio, fosfato de calcio amoniado, fosfato de calcio desamoniado, alúmina, óxido de circonio, óxido de estaño, polvos poliméricos, poli(metacrilato de metilo), poliestireno y poli(cloruro de vinilo), óxido de titanio y combinaciones de los mismos . Rellenos particularmente adecuados para materiales del tipo de rellenos dentales preparados son los que tienen un tamaño de partículas en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5,0 micrómetros, junto con un coloide de silicato que tiene un tamaño de partículas en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 0,07 micrómetros.

Los antimicrobianos pueden ser eficaces en general contra organismos que causen caries secundaria y no deben afectar de forma adversa a las propiedades físicas requeridas de las composiciones curadas, en particular la adsorción de agua, resistencia a la tracción diametral y la dureza. En particular, la especificación ADA número 27 requiere que los materiales compuestos de resinas dentales tengan valores de adsorción de agua por debajo de 50 $\mu\text{g}/\text{mm}^3/\text{semana}$. Materiales restauradores dentales comerciales usados como materiales de relleno tienen preferiblemente valores de adsorción de agua menores que aproximadamente 30, menores que aproximadamente 20, o menores que aproximadamente 15 $\mu\text{g}/\text{mm}^3/\text{semana}$. La especificación ADA número 27 especifica que la resistencia a la tracción diametral (DTS) para materiales compuestos dentales de relleno (tipo II) será como mínimo de 34 MPa. Materiales restauradores dentales comerciales usados como materiales de relleno pueden tener valores de DTS mayores que aproximadamente 38, mayores que aproximadamente 40, o mayores que aproximadamente 45 MPa. La resistencia a la unión a dentina debe ser al menos aproximadamente 10 MPa, al menos aproximadamente 15 MPa, al menos aproximadamente 18 MPa, o al menos aproximadamente 20 MPa.

Las composiciones dentales pueden usarse como imprimaciones de unión o adhesivos. Cuando las composiciones dentales se van a usar como imprimaciones de unión, adhesivos o imprimaciones/adhesivos, se usan disolventes volátiles tales como agua, alcohol, acetona y similares para diluir el compuesto(s) polimerizable. Las cantidades particulares de compuesto(s) polimerizable y disolvente pueden ajustarse para que proporcionen una viscosidad suficiente tal que se puedan aplicar en una o en un número relativamente bajo de capas y conseguir un revestimiento delgado uniforme, del sustrato dental, proporcionando al mismo tiempo elevadas resistencias de unión 35 entre el sustrato dental y el material de restauración o componente dental. Opcionalmente, pueden incorporarse estabilizadores de la vida útil opcionales, u otros ingredientes modificadores conocidos en la técnica.

Las composiciones dentales pueden usarse como agente de unión y/o como revestimiento de base bajo materiales restauradores tales como materiales compuestos de resina, aleaciones de amalgama de plata y similares.

40 Los achaques más comunes observados por veterinarios en perros y gatos son problemas dentales. Más de la mitad de todas las mascotas sufre gingivitis, cálculo dental o problemas dentales similares.

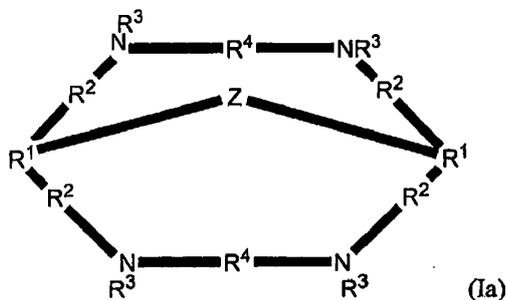
El cálculo es una acumulación parda de placa localizada que se extiende hacia abajo en el diente desde la línea de las encías. El cálculo es el refugio de bacterias que puede tener graves consecuencias para la salud general de su mascota. Estas bacterias pueden causar no solo abscesos y pérdida de piezas dentales, sino que también pueden tener efectos posteriores - dando lugar incluso a daño de un órgano puesto que las bacterias son portadas desde la boca a través del torrente sanguíneo. 45

Las composiciones dentales pueden usarse como cementos de obturación dental y/o materiales de relleno de cavidades.

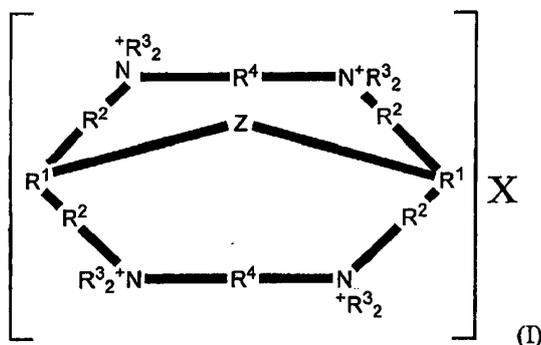
En algunas realizaciones, elementos usados en revestimientos antimicrobianos como se describe en el presente documento en asociación con otras aplicaciones o en otros puntos del presente documento (por ejemplo, bajo el epígrafe "Matrices") también pueden incorporarse en una composición con fines dentales. 50

La presente invención se refiere a la cláusula E: Una composición química que comprende:

un compuesto químico, donde el compuesto químico comprende uno o más compuestos policíclicos con puente, comprendiendo el compuesto químico una estructura general (Ia) o (I):



5 y/o



en la que cada R^1 es, de forma independiente, un grupo alquil-arilo, un grupo alquil-arilo sustituido, un grupo alquilo, un grupo alquilo sustituido, un grupo arilo, un grupo arilo sustituido, N, N^+H N^+R^3 , un grupo heterociclo, o un grupo heterociclo sustituido;

10 en la que cada R^2 es, de forma independiente, un grupo alquil-arilo, un grupo alquil-arilo sustituido, un grupo alquilo, un grupo alquilo sustituido, un grupo arilo, un grupo arilo sustituido, un grupo heterociclo, un grupo heterociclo sustituido, un enlace covalente, o un alqueno;

15 en la que cada R^3 es, de forma independiente, hidrógeno, un agente farmacéuticamente activo, un grupo alquil-arilo, un grupo alquil-arilo sustituido, un grupo alquilo, un grupo alquilo sustituido, un grupo arilo, un grupo arilo sustituido, un grupo heterociclo, un grupo heterociclo sustituido, un alqueno, un éter, un resto guanidina, un PEG, un PEI, o cualquier combinación de estos;

en la que cada R^4 es, de forma independiente, un grupo alquil-arilo, un grupo alquil-arilo sustituido, un grupo alquilo, un grupo alquilo sustituido, un grupo arilo, un grupo arilo sustituido, un grupo heterociclo o un grupo heterociclo sustituido, un éter, una amida, un alcohol, un éster, una sulfonamida, una sulfanilamida o un alqueno;

20 en la que Z comprende al menos un puente, donde al menos uno de los puentes es $-R^2-N^+R^3_2-R^4-N^+R^3_2-R^2-$, $-R^2-NR^3-R^4-N^+R^3_2-R^2-$, $-R^2-NR^3-R^4-NR^3-R^2-$ o $-R^2-N=R^4=N-R^2-$, y donde cada puente acopla independientemente R^1 a R^1 ; y

en la que X comprende al menos un contraion;

25 al menos dos agentes farmacéuticamente activos por compuesto policíclico con puente, donde el agente farmacéuticamente activo está configurado para inhibir y/o aliviar al menos una dolencia.

La composición química de la cláusula E, que comprende además uno o más de los siguientes:

uno o más compuestos polimerizables;

un prepolímero o un polímero, por ejemplo, poli(acetato de vinilo)-co-ácido crotónico;

al menos un disolvente, por ejemplo, agua o alcohol, por ejemplo, etanol; y

30 un líquido viscoso farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, glicerina.

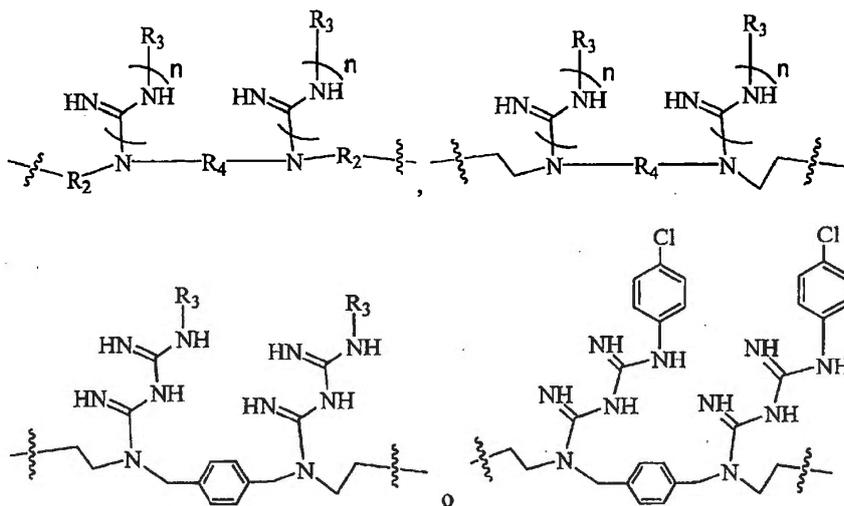
La composición química de la cláusula E, que comprende además uno o más compuestos polimerizables,

en la que la composición química está configurada de modo que, cuando la composición química se aplica a una superficie y se cura, entonces al menos una porción de la composición forma un revestimiento antimicrobiano

o una barrera sobre al menos una porción de la superficie.

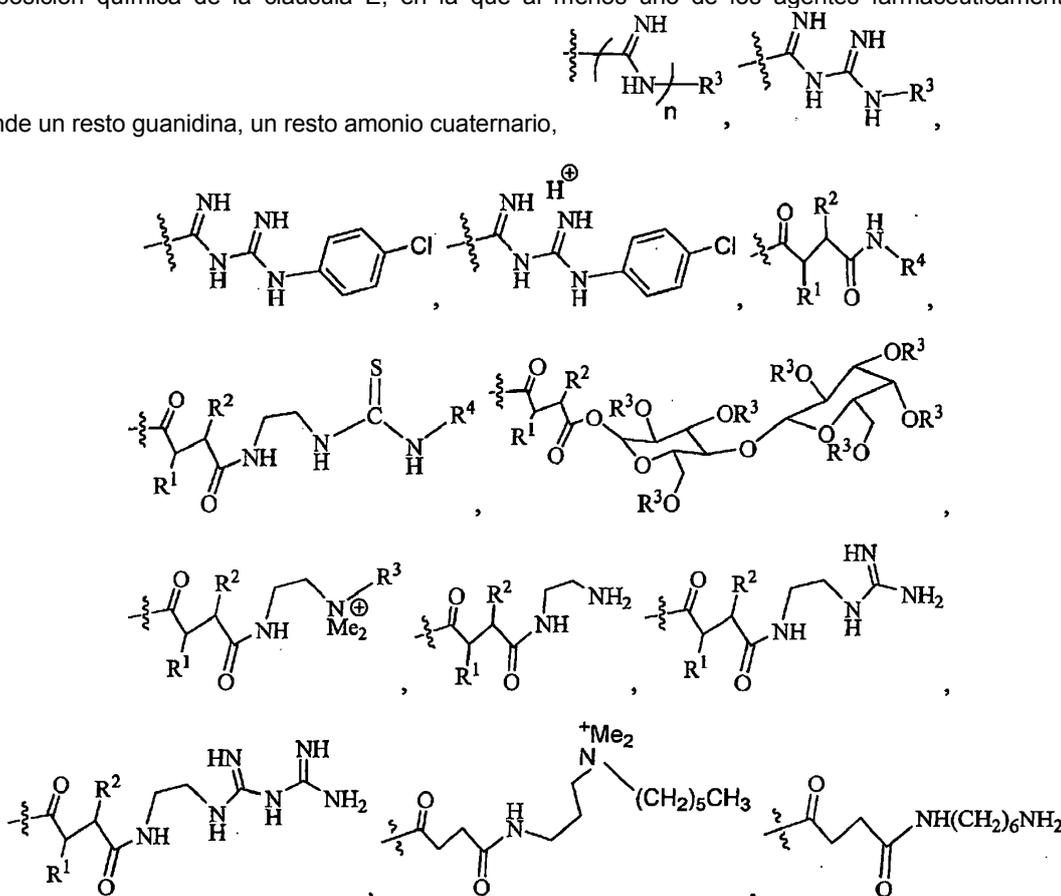
- 5 La composición química de la cláusula E, en la que el compuesto químico es una sal del compuesto químico que comprende al menos un contraion, por ejemplo, un ion acetato o un ion gluconato.

La composición química de la cláusula E, en la que al menos un Z comprende:



- 10 La composición química de la cláusula E, en la que al menos uno de los agentes farmacéuticamente activos

comprende un resto guanidina, un resto amonio cuaternario,



15

un resto arilo halogenado; o

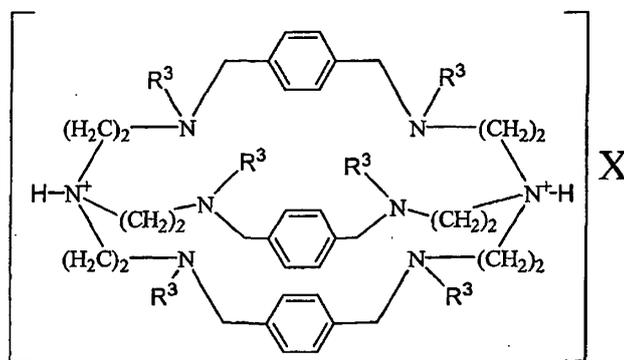
al menos un resto amonio cuaternario.

- 5 La composición química de la cláusula E, en la que al menos un X es un polímero, un monómero, un anión, una base conjugada de un ácido, un halógeno, contiene boro, o contiene nitrógeno, por ejemplo, en la que al menos un X es hexafluorofosfato, una bis(trifluorometanosulfonyl)imida, un nitrato, o un borato, por ejemplo, tetrafluoroborato.

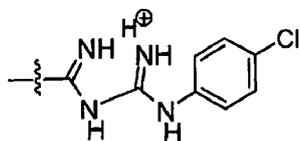
La composición química de la cláusula E, en la que al menos uno de los agentes farmacéuticamente activos es un agente antivírico, un agente antiinflamatorio, o un agente antimicrobiano, por ejemplo, un agente para la enfermedad periodontal, un inhibidor de la fijación de las bacterias periodontales, un inhibidor de las enzimas de la enfermedad periodontal, un inhibidor de la fijación de las enzimas de la enfermedad periodontal.

- 10 La composición química de la cláusula E, en la que al menos uno de los agentes farmacéuticamente activos es un inhibidor de lesiones odontoclásticas reabsortivas felinas (LORF) o un inhibidor de la estomatitis periodontal.

La composición química de la cláusula E, en la que el compuesto químico comprende una estructura general



en la que R³=



- 15 y en la que X comprende al menos un contraion OAc⁻.

Un uso de la composición química descrita en una cualquiera de las cláusulas precedentes en la preparación de un medicamento o un dispositivo médico para el tratamiento de una dolencia oral o una dolencia ótica o una dolencia tópica que afecte a un sujeto.

- 20 El uso de la composición química descrita en una cualquiera de las cláusulas precedentes, en el que el medicamento o dispositivo médico está configurado para aplicarse a una superficie, por ejemplo:

una superficie oral, por ejemplo, al menos una porción de una superficie de un diente, al menos una porción de una encía, al menos una porción de tejido blando y/o al menos una porción de una fijación dental, por ejemplo, un relleno, al menos una porción de un puente y/o al menos una porción de una dentadura postiza, en el que el medicamento o el dispositivo médico se usan para el tratamiento de una dolencia oral;

- 25 una superficie ótica, en el que el medicamento o dispositivo médico se usan para el tratamiento de una dolencia ótica, por ejemplo, ácaros en los oídos y/o infecciones del oído; o

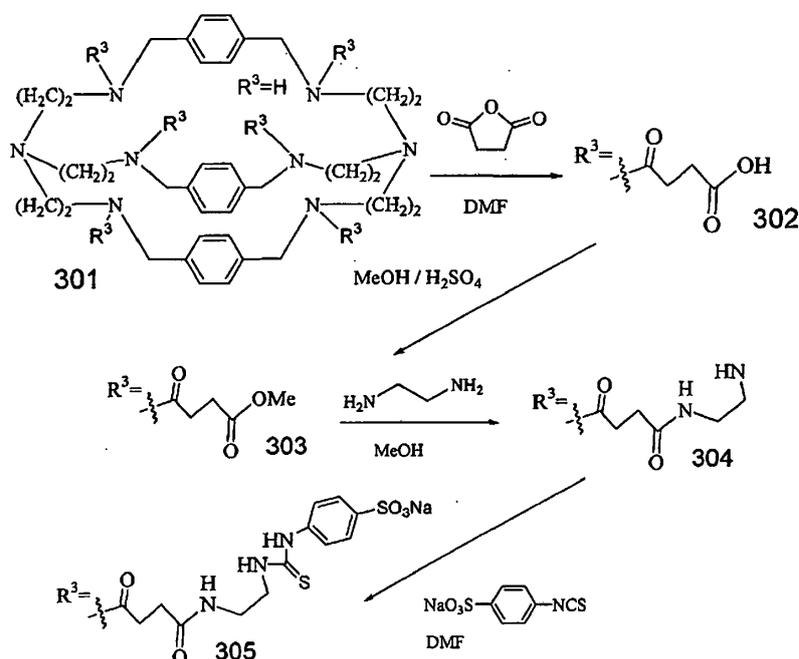
una superficie tópica, en el que el medicamento o dispositivo médico se usan para el tratamiento de una dolencia tópica, por ejemplo, tratar infección bacteriana, infección fúngica o infección vírica.

- 30 El uso de la composición química de una cualquiera de las cláusulas precedentes, en el que la dolencia oral, la dolencia ótica o la dolencia tópica es una infección fúngica, una infección, una infección vírica, una enfermedad, por bacterias, por microbios, por mohos, por levaduras y/o resultante de invasión parásita de un sujeto.

EJEMPLOS

Habiendo descrito ahora la invención, la misma se comprenderá más fácilmente por referencia a los siguientes ejemplos, que se proporcionan a modo de ilustración y no pretenden limitar la presente invención.

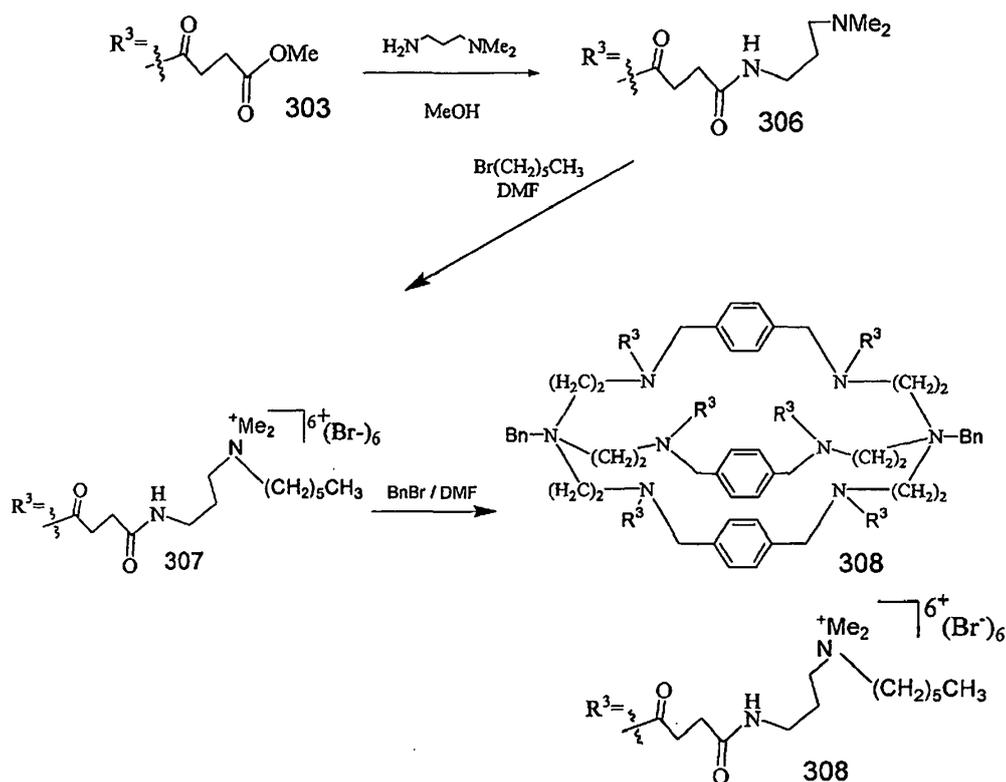
Experimentación general: Todas las manipulaciones se llevaron a cabo con estricta exclusión de aire y agua usando la técnica de Schlenk. Se adquirió dimetilformamida (DMF), 99,8%, anhidra, de Acros Organics. Se adquirió etanol, desnaturalizado, de EMD. Se adquirió metanol con bajo contenido en agua, de J.T. Baker. Se adquirieron diclorometano, anhidro, y acetato de etilo, anhidro, de Aldrich. Estos se usaron sin purificación posterior. Se sintetizó octa-amina **1** como se describe en AllAccem, Inc. patents. Se adquirieron etilendiamina, 3-(dimetilamino)-1-propilamina y bromuro de bencilo de Aldrich. Se adquirieron etilendiamina, trietilamina y acrilato de metilo de Aldrich y se destilaron antes de usar. Se adquirieron yoduro de metilo y 1-bromohexano de Acros Organics. Estos se destilaron antes de usar. Se adquirió anhídrido succínico de Fluka Organics y se adquirió 1,6-hexanodiamina de Aldrich. Estos se sublimaron antes de usar. Se adquirió bicarbonato de sodio de J.T. Baker. Se adquirió ácido sulfúrico de EMD. Estos se usaron sin purificación posterior. También se adquirieron de Aldrich pentóxido de fósforo, en polvo, dicianamida de sodio y sal sódica monohidratada de isotiocianato de 4-sulfenilo. Estos se usaron sin purificación posterior. Se adquirió anhídrido nonenilsuccínico de Aldrich y se secó a vacío en un desecador sobre P₂O₅ durante más de 3 días. También se adquirieron de Aldrich ácido 5-aminoisoftálico y ácido 4-amino-2,7-naftadisulfónico y se usó sin purificación. El análisis de RMN se llevó a cabo en un instrumento JEOL Eclipse⁺ 400 en Acorn NMR, Inc. en Livermore, CA. El análisis de EM se llevó a cabo en Scripps Center for Mass Spectrometry en La Jolla, CA.



Síntesis de **302** y **303**: A un matraz de 100 ml se añadieron **301** (1,06 g, 1,75 mmol) y anhídrido succínico (1,05 g, 10,5 mmol) seguido de DMF (8,75 ml). El sistema se cerró y la solución de reacción se calentó en un baño de aceite a 80 °C durante 14 h. A continuación, los volátiles se eliminaron mediante transferencia por vacío dejando una espuma incolora que se trituró hasta un polvo. Este polvo se combinó con metanol (42,5 ml, 33,6 g, 1,05 mol) y se añadió ácido sulfúrico concentrado (0,292 ml, 5,25 mmol). El matraz de reacción se ajustó a un condensador de reflujo y la solución de reacción se calentó con un baño de aceite a 95 °C durante 14 h. A continuación, la solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió bicarbonato de sodio (0,588 g, 7,00 mmol). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Seguidamente se eliminaron los volátiles mediante transferencia por vacío dejando una pasta blanca. La pasta se extrajo con diclorometano (1 x 10 ml y 3 x 4 ml) y se filtró. Los volátiles se eliminaron del filtrado dejando el producto **303** como un polvo incoloro (1,85 g, 1,44 mmol, 82,5% de rendimiento). Análisis de **302**: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 2,05-2,25, 2,45-2,65, 2,95-3,15 (m, 48H, N[CH₂CH₂N(COCH₂CH₂CO₂H)CH₂C₆H₄CH₂N(COCH₂CH₂CO₂H)CH₂CH₂]₃N), 4,30-4,65 (m, 12H, N[CH₂CH₂N(COCH₂CH₂CO₂H)CH₂C₆H₄CH₂N(COCH₂CH₂CO₂H)CH₂CH₂]₃N), 7,05-7,25 (m, 12H, N[CH₂CH₂N(COCH₂CH₂CO₂H)CH₂C₆H₄CH₂N(COCH₂CH₂CO₂H)CH₂CH₂]₃N), 12,06 (s, 6H, N[CH₂CH₂N(COCH₂CH₂CO₂H)CH₂C₆H₄CH₂N(COCH₂CH₂CO₂H)CH₂CH₂]₃N). IEP-EM (m/z): [M]⁺ 1200, [M]²⁺ 600. (datos de EM de 005-077) Análisis de **303**: RMN de ¹H (400 MHz, Metanol-d₄, δ): 1,8 - 2,35, 2,50 - 2,93 (m, 36H, N[CH₂CH₂N(COCH₂CH₂CO₂Me)CH₂C₆H₄CH₂N(COCH₂CH₂CO₂Me)CH₂CH₂]₃N), 3,05 - 3,30 (m, 12H, N[CH₂CH₂N(COCH₂CH₂CO₂Me)CH₂C₆H₄CH₂N(COCH₂CH₂CO₂Me)CH₂CH₂]₃N), 3,65 - 3,71 (m, 18H, N[CH₂CH₂N(COCH₂CH₂CO₂Me)CH₂C₆H₄CH₂N(COCH₂CH₂CO₂Me)CH₂CH₂]₃N), 4,35 - 4,80 (m, 12H, N[CH₂CH₂N(COCH₂CH₂CO₂Me)CH₂C₆H₄CH₂N(COCH₂CH₂CO₂Me)CH₂CH₂]₃N), 7,13 - 7,43 (m, 12H, N[CH₂CH₂N(COCH₂CH₂CO₂Me)CH₂C₆H₄CH₂N(COCH₂CH₂CO₂Me)CH₂CH₂]₃N). IEP-EM (m/z): [M+Na]⁺ 1306, [M]⁺ 1284, [M]²⁺ 642.

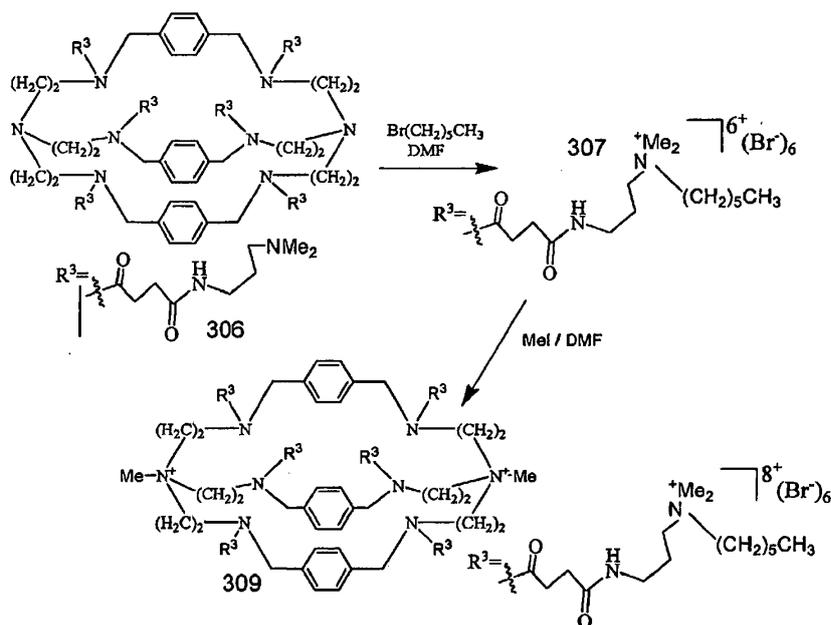
Síntesis de **304**: A un matraz de 100 ml se añadió **303** (4,12 g, 3,21 mmol) seguido de metanol (10,7 ml). A continuación, se añadió a un matraz separado etilendiamina (38,7 ml, 34,7 g, 578 mmol) seguida de metanol (19,3

- ml). Ambas soluciones se enfriaron en baños de salmuera a -3 a -5 °C y se añadió la solución de **303** a la solución de etilendiamina gota a gota durante 5 minutos. Se aclaró el matraz que contenía la solución de **303** con metanol (3 x 2 ml) y se dejó calentar la solución de reacción hasta temperatura ambiente lentamente a medida que se fundía el hielo. Se agitó durante 14 horas. A continuación, el matraz de reacción se calentó con un baño de aceite a 50 °C durante 1 día. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y los volátiles se eliminaron mediante transferencia por vacío dejando una espuma incolora que se trituró hasta un polvo. El polvo se sometió a vacío de < 2,67 kPa mientras que el matraz se calentaba en un baño de aceite a 50 °C durante 1 día. A continuación, se colocó el matraz en un desecador con pentóxido de fósforo bajo vacío estático durante 3 días. El producto es un polvo incoloro (4,06 g, 2,80 mmol, 87,0% de rendimiento). Análisis de **304**: RMN de ¹H (400 MHz, D₂O, δ): 2,15 - 2,85 (m, 48H, N[CH₂CH₂N(COCH₂CH₂CONHCH₂CH₂NH₂)CH₂C₆H₄CH₂N(COCH₂CH₂CONHCH₂CH₂NH₂)CH₂CH₂]₃N), 3,07 - 3,45 (m, 30H, N[CH₂CH₂N(COCH₂CH₂CONHCH₂CH₂NH₂)CH₂C₆H₄CH₂N(COCH₂CH₂CONHCH₂CH₂NH₂)CH₂CH₂]₃N), 4,30 - 4,70 (m, 12 H, N[CH₂CH₂N(COCH₂CH₂CONHCH₂CH₂NH₂)CH₂C₆H₄CH₂N(COCH₂CH₂CONHCH₂CH₂CH₂NH₂)CH₂CH₃]₃N), 7,05 - 7,38 (m, 12H, N[CH₂CH₂N(COCH₂CH₂CONHCH₂CH₂NH₂)CH₂C₆H₄CH₂N(COCH₂CH₂CONHCH₂CH₂NH₂)CH₂CH₂]₃N). IEP-EM (m/z): [M]⁺ 1452, [M]²⁺ 726 y [M]³⁺ 485.
- 15 Síntesis de **305**: A un matraz de 50 ml se añadieron **304** (1,20 g, 0,826 mmol) y DMF (3,4 ml). A continuación se añadió un tercio de la cantidad total de sal sódica monohidratada de isotiocianato de 4-sulfofenilo (1,39 g, 5,45 mmol) y la solución se agitó durante 15 minutos. El segundo tercio de sal sódica monohidratada de isotiocianato de 4-sulfofenilo se añadió seguido de DMF (1,0 ml) y la solución resultante se agitó durante otros 15 minutos. Seguidamente, el tercer tercio de sal sódica monohidratada de isotiocianato de 4-sulfofenilo se añadió seguido de DMF (1,0 ml) y la solución de reacción se agitó durante 2 horas mientras estaba en un baño de agua a 25 °C. Los volátiles se eliminaron de la solución de reacción mediante transferencia por vacío dejando una pasta blanquecina. La pasta se disolvió en agua (5 ml) y el producto precipitó con etanol (30 ml). La solución se filtró dejando el precipitado. Este se disolvió en agua (4 ml), precipitó con etanol (30 ml) y la solución se filtró dejando el precipitado. Este se disolvió en agua (3 ml), precipitó con etanol (30 ml) y se filtró dejando el precipitado. Esta etapa, disolución con agua (3,0 ml), precipitación con etanol (30 ml) y filtración, se llevó cabo de nuevo. Seguidamente, el producto se colocó a vacío durante 14 horas mientras estaba en un baño de agua a 25 °C. Finalmente, el producto se disolvió en agua (5 ml), se filtró y los volátiles se eliminaron del filtrado. La pasta resultante se colocó de nuevo bajo vacío durante 14 h mientras estaba en un baño a 25 °C y el producto se aisló como un polvo blanco (0,691 g, 0,240 mmol, 29,1% de rendimiento no optimizado). Análisis de **305**: RMN de ¹H (400 MHz, D₂O, δ): 1,89 - 2,94 (m, 48H, N[CH₂CH₂N(COCH₂CH₂CONHCH₂CH₂NHCSNHC₆H₄SO₃Na)CH₂CH₂]₃N), 2,95 - 3,90 (m, 42H, N[CH₂CH₂N(COCH₂CH₂CONHCH₂CH₂NHCSNHC₆H₄SO₃Na)CH₂C₆H₄CH₂N(COCH₂CH₂CONHCH₂CH₂NHCSNHC₆H₄SO₃Na)CH₂CH₂]₃N), 4,15 - 4,68 (m, 12H, N[CH₂CH₂N(COCH₂CH₂CONHCH₂CH₂NHCSNHC₆H₄SO₃Na)CH₂CH₂]₃N), 6,93 - 7,25 (m, 12H, N[CH₂CH₂N(COCH₂CH₂CONHCH₂CH₂NHCSNHC₆H₄SO₃Na)CH₂C₆H₄CH₂N(COCH₂CH₂CONHCH₂CH₂NHCSNHC₆H₄SO₃Na)CH₂CH₂]₃N), 7,25 - 7,43, 7,68 - 7,84 (m, 24H, NHC₆H₄SO₃Na).

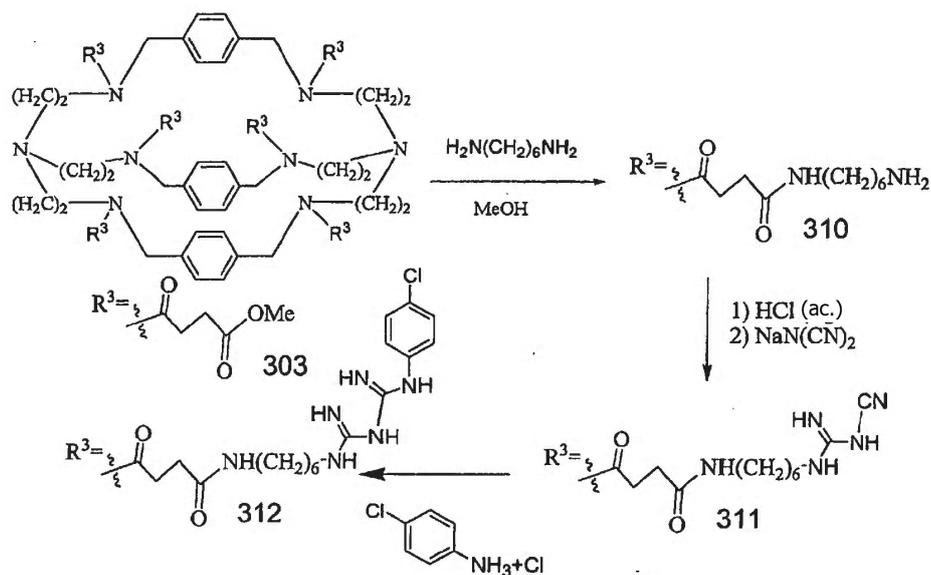


Síntesis de **306**: A un matraz de 5 ml se añadió **3** (0,503 g, 0,392 mmol) seguido de metanol (0,89 ml) y 3-(dimetilamino)-1-propilamina (1,77 ml, 1,44 g, 14,1 mmol). El matraz de reacción se ajustó con un condensador de reflujo y se usó un baño de aceite a 80 °C para calentar la solución de reacción durante 2 días. A continuación, después de enfriar hasta temperatura ambiente, se eliminaron los volátiles mediante transferencia por vacío y la espuma incolora resultante se trituró hasta un polvo. El producto se colocó bajo vacío durante 14 horas mientras el matraz se calentaba en un baño a 50 °C. Finalmente, el producto se colocó en un desecador de vacío con pentóxido de fósforo bajo vacío estático durante 3 días. El producto es un polvo incoloro (0,536 g, 0,315 mmol, 80,2% de rendimiento). Análisis de **306**: RMN de ¹H (400 MHz, Metanol-d₄, δ): 1,64-1,75 (m, 12H, N[CH₂CH₂N(COCH₂CH₂CONHCH₂CH₂CH₂NMe₂)CH₂C₆H₄CH₂N(COCH₂CH₂CONHCH₂CH₂CH₂NMe₂)CH₂CH₂]₃N), 1,96-2,86 (m, 96H, N[CH₂CH₂N(COCH₂CH₂CONHCH₂CH₂CH₂NMe₂)CH₂C₆H₄CH₂N(COCH₂CH₂CONHCH₂CH₂CH₂NMe₂)CH₂CH₂]₃N), 3,05-3,28 (m, 18H, N[CH₂CH₂N(COCH₂CH₂CONHCH₂CH₂CH₂NMe₂)CH₂C₆H₄CH₂N(COCH₂CH₂CONHCH₂CH₂CH₂NMe₂)CH₂CH₂]₃N), 4,35-4,82 (m, 12H, N[CH₂CH₂N(COCH₂CH₂CONHCH₂CH₂CH₂NMe₂)CH₂C₆H₄CH₂N(COCH₂CH₂CONHCH₂CH₂CH₂NMe₂)CH₂CH₂]₃N), 7,05 - 7,45 (m, 12H, N[CH₂CH₂N(COCH₂CH₂CONHCH₂CH₂CH₂NMe₂)CH₂C₆H₄CH₂N(COCH₂CH₂CONHCH₂CH₂CH₂NMe₂)CH₂CH₂]₃N). IEP-EM (m/z): [M]⁺ 1705, [M]²⁺ 853, [M]³⁺ 569, [M]⁴⁺ 427. (datos de EM de 006-153)

Síntesis de **308**: A un matraz de fondo redondo de 15 ml se añadió **6** (0,491 g, 0,288 mmol), DMF (0,24 ml) y 1-bromohexano (0,643 ml, 0,756 g, 4,61 mmol). El matraz de reacción se calentó en un baño de aceite a 95 °C durante aproximadamente 20 h. A continuación, la solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron DMF (0,05 ml) y bromuro de bencilo (0,206 ml, 0,296 g, 1,73 mmol). El matraz de reacción se calentó con un baño de aceite a 80 °C durante aproximadamente 14 h. A continuación, la solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió DMF (8 ml). El producto precipitó mediante adición de acetato de etilo (24 ml) y se filtró la solución. El precipitado se lavó con acetato de etilo (2 x 24 ml) y los volátiles se eliminaron mediante transferencia por vacío dejando un polvo blanco (0,862 g, 0,285 mmol, 98,8% de rendimiento). En este ejemplo no se aisló **7**. El análisis de **7** se obtuvo por una reacción detenida antes de la síntesis de **8**. Análisis de **307**: IEP-EM (m/z): [M-2Br]²⁺ 1267, [M-3Br]³⁺ 818, [M-4Br]⁴⁺ 594, [M-5Br]⁵⁺ 459. Análisis de **308**: IEP-EM (m/z): [M-3Br+Na]³⁺ 940, [M-4Br+Na]⁴⁺ 685.



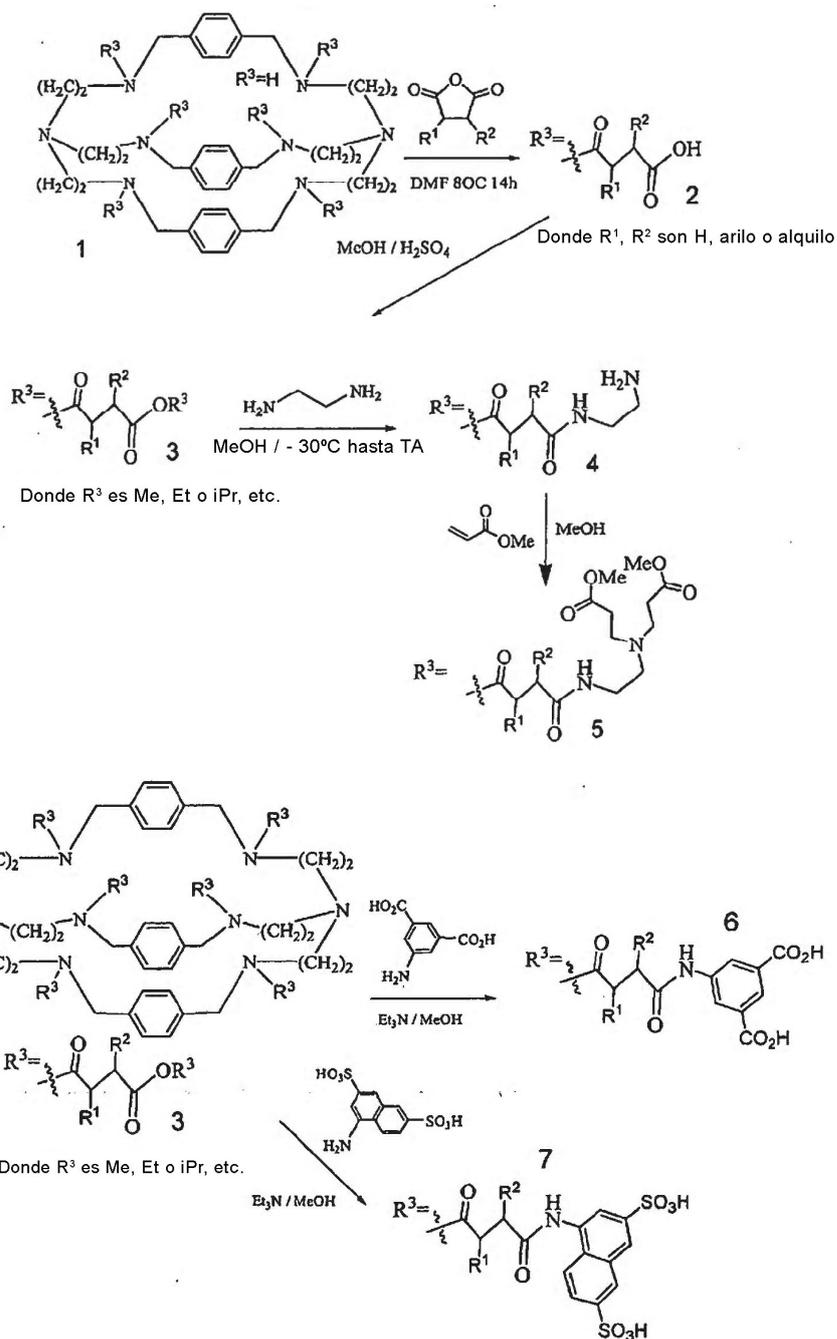
Síntesis de **309**: A un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadió **306** (0,550 g, 0,323 mmol), seguido de DMF (0,27 ml) y 1-bromohexano (0,725 ml, 0,854 g, 5,17 mmol). El matraz se calentó con un baño de aceite a 95 °C durante aproximadamente 16 h y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. A continuación, se añadió DMF (3,0 ml) seguido de yoduro de metilo (0,121 ml, 0,275 g, 1,94 mmol) y el matraz de reacción se calentó con un baño de aceite a 80 °C durante aproximadamente 14 h. A continuación, la solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el producto precipitó mediante adición de acetato de etilo (15 ml). Después de filtración, el precipitado se lavó con acetato de etilo (2 x 15 ml). Después de eliminar los volátiles mediante transferencia por vacío, el producto se aisló como un polvo ligeramente blanquecino (0,853 g, 0,286 mmol, 88,5% de rendimiento). En este experimento no se aisló **307**. El análisis de **307** se obtuvo por una reacción detenida antes de la síntesis de **309**. Análisis de **307**: IEP-EM (m/z): [M-2Br]²⁺ 1267, [M-3Br]³⁺ 818, [M-4Br]⁴⁺ 594, [M-5Br]⁵⁺ 459. Análisis de **309**: IEP-EM (m/z): [M-2I-Br]³⁺ 882, [M-2I-Br+Na]³⁺ 890, [M-I-2Br]³⁺ 897, [M-2I-Br+2Na]³⁺ 897.



Síntesis de **310**: A un matraz de 50 ml se añadieron 1,6-hexanodiamina (3,12 g, 26,9 mmol) y metanol (1,60 ml). El matraz de reacción se enfrió en un baño de salmuera / hielo y se añadió **303** (0,575 g, 0,448 mmol). Se dejó calentar la solución de reacción hasta temperatura ambiente lentamente a medida que se fundía el hielo. Se agitó durante 14 h. Seguidamente el baño de agua se reemplazó por un baño de aceite a 50 °C y el matraz de reacción se calentó durante 4 horas. Después de esto, se aumentó la temperatura del baño de aceite hasta 70 °C y la solución de reacción se calentó durante 1 día. A continuación, la solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se transfirió a un aparato de sublimación. Seguidamente se eliminaron los volátiles mediante transferencia por vacío, se eliminó el exceso de 1,6-hexanodiamina por sublimación usando una temperatura de baño de agua de 70 °C con presión < 2,67 kPa. La sublimación se llevó a cabo durante 2 días y el lado frío se limpió entre los días de sublimación. El producto era una espuma incolora que se trituró hasta un polvo (0,492 g, 0,275 mmol, 61,4% de rendimiento no optimizado). Análisis de **310**: RMN de ^1H (400 MHz, Metanol- d_4 , δ): 1,28 - 1,42, 1,43 - 1,58 (m, 48H, $\text{N}[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{N}(\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{CH}_2]_3\text{N}$), 1,96 - 2,35, 2,42 - 2,80 (m, 60H, $\text{N}[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{N}(\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{CH}_2]_3\text{N}$), 3,37 - 3,36 (m, 18H, $\text{N}[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{N}(\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{CH}_2]_3\text{N}$), 4,34 - 5,67 (m, 12H, $\text{N}[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{N}(\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{CH}_2]_3\text{N}$), 7,08 - 7,42 (m, 12H, $\text{N}[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{N}(\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{CH}_2]_3\text{N}$). IEP-EM (m/z): $[\text{M}]^+$ 1789, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 1811, $[\text{M}]^{2+}$ 895, $[\text{M}]^{3+}$ 597, $[\text{M}]^{4+}$ 448

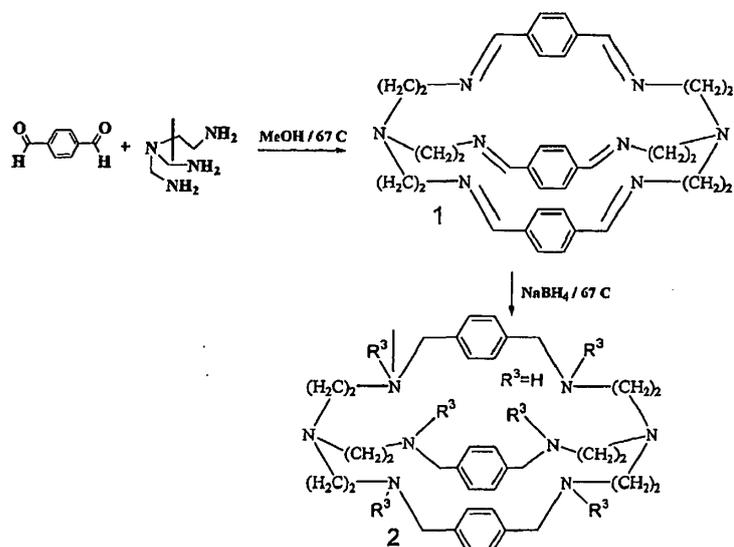
Síntesis de **311**: A un matraz de 5 ml se añadió **310** (0,0673 g, 0,0376 mmol), ácido clorhídrico diluido (0,075 ml, 0,53 mmol, 7,0 M) y dicianamida de sodio, 96%, (0,021 g, 0,226 mmol). La solución se agitó en un baño de aceite a 90 °C durante 20 minutos antes de añadir agua (0,075 ml). A continuación, la reacción se agitó en un baño de aceite a 90 °C durante 14 horas. La solución se enfrió hasta TA y los volátiles se eliminaron mediante transferencia por vacío dejando un sólido blanco. Análisis de **311**: IEP-EM (m/z): $[\text{M}+\text{Na}+3 \text{NaCl}]^{3+}$ 796, $[\text{M}+\text{Na}+3 \text{NaCl}]^{4+}$ 597.

Síntesis de un compuesto policíclico con puente que incluye agentes farmacéuticamente activos e intermedios dirigidos hacia tales compuestos:

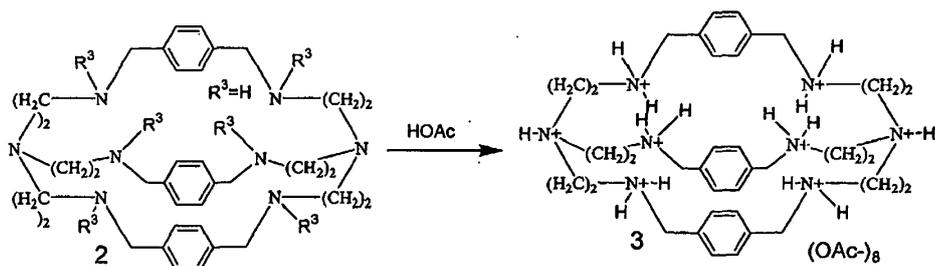


- 5 Síntesis de 2 y 3: (en los que R₁ y R₂ = H y R₃ = Me): A un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadió 1 (1,39 g, 2,32 mmol) y anhídrido succínico (1,39 g, 13,9 mmol) seguido de DMF (2,9 ml) y la solución se calentó en un baño de aceite a 80 °C durante 14 h. A continuación, la solución de reacción se enfrió hasta TA y los volátiles se eliminaron mediante transferencia por vacío hasta una presión menor de 2,67 kPa. El producto se recogió entonces en la siguiente reacción. El análisis de 2 se obtuvo a partir de una muestra extraída en este punto. El producto 2 se
- 10 disolvió en metanol (56,4 ml, 44,6 g, 1,39 mol) que formó una semisolución semicérea. A continuación, se añadió ácido sulfúrico concentrado (0,387 ml, 6,96 mmol) y el matraz de reacción se ajustó a un condensador de reflujo. El matraz se calentó en un baño de hielo ajustado a 70 °C durante 14 h y se enfrió hasta TA. A continuación, se añadió NaHCO₃ (0,800 g, 9,28 mmol) y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La solución se filtró y los volátiles se eliminaron del filtrado para producir el producto como un sólido ligeramente céreo blanco.
- 15 Análisis de 2: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 2,05-2,30, 2,45-2,60, 3,0-3,15 (m, 48H, N[CH₂CH₂N(COCH₂CH₂CO₂H)]CH₂C₆H₄CH₂N(COCH₂CH₂CO₂H)]CH₂CH₂]₃N), 4,30-4,65 (m, 12H, N[CH₂CH₂N(COCH₂CH₂CO₂H)]CH₂C₆H₄CH₂N(COCH₂CH₂CO₂H)]CH₂CH₂]₃N), 7,05-7,25 (m, 12H,

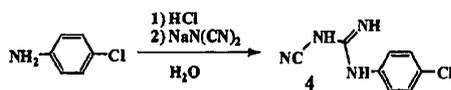
recibió. El gel de sílice 60 (230 - 400 mallas) se adquirió de EMD y se usó tal como se recibió. El análisis de EM se llevó a cabo en un instrumento Applied Biosystems Voyager DE en HT Laboratories en San Diego, CA. El análisis de RMN se llevó a cabo en un instrumento JEOL Eclipse⁺ 400 en Acorn NMR, Inc. en Livermore, CA.



- 5 Síntesis de 2: A un matraz de fondo redondo de 12 litros equipado con un condensador de reflujo y embudo de adición se añadió metanol (8 l) seguido de tereftaldicarboxaldehído (64,4 g, 0,480 mol). Las solución se calentó hasta 65 °C y se añadió tris(2-aminoetil)amina (46,8 g, 47,9 ml, 0,320 mol). A continuación se llevó la solución a reflujo durante aproximadamente 16 h y se enfrió hasta temperatura ambiente. La solución se filtró a otro matraz de fondo redondo de 12 litros equipado con un condensador de reflujo y se añadió borohidruro de sodio (60,5 g, 1,60 mol). Se llevó la solución a reflujo durante aproximadamente 16 h y se enfrió hasta temperatura ambiente. Los volátiles se eliminaron por evaporador rotatorio y el residuo se disolvió en diclorometano (720 ml) y ácido clorhídrico, 1,0 M (3,2 l). Se agitó durante 5 minutos. A continuación, se añadió a la solución hidróxido de sodio, 3,0 M (1,6 l), la solución se agitó durante 5 minutos y se separaron las fases. La acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 400 ml, 2 x 200 ml), la fase orgánica reunida se lavó con agua (2 x 600 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. A continuación, se eliminaron los volátiles mediante transferencia por vacío dejando un polvo ligeramente blanquecino (89,6 g, 150 mmol, 93,5% de rendimiento). Análisis de 2: RMN de ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂, δ): 2,61, 2,76 (m, 24H, NCH₂CH₂NHCH₂C₆H₄), 3,62 (s, 12H, NCH₂CH₂NHCH₂C₆H₄), 6,84 (s, 12H, NCH₂CH₂NHCH₂C₆H₄). IEP-EM (m/z): [M+H]⁺599, [M+H]²⁺ 300.

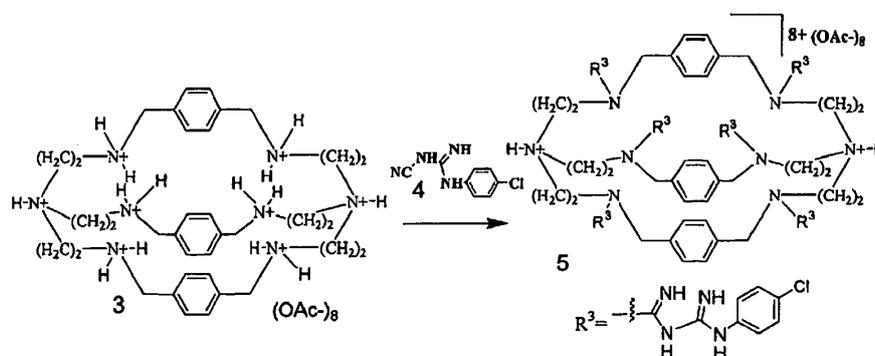


- 20 Síntesis de 3: Se añadió octa-amina 2 (19,9 g, 33,3 mmol) a un matraz de 2 litros y se combinó con acetato de etilo (924 ml) y ácido acético (38,1 ml, 40,0 g, 666 mmol). La solución se filtró y se añadieron hexanos, lo cual provocó que el producto cristalizara. La solución se filtró y el precipitado se lavó con 80% de hexanos, 20% de acetato de etilo (1500 ml). El producto se transfirió a un matraz y los volátiles se eliminaron mediante transferencia por vacío. El líquido sobrenadante se combinó con hexanos (300 ml), se filtró y se lavó con 80% de hexanos, 20% de acetato de etilo (1500 ml). El precipitado se transfirió a un matraz y los volátiles se eliminaron mediante transferencia por vacío. Al líquido sobrenadante se añadió solución de lavado de la segunda tanda que precipitó la tercera tanda de producto. La solución se filtró y se lavó con 80% de hexanos, 20% de acetato de etilo (1500 ml). El precipitado se transfirió a un matraz y los volátiles se eliminaron mediante transferencia por vacío. El producto es un polvo ligeramente blanquecino (33,7 g, 31,3 mmol, 93,9% de rendimiento). Análisis de 3: RMN de ¹H (400 MHz, Metanol-d₄, δ): 1,88 (s, 24H, CH₃CO₂), 2,78, 3,24 (m, 24H, CH₂CH₂), 4,14 (s, 12H, NCH₂Ph), 7,47 (s, 12H, Ph). MALDI-EM (m/z): [M]⁺600, [M+Na]⁺622.



Síntesis de **4**: El compuesto p-cloroanilina (170 g, 1,33 mol) se añadió a un matraz de 1 litro y se disolvió en agua (625 ml) y HCl concentrado (111 ml, 1,33 mol). A continuación, en un matraz separado de 5 litros se disolvió dicianamida de sodio (237 g, 2,66 mol) en agua (2035 ml) y se calentó hasta 50 °C. La solución de p-cloroanilina se añadió a la solución de dicianamida de sodio durante 120 minutos, el matraz se ajustó a un condensador de reflujo y luego se calentó la solución de reacción durante aproximadamente 16 h a 90 °C. A continuación, la solución de reacción se dejó enfriar y se añadió bicarbonato de sodio saturado (1500 ml) y la solución se agitó durante 15 minutos. Se añadió acetato de etilo (1000 ml) y la solución se agitó durante 10 minutos antes de que se separaran las fases. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 x 1000 ml, 500 ml), la orgánica se reunió y se lavó con salmuera saturada (3 x 1200 ml), se secó sobre sulfato de sodio (anhidro) y se filtró. Se cargó un tapón de sílice de 10 cm de profundidad con suspensión de sílice / acetato de etilo y luego se lavó con acetato de etilo (2000 ml). El producto se envió a través del tapón de sílice y se lavó el tapón con acetato de etilo (6000 ml). Los volátiles se eliminaron del filtrado mediante transferencia por vacío hasta que quedó aproximadamente un 10% de la solución y se filtró la solución. El producto se secó a vacío hasta $p < 2,67$ kPa dejando un polvo blanco. A continuación el producto se colocó a vacío de nuevo a $p < 2,67$ kPa mientras estaba en un baño de aceite a 70 °C durante 18 h (203 g, 1,04 mol, 78,3% de rendimiento). Análisis de **4**: RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 7,08 (s, 2H, PhNHC(NH)NHCN), 7,36 (m, 4H, Ph), 9,15 (s, 1H, PhNHC(NH)NHCN). MALDI-EM (m/z): $[\text{M}]^+$ 195, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 218.

La síntesis de compuesto **4** se ha descrito en la patente GB599722 y J. Chem. Soc. 1946, págs. 729-737 y 1948, páginas 1630-1636. La síntesis de compuestos similares al compuesto **4** se describe en las patentes de Estados Unidos 2455807 y 5534565.



Síntesis de **5**: Se añadió Intermedio **3** (32,9 g, 30,5 mmol) a un matraz de 500 ml seguido de 1-butanol (30,3 ml) que formó una suspensión. A continuación se añadió **4** (39,1 g, 201 mmol). El matraz se ajustó a un condensador de reflujo y se colocó en un baño de hielo configurado para alcanzar los 90 °C. Esto se calentó durante 3 días y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se eliminaron los volátiles mediante transferencia por vacío y la espuma resultante se trituró hasta un polvo. El producto bruto se disolvió en alcohol etílico (31,9 ml) y acetato de etilo (65,4 ml). El producto se precipitó con acetato de etilo (915 ml) y se filtró la solución. A continuación el producto se lavó con acetato de etilo (980 ml) y los volátiles se eliminaron mediante transferencia por vacío produciendo un polvo blanco (57,9 g, 25,8 mmol, 84,5% de rendimiento). Análisis de **5**: MALDI-EM (m/z): 1269 $[\text{M} + 5 \text{ DHB}]^{2+}$, 1423 $[\text{M} + 7 \text{ DHB}]^{2+}$ (DHB es la matriz ácido dihidroxibenzoico para MALDI).

El producto **5** puede convertirse en la base libre y luego protonarse con ácidos minerales, orgánicos u otros ácidos para proporcionar el contraion (anión) deseado (por ejemplo se puede tratar **5** con base, aislarse como base libre y tratarse con ácido para regenerar **5**, es decir, reemplazar ácido acético por otro ácido tal como ácido D-glucónico, ácido butírico, ácido nalidixico, ácido de estatina (por ejemplo, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, etc.), ácido nicotínico (por ejemplo, niacina), enrofloxaxino (o combinación de ácidos) para generar el contraion anión deseado y/o mezcla). Análisis de la base libre de **5**: MALDI-EM (m/z): 883 $[\text{M}]^{2+}$

Combinación de la base libre de **5** y ácido nicotínico

A un vial y barra agitadora, se añadió la base libre de **5** (0,038 mg, 0,0215 mmol) seguido de 0,76 ml de agua desionizada, 0,620 de alcohol etílico y 8 equiv. (0,017 g, 0,14 mmol) de ácido nicotínico (también conocido como niacina o vitamina B₃). La mezcla se agitó durante aproximadamente 1 hora dando lugar a una solución homogénea transparente. MALDI-EM (m/z): 1379 $[\text{M}]^{2+}$ $[\text{M}]^{2+}$ -1 Ácido nicotínico 1314; $[\text{M}]^{2+}$ -2 Ácido nicotínico 1253

Combinación de la base libre de **5** y ácido nalidixico

A un vial y barra agitadora, se añadió la base libre de **5** (0,026 mg, 0,015 mmol) seguido de 2,0 ml de acetona, 1,0 ml de agua desionizada y 8 equiv. (0,028 g, 0,12 mmol) de ácido nalidixico. La mezcla se agitó durante aproximadamente 1 hora formando a una solución homogénea transparente. MALDI-EM (m/z): 1210 $[\text{M}]^{3+}$ $[\text{M}]^{2+}$ -1 Ácido nalidixico 1697; $[\text{M}]^{2+}$ -2 Ácido nalidixico 1580.

Combinación de la base libre de 5 y ácido butírico

A un vial y barra agitadora, se añadió la base libre de 5 (0,027 mg, 0,015 mmol) seguido de 2,0 ml de acetona, 1,0 ml de agua desionizada y 8 equiv. (0,011 ml, 0,12 mmol) de ácido butírico. La mezcla se agitó durante aproximadamente 1 hora formando a una solución homogénea transparente.

5 Combinación de la base libre de 5 y enrofloxacino

A un vial y barra agitadora, se añadió la base libre de 5 (0,027 mg, 0,015 mmol) seguido de 2,0 ml de acetona y 1,0 ml de agua desionizada y 8 equiv. (0,027 mg, 0,015 mmol) de enrofloxacino. La mezcla se agitó durante aproximadamente 1 hora formando a una solución homogénea transparente.

Ejemplo de una formulación de composición óptica con glicerol

10 A un vial y barra agitadora, se añadió 5 (0,050 g, 0,022 mmol) seguido de 0,95 g de glicerol. La mezcla se agitó y se calentó hasta 40 °C durante 5 minutos dando lugar a una solución homogénea transparente.

Ejemplo de una formulación de composición óptica con agua

15 A un vial y barra agitadora, se añadió 5 (0,050 g, 0,022 mmol) seguido de 0,95 g de agua desionizada. La mezcla se agitó a temperatura ambiente y/o se calentó opcionalmente hasta 40 °C durante 5 minutos dando lugar a una solución homogénea transparente.

Formulación de un barniz sellador dental

General: Se adquirieron perlas de poli(acetato de vinilo-co-ácido crotónico) y alcohol etílico (anhidro 200 proof) de Aldrich y se usaron sin purificación posterior.

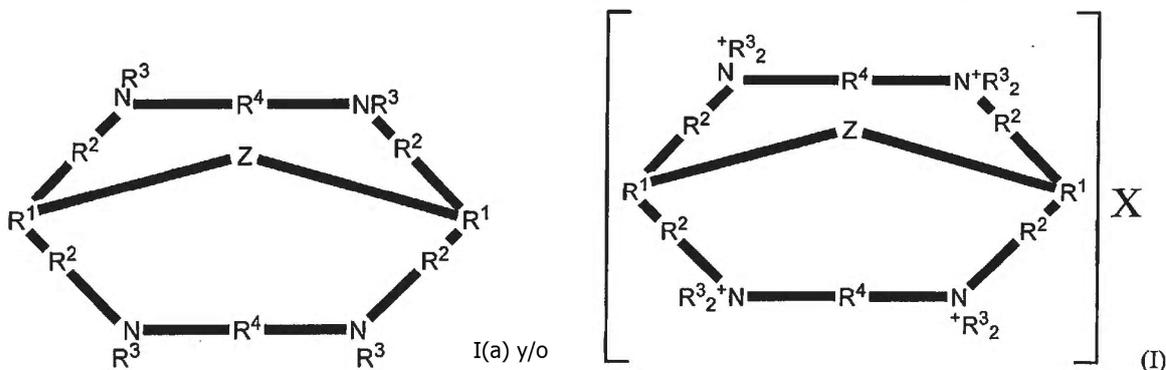
20 Ejemplo: Se disolvió poli(acetato de vinilo-co-ácido crotónico) (0,80 g) en agua (1,74 ml) y alcohol etílico (7,81 ml). El ingrediente activo 5 (0,50 g) se disolvió en alcohol etílico (1,00 ml). Las dos soluciones se combinaron y mezclaron durante 2 horas.

Otros componentes de formulaciones dentales o de formulaciones de revestimiento comunes conocidos por los expertos en la técnica pueden usarse en combinación con, o en lugar del ejemplo anterior.

REIVINDICACIONES

1. Una composición química que comprende:

un compuesto químico, en el que el compuesto químico comprende una estructura general (Ia) o (I):



5 en la que cada R^1 es, de forma independiente, un grupo alquil-arilo, un grupo alquil-arilo sustituido, un grupo alquilo, un grupo alquilo sustituido, un grupo arilo, un grupo arilo sustituido, N, N^+H N^+R^3 , un grupo heterociclo, o un grupo heterociclo sustituido;

10 en la que cada R^2 es, de forma independiente, un grupo alquil-arilo, un grupo alquil-arilo sustituido, un grupo alquilo, un grupo alquilo sustituido, un grupo arilo, un grupo arilo sustituido, un grupo heterociclo o un grupo heterociclo sustituido, un enlace covalente, o un alqueno;

15 en la que cada R^3 es, de forma independiente, hidrógeno, un agente farmacéuticamente activo, un grupo alquil-arilo, un grupo alquil-arilo sustituido, un grupo alquilo, un grupo alquilo sustituido, un grupo arilo, un grupo arilo sustituido, un grupo heterociclo, un grupo heterociclo sustituido, un alqueno, un éter, un resto guanidina, un PEG, un PEI, o cualquier combinación de estos, donde al menos dos R^3 son agentes farmacéuticamente activos, y donde el agente farmacéuticamente activo está configurado para inhibir y/o aliviar al menos una dolencia;

en la que cada R^4 es, de forma independiente, un grupo alquil-arilo, un grupo alquil-arilo sustituido, un grupo alquilo, un grupo alquilo sustituido, un grupo arilo, un grupo arilo sustituido, un grupo heterociclo o un grupo heterociclo sustituido, un éter, una amida, un alcohol, un éster, una sulfonamida, una sulfanilamida o un alqueno;

20 en la que Z comprende al menos un puente, donde al menos uno de los puentes es - $R^2-N^+R^3_2-R^4-N^+R^3_2-R^2$ -, - $R^2-NR^3-R^4-N^+R^3_2-R^2$ -, - $R^2-NR^3-R^4-NR^3-R^2$ - o - $R^2-N=R^4=N-R^2$ -, y donde cada puente acopla independientemente R^1 a R^1 ; y

en la que X comprende al menos un contraion.

2. La composición química de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además uno o más de los siguientes:

25 uno o más compuestos polimerizables;

un prepolímero o un polímero, por ejemplo, poli(acetato de vinilo)-co-ácido crotonico);

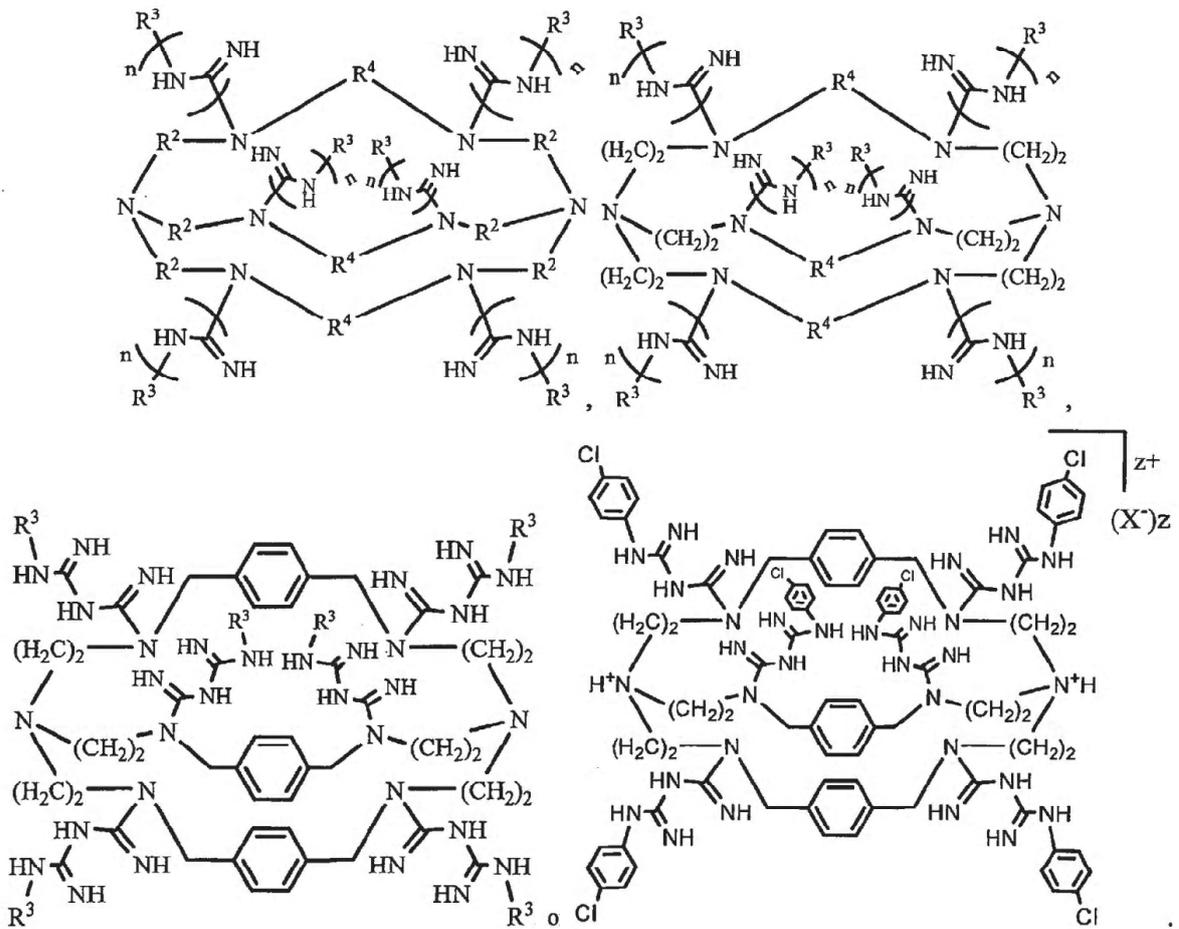
al menos un disolvente, por ejemplo, agua o alcohol, por ejemplo, etanol; y

un líquido viscoso farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, glicerina.

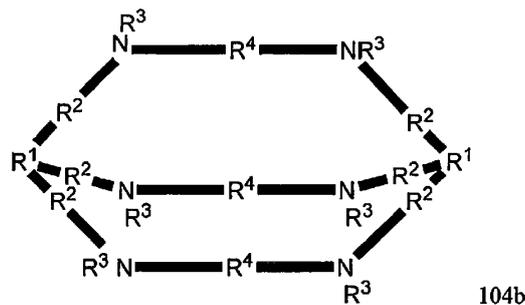
30 3. La composición química de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además uno o más compuestos polimerizables, en la que la composición química está configurada de modo que, cuando la composición química se aplica a una superficie y se cura, entonces al menos una porción de la composición forma un revestimiento antimicrobiano o barrera sobre al menos una porción de la superficie.

35 4. La composición química de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el compuesto químico es una sal del compuesto químico que comprende al menos un contraion, por ejemplo, un ion acetato o un ion gluconato.

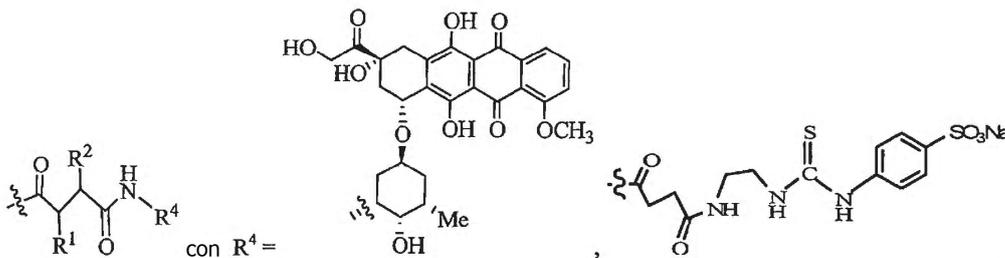
5. La composición química de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el compuesto químico tiene una estructura general:



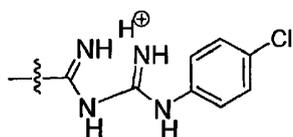
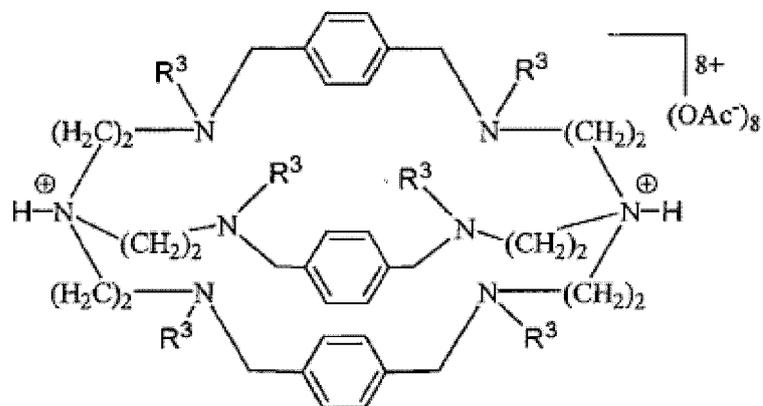
6. La composición química de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 4, en la que el compuesto químico tiene una estructura general:



5 en la que R¹ es N, R² es -(CH₂)₂-, R⁴ es -CH₂-C₆H₄-CH₂- y R³ es un agente farmacéuticamente activo que es:



12. La composición química de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el compuesto químico comprende una estructura general



en la que R³=

- 5 13. Composición química de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso como un medicamento para el tratamiento de una dolencia oral o una dolencia ótica o una dolencia tópica que afecte a un sujeto.
14. Composición química de la reivindicación 13, en la que la composición química está configurada para aplicarse, al menos como parte de una formulación farmacéuticamente aceptable, a una superficie, que es:
- 10 una superficie oral, tal como, al menos una porción de una superficie de un diente, al menos una porción de una encía, al menos una porción de tejido blando y/o al menos una porción de una fijación dental, tal como, un relleno, al menos una porción de un puente y/o al menos una porción de una dentadura postiza, en la que el medicamento se usa para el tratamiento de una dolencia oral;
- una superficie ótica, en la que el medicamento se usa para el tratamiento de una dolencia ótica, por ejemplo, ácaros en los oídos y/o infecciones del oído; o
- 15 una superficie tópica, en la que el medicamento o el dispositivo médico se usan para el tratamiento de una dolencia, por ejemplo, tratar infección bacteriana, infección fúngica o infección vírica.
15. Composición química de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la dolencia oral, la dolencia ótica o la dolencia tópica es una infección fúngica, una infección, una infección vírica, una enfermedad, causada por bacterias, causada por microbios, causada por mohos, causada por levaduras y/o resultante de
- 20 invasión parásita de un sujeto.

Validación de Streptococcus Mutans

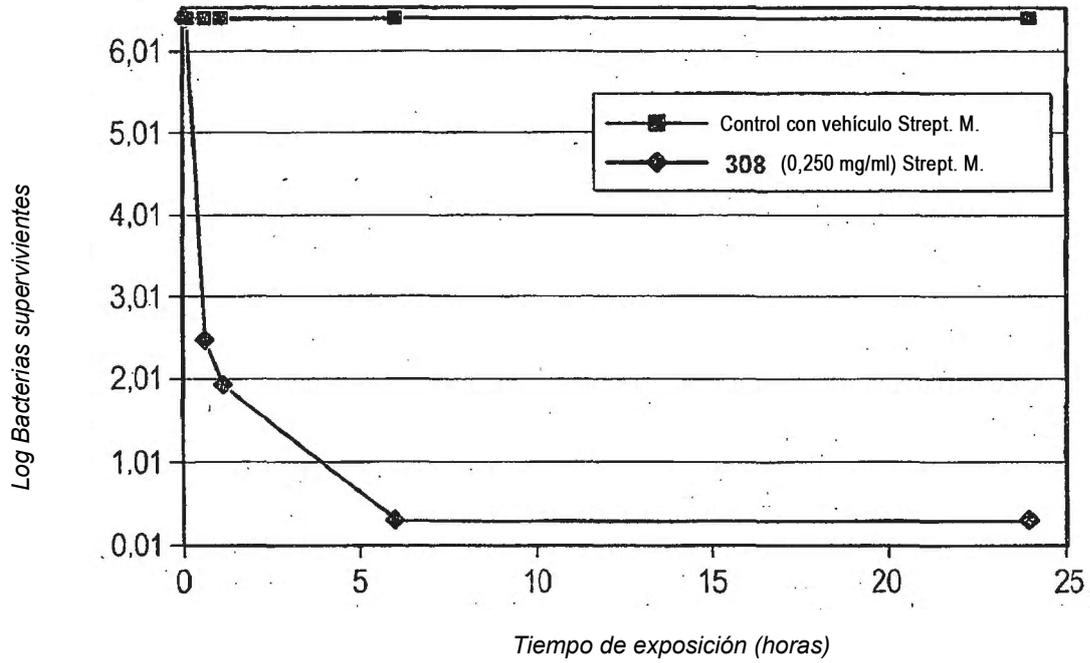


FIG. 1

Validación de Streptococcus Mutans

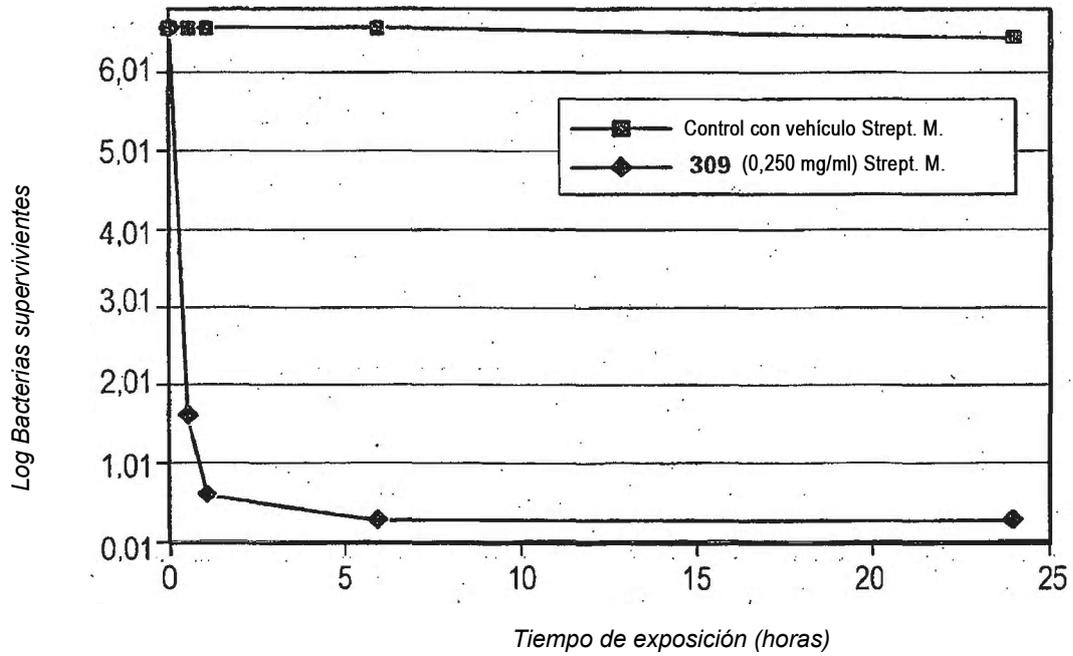


FIG. 2

Validación de antifúngico frente a *A. Niger*

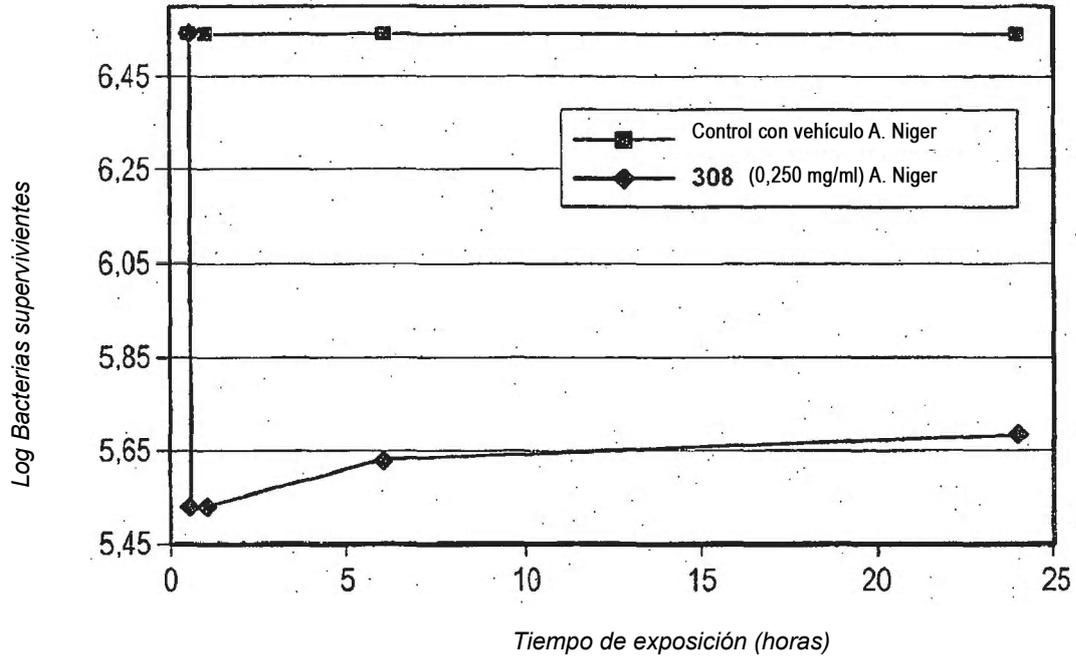


FIG. 3

Validación de antifúngico frente a *A. Niger*

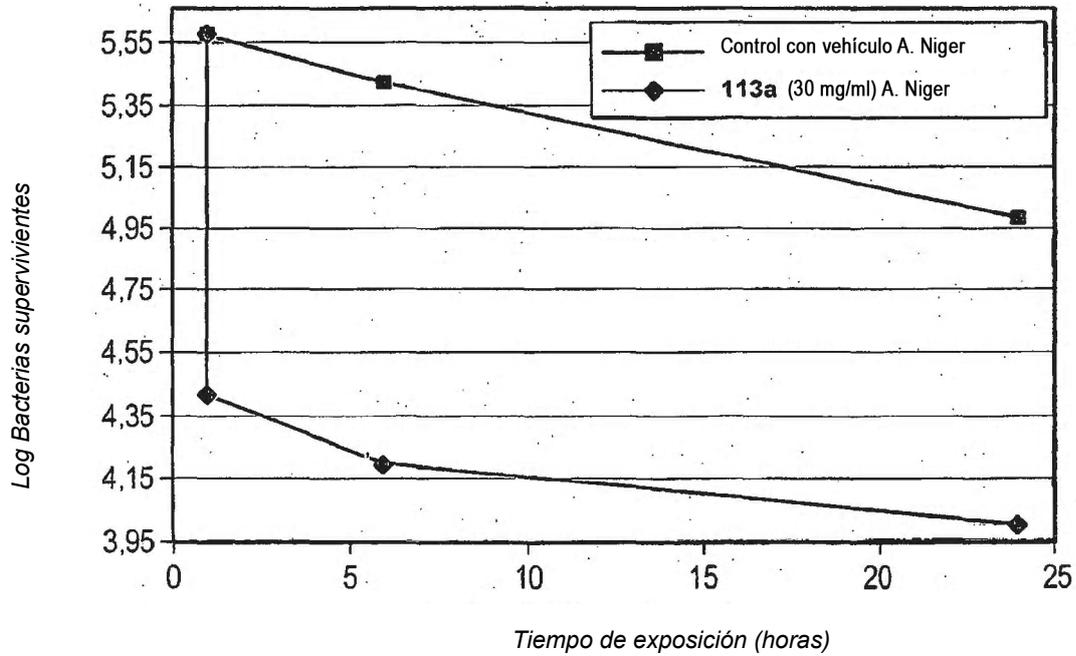


FIG. 4

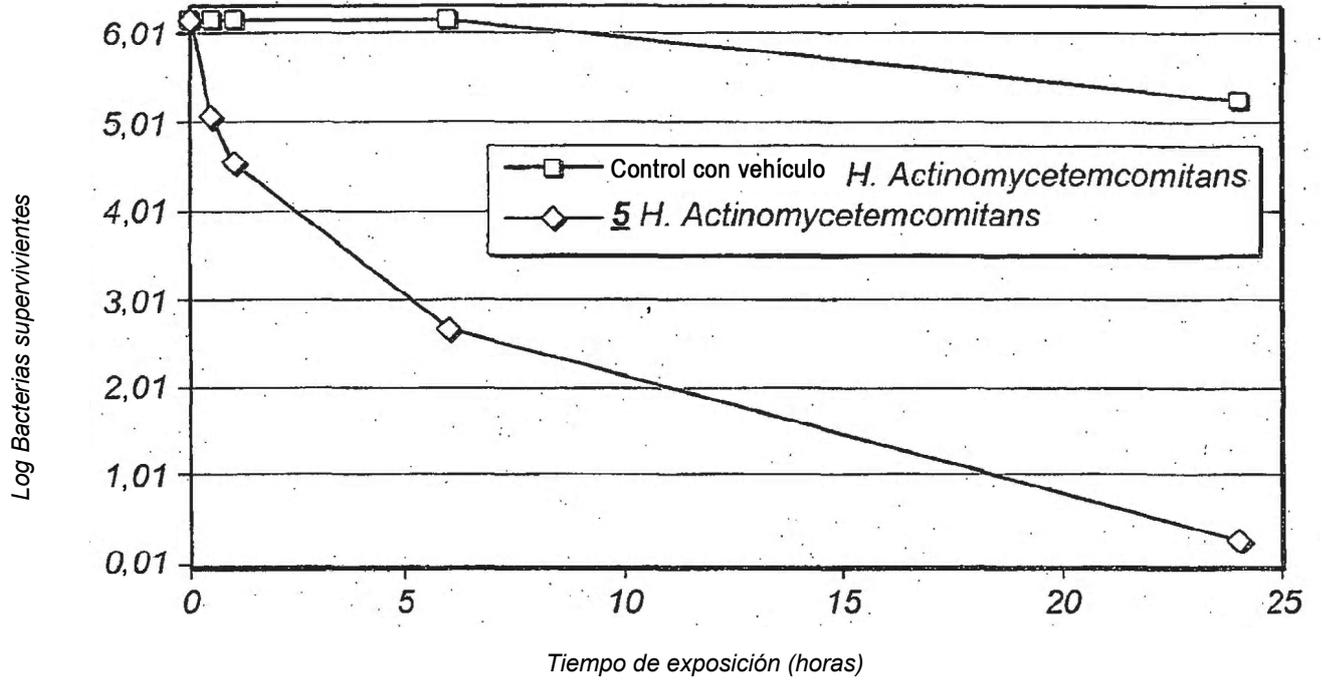


FIG. 5

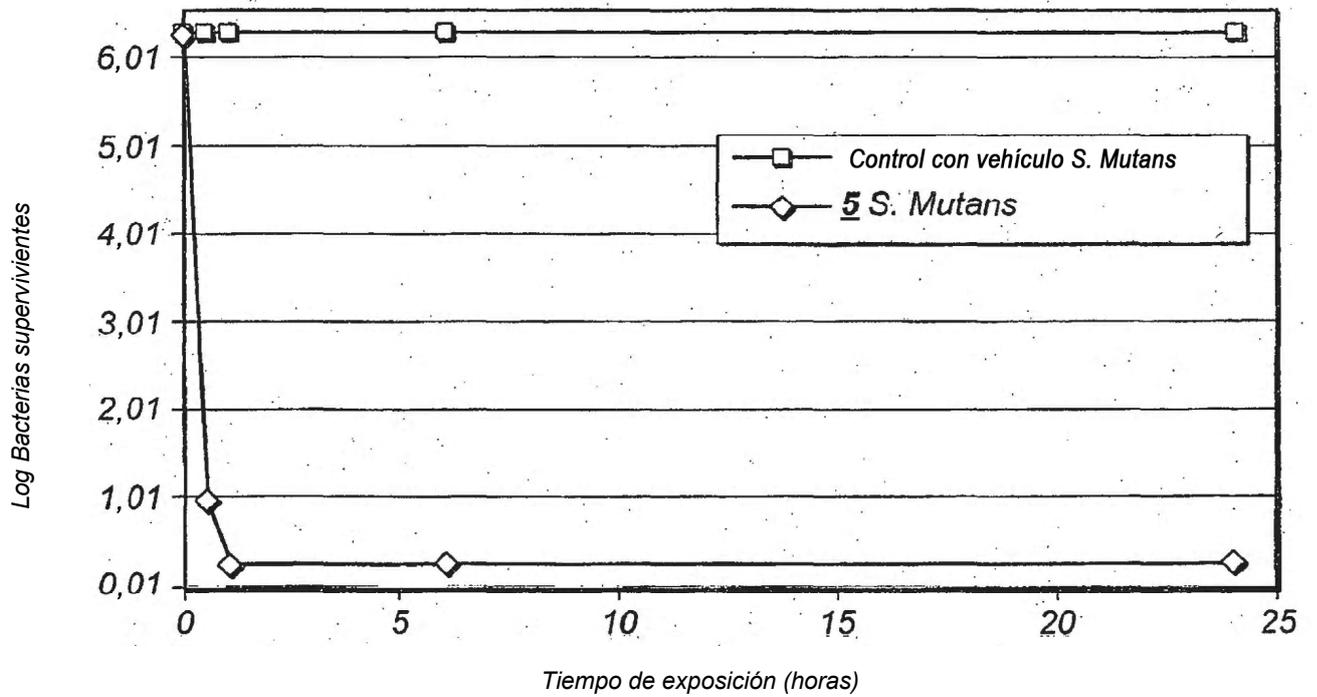


FIG. 6

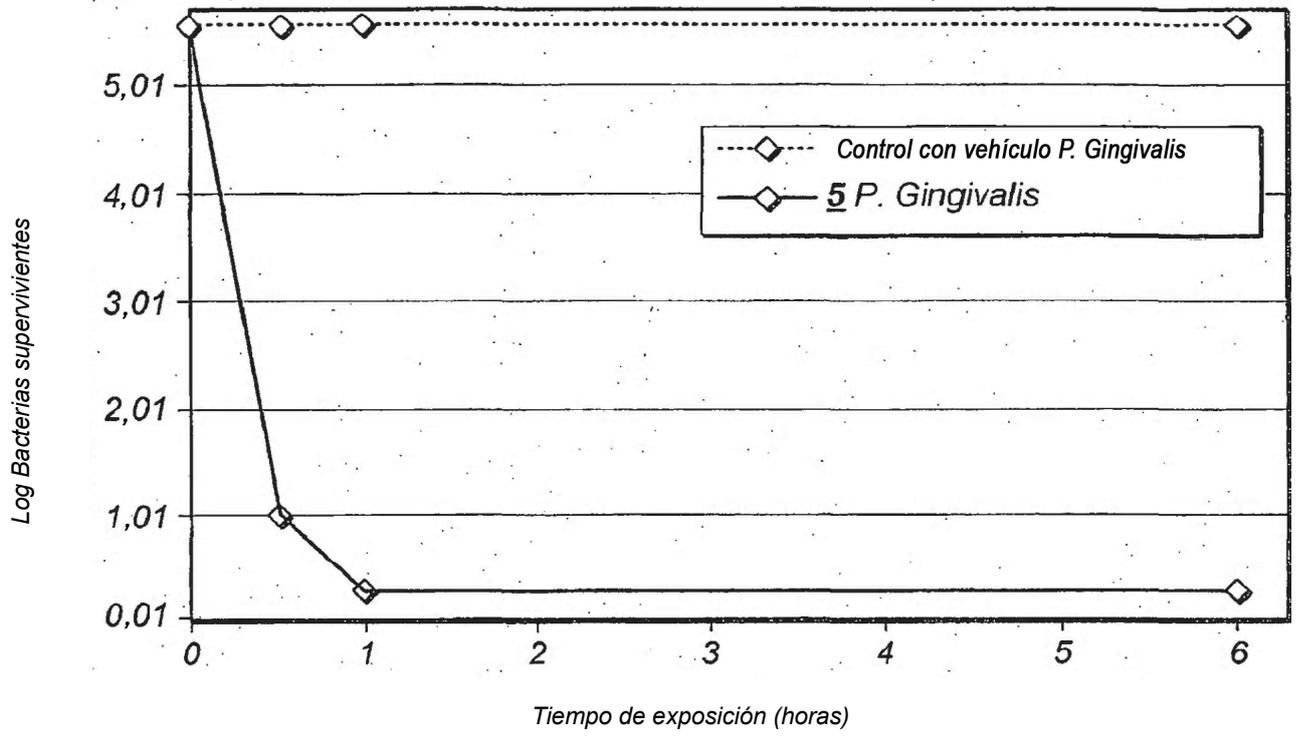


FIG. 7