

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 563 154**

51 Int. Cl.:

A61K 47/14 (2006.01)
A61K 47/24 (2006.01)
A61K 47/28 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)
A61K 47/48 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.05.2012 E 12726047 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.11.2015 EP 2714088**

54 Título: **Liberación de fármacos por vía mucosa**

30 Prioridad:

25.05.2011 EP 11004319

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

11.03.2016

73 Titular/es:

**ARISGEN SA (100.0%)
Chemin des Aulx 14
1228 Plan-Les Ouates (GE), CH**

72 Inventor/es:

**BOTTI, PAOLO y
TCHERTCHIAN, SYLVIE**

74 Agente/Representante:

ILLESCAS TABOADA, Manuel

ES 2 563 154 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

Liberación de fármacos por vía mucosa

5 La presente invención se refiere a una composición que comprende o consiste en los componentes (a) (i) al menos un éster de mono-alcanoil glicerol, en el que el alcanoilo se selecciona entre octanoilo y decanoilo; y (b) (i) al menos un compuesto seleccionado entre colesterol, fosfatidil colinas y fosfatidil gliceroles, en los que los restos acilo de los restos fosfatidilo se seleccionan independientemente entre alcanoilo C₆ a C₂₁ y alquenoilo C₆ a C₂₁.

10 En la presente memoria descriptiva, se citan varios documentos incluyendo solicitudes de patentes y manuales de fabricantes.

15 Los fármacos a base de péptidos normalmente se liberan mediante inyección, ya que la liberación oral por ingestión a menudo se ve obstaculizada por su escasa permeabilidad intrínseca y su degradación en el tracto gastrointestinal (GI). Sin embargo, el posible beneficio terapéutico de la liberación oral sigue siendo significativo, incluyendo la facilidad de uso y un mejor cumplimiento global del paciente.

20 La liberación por vía mucosa de péptidos en el torrente sanguíneo de un hospedador a través de diversas membranas mucosas, tales como las que se encuentran en el tracto GI, el pulmón, la cavidad nasal y la cavidad oral, es posible para varios péptidos y formulaciones peptídicas. Sin embargo, la fracción de una dosis administrada de péptido inalterado que alcanza la circulación sistémica (es decir, la biodisponibilidad) normalmente varía dependiendo de la vía de liberación, del péptido y de la formulación particulares. Por tanto, la liberación no invasiva de fármacos peptídicos por vías mucosas ofrece una flexibilidad significativa.

25 Por ejemplo, la liberación de fármacos a través de la mucosa oral proporciona el acceso directo a la circulación sistémica a través de la vena yugular interna, lo que les permite sortear el metabolismo de primer paso intestinal y hepático y entrar en el torrente sanguíneo para el comienzo rápido del efecto. Así, el revestimiento de la mucosa en la cavidad oral representa una vía tópica prometedora para la liberación de moléculas terapéuticas grandes tales como la insulina, los interferones y las interleucinas (Veullez et al., Eur. J. Pharm. Biopharm. (2001) 51: 93-109; y Sudhakar et al., J. Control. Release (2006) 114: 15-40; y Amin et al., Drug Delivery Technology (2007) 7 (3) 48, 50-55).

30 Un inconveniente de la liberación de moléculas más grandes por la mucosa oral es su escasa biodisponibilidad global. En este sentido, se han explorado diversos enfoques para mejorar la absorción de los péptidos por la mucosa oral, incluyendo el uso de potenciadores de la absorción para aumentar la permeabilidad de la membrana de la mucosa y/o la adición de inhibidores enzimáticos para aumentar la estabilidad del fármaco. Muchas sustancias pueden actuar como potenciadores de la absorción, siendo uno de los más populares los detergentes, tales como las sales de ácidos biliares, el lauril sulfato de sodio y similares, basados en la solubilización de los lípidos intercelulares (Aungst et al., Intl. J. Pharmaceutics (1989) 53 (3): 227-35; Druker, D. J., Curr Pharm Design (2001) 7 (14): 1399-1412 y Berstein, G., Drug Development Res. (2006) 67 (7): 597-599). También se han usado compuestos cíclicos tales como las coronas (documento WO 08/037484).

35 Se ha informado de dispositivos de tipo depósito rellenos con el fármaco junto con colato como potenciador de la penetración, para la liberación bucal de insulina (Patentes de los EE.UU. N.º 4,671,953; 4,863,737; 5,122,127 y 5,132,114). Se ha informado que vesículas lipídicas compuestas de fosfatidilcolina de soja, colesterol y desoxicolato de sodio que también potencian la biodisponibilidad de insulina (Yang et al., Chem. Pharm. Bull. (2002) 50: 749-753). Se han descrito geles compuestos por Pluronic F-127 (PF-127) que contienen insulina y ácidos grasos insaturados, tales como ácido oleico (18:1), ácido eicosapentaenoico (20:5) o ácido docosahexaenoico (22:)

40 (Morishita et al., Int. J. Pharm. (2001) 212: 289-293). También se ha descrito el potenciador de la absorción ácido lisalbinico, que es un producto de la hidrólisis alcalina de la albúmina de huevo y un detergente suave, para moléculas tales como el α -interferón y la insulina (Starokadomskyy et al., Int. J. Pharm. (2006) 308: 149-154). Se han descrito diversos sistemas de liberación para la liberación bucal del péptido insulínico similar al glucagón (GLP-1) (Patentes de los EE.UU. N.º 5,863,555 y 5,766,620).

45 También se ha informado de una diversidad de formas de dosificación mucoadhesivas que aumentan el tiempo de permanencia del sistema de liberación en la cavidad oral (Ishida et al., Chem. Pharm. Bull. (1981) 29: 810-816; y Senel et al., Curr. Pharm. Biotechnol. (2001) 2: 175-186), incluyendo, por ejemplo, nanopartículas poliméricas mucoadhesivas sedimentadas (Venugopalan et al., Pharmazie (2001) 56: 217-219) y comprimidos mucoadhesivos (Hosny et al., Boll. Chim. Farm. (2002) 141: 210-217).

50 También se han descrito formas de dosificación por vía mucosa que emplean diversos disolventes, tales como insulina con lecitina de soja y propanodiol (Xu et al., Pharmacol. Res. (2002) 46: 459-467) y pulverizaciones y cápsulas para aerosol bucal que usan un disolvente no polar (Patente de los EE.UU. N.º 5,955,098). Se ha informado de formulaciones de liberación pulmonar de una solución o suspensión de diversos disolventes orgánicos, por ejemplo, en las que el disolvente es un disolvente residual de clase 3 tal como etanol, acetona, acetato de etilo,

tetrahidrofurano, éter etílico y propanol (US 6.660.715).

A pesar de los avances, los sistemas de liberación por vía mucosa incluyen a menudo formulaciones potenciadoras de la absorción que muestran efectos secundarios, tales como ocasionar irritación de diversos revestimientos de la mucosa en la boca o de las vías respiratorias. Otro problema es el sabor repugnante de muchas composiciones, en particular para las sales biliares, lo que apunta a posibles problemas con la aceptación y cumplimiento del paciente. Un problema diferente se relaciona con el volumen necesario para la liberación de una cantidad suficiente de un principio activo peptídico para que tenga efecto biológico, estabilidad en el almacenamiento y reproducibilidad.

En los siguientes documentos se describen diversos péptidos, usos, formulaciones y vías y sistemas de liberación: Patentes de los EE.UU. N.º: 4,671,953; 4,863,737; 5,122,127; 5,132,114; 5,346,701; 5,424,286; 5,545,618; 5,614,492; 5,631,224; 5,766,620; 5,869,082; 6,268,343; 6,312,665; 6,375,975; 6,436,367; 6,451,286; 6,458,924; 6,660,715; 6,676,931; 6,770,625; 6,867,183; 6,902,744; 6,969,508; 6,977,070; 6,998,110; 7,030,082; 7,070,799; 7,169,410; 7,196,059 y Solicitudes de Patente Internacional N.º: WO 9715297; WO/1999/016417; WO/2002/064115; WO/2003/024425; WO/2004/105790; WO/2006/025882; WO/2006/037811; WO/2006/103657; WO/2006/105615; WO/2006/127361; WO/2006/135930; WO/2007/014391; WO/2007/065156; WO/2007/067964; WO/2007/083146; WO/2007/121256; WO/2007/146448; WO/2008/037484; WO/2008/145728; WO/2008/145732 y WO/2008/016729.

Diversas referencias tratan alternativas a la inyección subcutánea (s.c.) de péptidos y sus usos, incluyendo las vías de liberación peroral, intraoral (bucal/sublingual), rectal, transdérmica, intranasal, e intrapulmonar: Touitou, E., J. Controller Rel (1992) 21: 139-144; Amin et al., Drug Delivery Technology (2007) 7 (3) 48, 50-55.; Aungst et al., Pharmaceutical Research (1988) 5 (5): 305-308; Aungst et al., Intl. J. Pharmaceutics (1989) 53 (3): 227-35; Berstein, G., Drug Development Res. (2006) 67 (7): 597-599; Druker, D. J., Curr Pharm Design (2001) 7 (14): 1399-1412; Hosny et al., Bollettino Chimico Farmaceutico (2002), 141 (3): 210-217; Khafagy et al., Advanced Drug Delivery Reviews (2007) 59 (15): 1521-1546; Lassmann-Vague et al., Diabetes & Metabolism (2006) 32 (5, Pt 2): 513-522; Morishita et al., Intl. J. Pharmaceutics (2001) 212 (2): 289-293; Patel et al., Drug Delivery Technology (2006) 6 (3) 48-60.; Pillion et al., J. Pharm. Sci. (1995) 84 (11): 1276-1279; Portero et al., Carbohydrate Polymers (2007) 68 (4): 617-625; Pozzilli et al., Metabolism, Clinical and Experimental (2005) 54 (7): 930-934; Owens, D. R., Nature Reviews Drug Discovery (2002) 1 (7): 529-540; Rossi et al., American J. Drug Delivery (2005) 3 (4): 215-225; Sadrzadeh et al., J. Pharm Sci (2007) 96 (8): 1925-1954; Starokadomskyy et al., Intl. J. Pharmaceutics (2006) 308 (1-2): 149-154; Xu et al., Pharmacological Research (2002) 46 (5): 459-467; Yang et al., S.T.P. Pharm. Sciences (2001) 11 (6): 415-419; Yang et al., Chemical & Pharmaceutical Bulletin (2002) 50 (6): 749-753; Klibanov et al. (1995 citado anteriormente) informaron sobre la liofilización de diversas biomoléculas a partir de soluciones acuosas de diferentes pH y su posterior solubilidad en metanol y etanol.

El documento US 2006/0178304 describe la liofilización de diversos péptidos similares al glucagón en soluciones o suspensiones acuosas de diferentes pH y su posterior solubilidad en soluciones o suspensiones acuosas. Técnica anterior relevante adicional incluye el documento US2003/027833.

Las deficiencias discutidas anteriormente apuntan a una necesidad insatisfecha de composiciones y métodos para la administración de fármacos, en particular de péptidos y polipéptidos, siendo las composiciones y los métodos, respectivamente, estables, bien tolerados, proporcionando una liberación por vía mucosa potenciada y fiable, particularmente una liberación por vía mucosa oral, y siendo adecuados para el tratamiento de enfermedades y otras afecciones adversas en sujetos mamíferos. Existe una necesidad relacionada para métodos y composiciones que proporcionen una liberación eficiente de fármacos más grandes tales como péptidos y polipéptidos, a través de una o más vías mucosas y/o dérmicas en cantidades terapéuticas, que preferentemente sean de acción rápida, fáciles de administrar, que tengan efectos secundarios adversos limitados tales como irritación de la mucosa o daño tisular y sean reproducibles. También existe una necesidad de composiciones farmacéuticas y de diagnóstico de péptidos que tengan una estabilidad mejorada no acuosas. Una necesidad adicional se refiere a la fabricación de dichos materiales y composiciones para lo mismo. La presente invención aborda estas y otras necesidades.

En consecuencia, la presente invención proporciona en un primer aspecto una composición que comprende o que consiste en los componentes (a) (i) al menos un éster de mono-alcanoilo glicerol, en el que el alcanoilo se selecciona entre octanoilo y decanoilo; y (b) (i) al menos un compuesto seleccionado entre colesterol, fosfatidil colinas, lisofosfatidilcolinas y fosfatidil gliceroles, en los que los restos acilo de los restos fosfatidilo se seleccionan independientemente entre alcanoilo C₆ a C₂₁ y alquenoilo C₆ a C₂₁.

En términos generales, las composiciones de acuerdo con la presente invención comprenden o consisten en diversos componentes. Normalmente, estos componentes se indican como (a), (b) y así sucesivamente. Cada uno de estos componentes a su vez puede comprender o consistir en uno o más constituyentes o partes que se indican generalmente como (i), (ii) y así sucesivamente. Dichos componentes o partes, a su vez pueden ser compuestos individuales o mezclas de más de un compuesto. En consecuencia, cuando la realización principal se refiere a un componente (a) (i), debe entenderse que la realización principal requiere la presencia del compuesto o los compuestos definidos en la parte (a) (i). Debe entenderse, además, que el componente (a), en realizaciones preferidas, puede comprender un compuesto adicional o compuestos adicionales, definiéndose dichos compuestos adicionales, por ejemplo, como parte (ii) del componente (a). En un caso de este tipo, el componente (a) puede ya

sea consistir en las partes (i) y (ii) o puede comprender compuestos adicionales, además de las partes (i) y (ii).

La parte (i) del componente (a) requiere por lo menos un, preferentemente exactamente un éster de mono-alcanoil glicerol. El glicerol tiene tres grupos hidroxilo, de los cuales solamente uno está esterificado con el resto alcanoilo indicado. Preferentemente, el grupo hidroxilo en posición 1 del glicerol está esterificado. El alcanoilo C₄ a C₂₁ indicado puede estar ramificado o no ramificado, en el que se da preferencia al no ramificado, es decir, al n-alcanoilo. En una realización preferida adicional, el componente (a) o la parte (i) del componente (a) comprende o consiste en dos ésteres de mono-alcanoil glicerol. Se prefieren los restos alcanoilo C₆ a C₁₂, en particular C₈ a C₁₀, incluyendo el n-octanoil glicerol, n-nonanoil glicerol y el n-decanoil glicerol. Preferentemente, al menos uno de estos dos ésteres de mono-alcanoil glicerol es octanoil glicerol o decanoil glicerol. En una realización preferida adicional, el componente (a) o la parte (i) del componente (a) consiste en éster de mono-decanoil glicerol y éster de mono-octanoil glicerol (también denominados en el presente documento decanoil glicerol y octanoil glicerol, respectivamente), preferentemente en las mismas cantidades. En estos dos compuestos, la posición 1 del glicerol está esterificada. En general, los ésteres de mono-alcanoil glicerol también se denominan acilglicerol en el presente documento. Preferentemente, octanoilo es n-octanoilo y decanoilo es n-decanoilo. Se describen a continuación en el presente documento los restos alcanoilo adicionales preferidos en relación con el componente (b) (i) cuya divulgación también es aplicable a los restos alcanoilo comprendidos en el componente (a) (i).

Dependiendo de una vía de administración y una forma de dosificación dadas, puede incluirse al menos un acilglicerol en una cantidad de manera que dicha composición y/o la composición farmacéutica o de diagnóstico que se define más adelante sea un líquido, un gel o un sólido o semisólido a una temperatura deseada. Una formulación sólida de liberación oral, por ejemplo, puede emplear uno o más acilglicerol particulares en una cantidad de manera que las composiciones sean sólidas o semisólidas a una temperatura de hasta aproximadamente 50°C a aproximadamente 55°C. A la inversa, puede seleccionarse una composición que sea un líquido o un gel a temperaturas más bajas que ésta. Por ejemplo, puede seleccionarse una composición de manera que se incluya al menos un acilglicerol en una cantidad para proporcionar una composición que sea sólida a 4°C y se derrita a temperatura ambiente, o a la temperatura del huésped, o aproximadamente, por ejemplo, sólida a 4°C y que se funde o se comienza a fundir a aproximadamente 37°C - 45°C. Es de interés particular una composición que es un sólido o semisólido a temperaturas inferiores a aproximadamente la temperatura corporal del huésped, tales como una composición que es un sólido o semisólido a menos de aproximadamente 37°C - 45°C. En general, puede elegirse un acilglicerol con dichas características (además de otros componentes de una composición dada) en función de su temperatura de fusión. Son de particular interés los acilglicerol que son sólidos o semisólidos a temperatura ambiente y que tiene una temperatura de fusión de aproximadamente 60°C o menos, por lo general de aproximadamente 55°C o menos, y más normalmente de aproximadamente 53°C o menos, por ejemplo, el mono-decanoil-glicerol, tiene un punto de fusión de aproximadamente 53°C. Muchos de dichos acilglicerol son conocidos y están disponibles en el mercado.

La parte (i) del componente (b) requiere al menos uno, preferentemente dos y mucho más preferentemente los tres compuestos citados; véanse también las realizaciones preferidas adicionales que se describen a continuación en el presente documento. Preferentemente, el componente (b) consiste en la parte (i) de las mismas. Como es sabido en la técnica, el "fosfatidilo" se refiere a la forma acilo del ácido fosfatídico, indicando la expresión "ácido fosfatídico" una clase de compuestos que son 1,2-di-acil-glicerol-3-fosfatos. En las fosfatidil colinas y los fosfatidil glicerol enumerados, las posiciones 1 y 2 del glicerol comprendido en la fracción fosfatidilo están esterificadas con ácidos, ácidos que dan origen a la presencia de dos restos acilo en una fracción fosfatidilo dada. En consecuencia, la posición 3 del glicerol comprendido en la fracción fosfatidilo lleva el grupo fosfato. Dicho grupo fosfato a su vez está esterificado con colina en el caso de las fosfatidil colinas enumeradas y con un segundo resto glicerol en el caso de los fosfatidil glicerol enumerados. Las lisofosfatidilcolinas (lisolecitinas) son monoacilglicerofosfatos resultado de la hidrólisis parcial de fosfatidilcolinas. Como es sabido en la técnica, la hidrólisis conduce a la retirada de uno de los grupos de ácidos grasos.

La parte (i) del componente (b), en la medida en que se necesiten dos de los compuestos enumerados, puede consistir en: (1) una fosfatidil colina y un fosfatidil glicerol, siendo cada uno de ellos como se ha definido anteriormente o (2) una fosfatidil colina y colesterol o (3) fosfatidil glicerol y colesterol o (4) una fosfatidil colina o (5) una lisofosfatidilcolina, siendo cada uno de (1) a (5) la opción preferida para (b) (i).

Cada aparición de acilo se selecciona independientemente entre los restos alcanoilo y alquenoilo enumerados. El término "alquenoilo" abarca también restos acilo poliinsaturados. El alquenoilo poliinsaturado incluye el alquenoilo con dos, tres o cuatro dobles enlaces carbono-carbono. Esto es aplicable en toda la presente solicitud. Los términos "alcanoilo" y "alquenoilo" se refieren a restos ramificados y no ramificados, prefiriéndose el alcanoilo y el alquenoilo no ramificados, respectivamente, en todo el presente documento. En cualquier caso, se da preferencia a los restos C₁₀ a C₁₈. Son restos alcanoilo preferidos el miristoilo (n-tetradecanoilo), el lauroilo (n-dodecanoilo) y el estearoilo (n-octadecanoilo). El alquenoilo preferido es oleoilo (9Z-octadec-9-enoilo). Además, se prefiere que los dos restos acilo en un compuesto dado sean idénticos. Son realizaciones preferidas de di-alcanoil fosfatidil glicerol y di-alcanoil fosfatidil colinas los compuestos de di-miristoilo, di-lauroilo y di-estearoilo respectivos. Son realizaciones preferidas de di-alquenoil fosfatidil glicerol y di-alquenoil fosfatidil colinas los compuestos de di-oleoilo respectivos.

La composición de acuerdo con el primer aspecto de la invención comprende o consiste en al menos dos componentes, comprendiendo o consistiendo cada componente en al menos un compuesto como se ha especificado. Esta composición es una composición premezclada para usarse en la formulación de agentes farmacéuticamente o diagnósticamente activos, en particular, de péptidos o polipéptidos. En caso de que uno
5 cualquiera de los componentes de una composición de acuerdo con la invención (en el caso de la composición de acuerdo con el primer aspecto estos son los componentes (a) y (b)) comprenda o consista en más de un compuesto, debe entenderse que preferentemente cada uno de los componentes también se proporciona en forma premezclada antes de combinar los componentes para dar origen finalmente a la composición respectiva.

10 Como se describirá con más detalle a continuación en relación con la composición farmacéutica de la invención y los métodos de preparación de dicha composición farmacéutica, la composición premezclada de acuerdo con el primer aspecto puede combinarse con un agente farmacéuticamente o diagnósticamente activo, estando dicho agente disuelto o suspendido en un disolvente orgánico. Los presentes inventores descubrieron que, mediante el uso de una composición de acuerdo con el primer aspecto de la invención, las propiedades de liberación de un agente
15 activo, en particular de un péptido o polipéptido, pueden potenciarse de manera significativa. En particular, la liberación a través de una mucosa, preferentemente la mucosa oral, se potencia o se vuelve posible del todo. De forma similar, la liberación dérmica y transdérmica de agentes activos también se facilita o se vuelve posible formulándolos con las composiciones de acuerdo con la presente invención.

20 En una realización preferida de la composición de acuerdo con el primer aspecto de la invención, el componente (a) comprende o consiste en dos ésteres de mono-alcanoil glicerol, preferentemente un éster de mono-octanoil glicerol y un éster de mono-decanoil glicerol. Preferentemente, la posición 1 del glicerol está esterificada en estos compuestos.

25 En una realización preferida adicional de dicha composición, el componente (a) adicionalmente comprende, además de (a) (i), o consiste en uno o más compuestos seleccionados entre (a) (ii) ésteres de mono-alquenoil glicerol, seleccionándose el alquenoil entre linoleoil (cis, cis-9,12-octadecadienoil), oleoil (9Z-octadec-9-enoil), elaidinoil ((E)-octadec-9-enoil); (iii) un ácido alcanoico seleccionado entre ácidos alcanoicos de C₂ a C₂₁, preferentemente entre C₆ a C₁₂, más preferidos C₈ a C₁₀ y (iv) un ácido alquenoico seleccionado entre ácido oleico (9Z-octadec-9-enoico), linoleico (cis, cis-9,12-octadecadienoico) y eláidico (ácido (E)-octadec-9-enoico). Son ácidos alcanoicos particularmente preferidos el ácido n-octanoico, el ácido n-nonanoico (a continuación, brevemente denominado ácido nonanoico) y el ácido n-decanoico.

35 Son componentes preferidos adicionales (a) los siguientes (1) a (4), en los que en cada caso el componente (a) puede consistir o comprender los constituyentes que se enumeran: (1) DecanoilGlicerol (DG), ácido oleico y ácido nonanoico; (2) DG, OctanoilGlicerol (OG), ácido oleico y ácido nonanoico; (3) OG, ácido oleico, ácido nonanoico y monolinoleína; (4) DG, OG y monolinoleína; (5) DG, OG y monoleína y (6) DG, OG y ácido ricinoleico. La monolinoleína también se conoce como linoleato de 1-glicerilo, siendo el linoleato cis, cis-9,12-octadecadienoato. En cualquiera de los componentes preferidos anteriormente definidos (a), el ácido n-nonanoico puede estar
40 reemplazado por ácido n-octanoico o ácido n-decanoico.

En una realización preferida adicional de la composición de acuerdo con el primer aspecto de la invención, el componente (b) comprende o consiste en (ba) colesterol y un compuesto seleccionado entre dichas fosfatidil colinas y dichos fosfatidil glicerol, preferentemente seleccionados entre di-estearoil fosfatidil colina y di-estearoil fosfatidil glicerol; (bb) colesterol, una fosfatidil colina como se define en el primer aspecto y un fosfatidil glicerol como se define en el primer aspecto, siendo los restos acilo de los restos fosfatidilo preferentemente estearoil o (bc) una fosfatidil colina como se define en el primer aspecto y un fosfatidil glicerol como se define en el primer aspecto.

50 En consecuencia, un componente preferido (b) consiste en o comprende diestearoil fosfatidil colina (DSPC), diestearoil fosfatidil glicerol (DSPG) y colesterol.

Son composiciones preferidas de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención, las que comprenden o consisten en uno cualquiera de los componentes preferidos (a) (1) a (4) tal como se han definido anteriormente y el componente preferido (b) consiste en diestearoil fosfatidil colina (DSPC) y/o diestearoil fosfatidil glicerol (DSPG) y/o
55 colesterol. Más específicamente, son composiciones preferidas de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención las siguientes: composición "Lipoleica" (DG, ácido oleico, ácido nonanoico, DSPC, DSPG y colesterol), composición "Lipoleica2" (DG, OG, ácido oleico, ácido nonanoico, DSPC, DSPG y colesterol), composición "Lipoleica3" (DG, OG, ácido oleico, ácido nonanoico y DSPC), composición "Lipoleica6" (OG, ácido oleico, ácido nonanoico, monolinoleína, DSPC, DSPG y colesterol), composición "Lipolinoleína" (DG, OG, monolinoleína, DSPC, DSPG y colesterol), composición "Liporicino" (DG, OG, ácido ricinoleico, ácido nonanoico y DSPC), "Lipoleína" (DG, OG, monoleína, DSPC, DSPG y colesterol), composición "Lipomix" (DSPC, DG, OG, ácido ricinoleico, ácido nonanoico, monoleína), composición "Lipolisoricino" (DG, OG, ácido ricinoleico, ácido nonanoico y al menos uno, preferentemente exactamente uno de 18:0 liso fosfatidilcolina, 1-estearoil-2-hidroxi-sn-glicerol-3-fosfolina y monoestearoilfosfatidilcolina (MSPC)) y composición "Liporicino-DLPC" (DLPC, DG, OG, ácido ricinoleico, ácido
65 nonanoico). En cualquiera de las composiciones preferidas definidas anteriormente, el ácido n-nonanoico puede estar reemplazado por ácido n-octanoico o ácido n-decanoico. Se proporcionan cantidades preferidas de los

compuestos constituyentes en los ejemplos adjuntos al presente documento.

De acuerdo con una realización preferida adicional, dicha composición, además de (a) y (b), comprende adicionalmente o consiste en (c) (i) un disolvente orgánico.

5 El componente (c) (i) requiere un disolvente orgánico. Debe entenderse que al menos un disolvente orgánico está comprendido en la composición de acuerdo con la invención. La expresión "disolvente orgánico" es conocida en la técnica y se refiere a las sustancias a base de carbono habitualmente utilizadas en la industria química, capaces de disolver o dispersar una o más sustancias. En términos generales, los disolventes orgánicos son más lipófilos o hidrófobos que el agua. Como consecuencia, sus valores de logP son generalmente mayores que cero.

15 Son de particular interés los disolventes apolares orgánicos, disolventes orgánicos con un momento dipolar menor que el del agua, así como disolventes orgánicos que son hidrófobos, es decir, disolventes que son poco miscibles con el agua o nada en absoluto. Los disolventes orgánicos de acuerdo con la invención se refieren a disolventes hidrocarbonados no sustituidos como los hidrocarburos parafínicos, alifáticos y aromáticos y sus derivados que contienen heteroátomos, como el oxígeno (por ejemplo, alcoholes, cetonas, ésteres de glicol), halógenos (por ejemplo, tetracloruro de carbono), nitrógeno (por ejemplo, DMF, dimetil formamida y acetonitrilo) o azufre (por ejemplo, DMSO: dimetil sulfóxido).

20 Son disolventes orgánicos preferidos metanol, etanol, alcoholes de C₃ a C₁₀, acetonitrilo, butanona, 1,1,1-trifluoroetanol (TFE), hexafluoroisopropanol (HFIP), acetato de etilo, tetracloruro de carbono, butanol, éter dibutílico, éter dietílico, ciclohexano, cloruro de metileno (diclorometano), hexano, acetato de butilo, éter di-isopropílico, benceno, éter dipentílico, cloroformo, heptano, tetracloroetileno, tolueno, hexadecano, dimetilformamida (DMF), tetrahidrofurano (THF) y dioxano. Son disolventes orgánicos particularmente preferidos etanol, alcoholes de C₃ a C₁₀, butanona, 1,1,1-trifluoroetanol (TFE), hexafluoroisopropanol (HFIP), acetato de etilo, butanol, éter dibutílico, ciclohexano, hexano, acetato de butilo, éter di-isopropílico, éter dipentílico, heptano, tetracloroetileno, hexadecano y dioxano.

30 En realizaciones preferidas adicionales, el disolvente orgánico o al menos un disolvente orgánico es un disolvente orgánico hidrosoluble. Los ejemplos de disolvente orgánico hidrosoluble incluyen, pero no se limitan a, hexaetilenglicol (polietilenglicol 300), polietilenglicol 400, etanol, propilenglicol, glicerina, N-metil-2-pirrolidona, dimetilacetamida y dimetilsulfóxido. Cada uno de estos componentes está disponible en el mercado, se encuentra en varios productos farmacéuticos y generalmente se considera seguro para sus usos previstos. En realizaciones preferidas adicionales, el disolvente orgánico hidrosoluble es un disolvente aprótico polar. Es de interés específico un disolvente orgánico hidrosoluble que comprende o que consiste en uno o una mezcla de dos o más de un disolvente o disolventes apróticos polares tales como propilenglicol, glicerol y un polietilenglicol. El glicerol (o propano-1,2,3-triol) es un líquido incoloro, inodoro y viscoso que se usa ampliamente en formulaciones alimentarias y farmacéuticas. También habitualmente llamado glicerina, es un alcohol de azúcar y es de sabor dulce y de baja toxicidad. El glicerol tiene tres grupos hidroxilo alcohólicos hidrófilos que son responsables de su solubilidad en agua y de su naturaleza higroscópica. El propilenglicol (o propano-1,2-diol), un disolvente orgánico particularmente preferido, para usarse preferentemente como el único disolvente orgánico, es un alcohol diólico, por lo general un líquido aceitoso transparente, insípido, inodoro e incoloro que es higroscópico y miscible con agua, acetona y cloroformo. Debido a su baja toxicidad oral crónica, el propilenglicol es reconocido generalmente como seguro (GRAS, del inglés *generally recognized as safe*) para su uso como un aditivo alimentario directo, así como para aplicaciones cosméticas y farmacéuticas. Los polietilenglicoles (o PEG), también conocidos como polióxidos de etileno (PEO) o polioxi-etilenos (POE), son poliéteres. Son de particular interés los oligómeros y polímeros de PEG con una masa molecular por debajo de 20.000 g/mol, así como diversos derivados, de los cuales el más común es un metil éter de PEG monofuncional (metoxipoli(etilenglicol)), abreviado mPEG. Son de interés específico los dioles de PEG que tienen una masa molecular por debajo de 8.000 g/mol, 4.000 g/mol, 1.000 g/mol, 800 g/mol, 700 g/mol o 600 g/mol y en particular los dioles de PEG que tienen una masa molecular de entre aproximadamente 200-500 g/mol, tales como el hexaetilenglicol y, los más conocidos, PEG 300 y PEG 400. Como con los otros componentes señalados anteriormente, los compuestos de PEG sujetos son generalmente reconocidos como seguros para su uso como aditivos alimentarios directos, así como para aplicaciones cosméticas y farmacéuticas.

55 Los disolventes orgánicos apróticos polares son disolventes que comparten el poder de disolución de iones con los disolventes próticos pero que carecen de un hidrógeno ácido. Estos disolventes generalmente tienen altas constantes dieléctricas y alta polaridad. Son ejemplos la N-metil-pirrolidona (o N-metil-2-pirrolidona), el dimetilsulfóxido, la dimetilformamida, el dioxano y la hexametilfosforotriamida. Una ventaja de los disolventes apróticos polares es su alta naturaleza solubilizante y su capacidad para mantener y/o reducir la ionización no deseada del péptido. Es de especial interés la N-metil-2-pirrolidona. La N-metil-2-pirrolidona (NMP, Pharmasolve) es un agente solubilizante muy fuerte y se encuentra como un agente solubilizante en ciertos productos farmacéuticos disponibles en el mercado. También se encuentra como un componente volátil en nueces tostadas y es un disolvente versátil miscible con agua, alcohol etílico, éter, cloroformo, benceno, acetato de etilo y disulfuro de carbono.

65 Son disolventes orgánicos particularmente preferidos de acuerdo con la invención propilenglicol, dimetilacetamida

(DMA), dimetilsulfóxido (DMSO), etanol, glicerol, NMP, PEG 300, PEG 400 y Cremophor, seleccionándose el Cremophor preferentemente entre Cremophor EL (aceite de ricino polietoxilado), Cremophor RH40 (aceite de ricino hidrogenado con PEG 40) y Cremophor RH60). Un Cremophor particularmente preferido es Cremophor EL. Son de un interés particular las mezclas de dos o más disolventes orgánicos, dichos dos o más disolventes orgánicos
 5 seleccionados entre cualquiera de los disolventes desvelados anteriormente, preferentemente seleccionados entre propilenglicol, dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido (DMSO), etanol, glicerol, NMP, PEG 300, PEG 400 y Cremophor, seleccionándose el Cremophor preferentemente entre Cremophor EL (aceite de ricino polietoxilado), Cremophor RH40 (aceite de ricino hidrogenado con PEG 40) y Cremophor RH60). Son mezclas particularmente preferidas una mezcla de propilenglicol con glicerol y una mezcla de propilenglicol con NMP y NMP y Cremophor EL.
 10 También se prefiere el NMP solo. El disolvente más preferido es el propilenglicol solo.

En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica o de diagnóstico que comprende o que consiste en (a) el componente (a) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes; (b) el componente (b) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes; (c) (i) un disolvente orgánico y (d) un agente farmacéuticamente o diagnósticamente activo; en la que dicho agente farmacéuticamente o diagnósticamente activo es preferentemente un péptido, polipéptido, ácido nucleico o molécula orgánica pequeña.

Los componentes (a) y (b) de la composición farmacéutica o de diagnóstico de acuerdo con la invención son como se han definido anteriormente en el presente documento.

La composición farmacéutica o de diagnóstico requiere adicionalmente los componentes (c) y (d). El componente (c), en la medida en que requiere la parte (i) del mismo, se ha definido anteriormente.

25 El componente (d) de la composición farmacéutica o de diagnóstico de acuerdo con la invención es un agente farmacéuticamente o diagnósticamente activo, preferentemente seleccionado entre el grupo que consiste en péptidos, polipéptidos.

Los péptidos y polipéptidos son policondensados de aminoácidos, preferentemente de los 20 aminoácidos proteinogénicos de origen natural. Generalmente, los péptidos tienen una longitud de 2 a 30 aminoácidos y los polipéptidos una longitud de más de 30 aminoácidos. Las proteínas consisten en o comprenden uno o más péptidos y/o polipéptidos. Debe entenderse que una composición farmacéutica o de diagnóstico de acuerdo con la invención también puede comprender una o más proteínas.

35 El término "péptido", de acuerdo con la presente invención y las enfermedades asociadas que se tratan incluye: (a) el péptido es el Lisinopril también conocido como Privinil y la enfermedad es la hipertensión; (b) el péptido es la Goserelina, análogo decapeptídico sintético de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) y la enfermedad es el Cáncer de Próstata; (c) el péptido es la Calcitonina y la enfermedad es la Osteoporosis; (d) el péptido es la Leuprolida y la enfermedad es el Cáncer de Próstata; (e) el péptido es el Glucagón y la enfermedad es la hipoglucemia; (f) el péptido es la Integrilina y la enfermedad es la Anticoagulación; (g) el péptido es la hirudina y se usa como anticoagulante y agente antitrombótico, (h) el péptido es la desmopresina, que es un análogo de la vasopresina y se usa terapéuticamente como un antidiurético y en la regulación del sangrado en individuos que padecen algunas formas de hemofilia y la enfermedad de von Willebrand, y en el que el péptido o polipéptido se modifica tal como se ha definido anteriormente en el presente documento, es decir, mediante la formación de un complejo con compuestos cíclicos de la invención.
 45

Ejemplos adicionales de péptidos de interés incluyen, pero no se limitan a: acetilinas (por ejemplo, acetilina 1, 2 y 3 (acetilo más encefalina)), hormona adrenocorticotropa (ACTH) y péptidos relacionados, hormonas adipocinéticas (por ejemplo, adrenomedulina), factores de ADP-ribosilación (ARF), péptidos de adrenomedulina, péptidos relacionados con Agouti, alarinas, péptidos de amilina, péptidos amiloides, angiotensinas y péptidos relacionados, anexina, diversos péptidos antiinflamatorios, péptidos antimicrobianos y relacionados, péptidos antioxidantes, péptidos de apelina, péptidos de apoptosis, péptidos de Células Bad y Bag, péptidos de la médula suprarrenal, factor básico de crecimiento de los fibroblastos (bFGF), bombesinas, bradisininas, péptidos C, péptidos C3a, calcitonina y péptidos relacionados, péptidos CART (transcrito regulado por cocaína y anfetamina), casomorfina, péptidos relacionados con la caspasa, péptidos de adhesión celular, péptidos de colecistocinina-pancreocimina, péptidos relacionados con la corticotropina, citocromos y péptidos relacionados, citocinas (por ejemplo, factor estimulante de colonias de granulocitos, eritropoyetina, etc.), quimiocinas, defensinas, dinorfina, endorfina, endomorfina, endotelinas, encefalinas, exendinas, fibrinógeno y péptidos relacionados, fragmentos de fibronectina, galaninas, péptidos inhibidores gástricos (GIP), gastrinas, grelinas, glucagón, péptidos similares al glucagón, factores de crecimiento, péptidos relacionados con la hormona de crecimiento, guanilinas, proteínas de choque térmico, péptidos relacionados con el virus de la hepatitis C (VHC), péptido del grupo de alta movilidad (HMG), péptidos relacionados con el VIH, integrinas, interleucinas, interferones, sustratos de cinasas/fosfatasa, hormonas liberadoras de hormona luteinizante y péptidos relacionados, metaloproteinasas de la matriz (MMP), péptidos relacionados con la melan-A y la mucina, hormonas estimulantes de melanocitos y análogos, proteínas básicas de mielina (MBP), miosina, péptidos natriuréticos, neurocininas, neuromedinas, neuropéptido Y y análogos, neuropéptidos, neurotensinas y péptidos relacionados, péptidos relacionados con NF-kB/factores de transcripción,
 50
 55
 60
 65

orexinas, fragmentos de osteocalcina, péptidos OVA, oxitocinas, vasopresinas, desmopresina y péptidos relacionados, polipéptidos pancreáticos, hormonas paratiroideas y péptidos relacionados, péptido YY y análogos, péptidos peptidoglicanos, fosfopéptidos, fitoquelatinas, péptidos activadores de la adenilato ciclasa hipofisarios (PACAPS), fragmentos de proteínas priónicas (PrP), péptidos liberadores de prolactina, proteínas proteolípicas (PLP), péptidos de salusina, péptidos relacionados con la saposina, secretinas, péptidos relacionados con la selectina, péptidos de transducción de señales, somatostatinas, sustancia P y análogos, péptido relacionado con la taquicinina, péptidos relacionados con la trombina, trombospondinas, hormonas liberadoras de tirotrópina y péptidos relacionados, péptidos del TNF, toxinas, péptidos relacionados con la urotensina, péptidos vasoactivos intestinales (VIP), péptidos relacionados con la vasopresina, péptidos virales y similares.

Son de particular interés las hormonas peptídicas, que son una clase de péptidos que muestran actividad tras la entrada en el torrente sanguíneo y tienen funciones endocrinas en los animales vivos. Los ejemplos de hormonas peptídicas de interés específico incluyen, pero no se limitan a, el glucagón, el péptido similar al glucagón, la insulina, la somatostatina, la calcitonina, la hormona paratiroidea y similares y análogos/derivados de los mismos. Por tanto, en ciertas realizaciones, el agente activo peptídico es una hormona peptídica, por ejemplo, la insulina y los miméticos de incretina, tales como las exendinas y análogos/derivados relacionados (por ejemplo, las exendinas sintetizadas químicamente y/o producidas biológicamente tales como la exendina-3 y la exendina-4, la liraglutida, el péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) y la Taspoglutida, la Albiglutida, ZP10 (AVE0010, Lixisenatida), LY 2428757, LY 2189265, MAR701 agonista dual de GLP-1/GIP y diversos análogos/derivados de los mismos.

El término "(poli)péptido" (es decir, péptido o polipéptido) de acuerdo con la presente invención y las enfermedades asociadas que se tratan incluyen: (a) el (poli)péptido es la insulina (incluyendo la insulina Lispro, la insulina aspart y la enfermedad es la diabetes; (b) el (poli)péptido es la Epoetina alfa y la enfermedad es la anemia; (c) el (poli)péptido es la Epoetina beta y la enfermedad es la anemia; (d) el (poli)péptido es la Darbepoetina y la enfermedad es la anemia; (e) el (poli)péptido es la Eritropoyetina y la enfermedad es la anemia o la insuficiencia renal crónica; (f) el (poli)péptido es el Filgrastim y las indicaciones son los trastornos inmunitarios, la leucemia, las úlceras del pie diabético; la Leucopenia y las enfermedades neoplásicas; (g) el (poli)péptido es el Lenograstim y la indicación es la Leucopenia; (h) el (poli)péptido es el Sargramostin y la indicación es la Leucopenia; (i) el (poli)péptido es el Molgramostin y la indicación es la Leucopenia; (j) el (poli)péptido es el Mirimostim y la indicación es la Leucopenia; (k) el (poli)péptido es el Nartograstim y la indicación es la Leucopenia; (l) el (poli)péptido es el GCSF y la enfermedad es la neutropenia inducida por quimioterapia; (m) el (poli)péptido es el GMCSF y la indicación es el trasplante autólogo de médula ósea; (n) el (poli)péptido es una asparaginasa y la enfermedad es el cáncer; las formas de cáncer preferidas susceptibles de tratamiento con asparaginasa son las leucemias linfoblásticas y el linfoma de células grandes; (o) el (poli)péptido son los productos del Factor VIIa, Factor VIII, Factor IX (factores de coagulación sanguínea) y las enfermedades son la Hemofilia A, Hemofilia B; (p) el (poli)péptido es el interferón α -alfa (incluye el interferón alfa-2a, el interferón alfa-2b, el interferón alfacon-1, el interferón alfa 3n) y la enfermedad es la hepatitis B o C crónicas y algunos tipos de cáncer; (q) el (poli)péptido es el interferón β (en el que -beta- incluye el Interferón beta-1a y el interferón beta 1 b) para tratar la Esclerosis Múltiple y la hepatitis; (r) el (poli)péptido es el interferón γ (en el que -gamma- incluye el interferón gamma-1b) y la enfermedad es la fibrosis, la tuberculosis, la meningitis o el cáncer; (s) el (poli)péptido es la hormona del crecimiento humana (hGH) y la enfermedad es la deficiencia de hormona del crecimiento humana en niños; (t) el (poli)péptido es somatrem/somatropina y la enfermedad es la deficiencia de la hormona del crecimiento en niños; (u) el (poli)péptido es una superóxido dismutasa y la enfermedad es una lesión cerebral; (v) el (poli)péptido es la interleucina-2 y la enfermedad es el cáncer (cáncer metastásico renal) o una afección que requiere la inmunestimulación; (w) El antagonista de la hormona de crecimiento humana (hGH), B2036, es bien conocido en la técnica. El B2036 se obtiene de la hGH mediante la introducción de nueve reemplazos de aminoácidos que confieren propiedades antagonistas y una afinidad por el receptor aumentada (véase la patente de los EE.UU. 5.849.535). Con la finalidad de tratar la acromegalia se prevé cualquier otro antagonista de los receptores de la hormona del crecimiento (GH) (como alternativa o además del antagonista del receptor de la GH-B2036); (x) el (poli)péptido es Trastuzumab y la enfermedad es el Cáncer. Debe entenderse que el término (poli)péptido como se usa en el presente documento, incluye péptidos, polipéptidos y proteínas.

En un sentido más amplio, "aminoácido" se refiere a cualquiera de los aminoácidos de origen natural (por ejemplo, Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gin, Gly, His, Hyl, Hyp, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr y Val) en forma D, L o DL, así como a análogos/derivados de los mismos. Las cadenas laterales de aminoácidos de origen natural son bien conocidas en la técnica e incluyen, por ejemplo, hidrógeno (por ejemplo, como en la glicina), alquilo (por ejemplo, como en la alanina, la valina, la leucina, la isoleucina, la prolina), alquilo sustituido (por ejemplo, como en la treonina, la serina, la metionina, la cisteína, el ácido aspártico, la asparagina, el ácido glutámico, la glutamina, la arginina y la lisina), alcarilo (por ejemplo, como en la fenilalanina y el triptófano), arilalquilo sustituido (por ejemplo, como en la tirosina) y heteroarilalquilo (por ejemplo, como en la histidina). Por tanto, los aminoácidos incluyen los aminoácidos protegidos o modificados, tales como los aminoácidos acilados, los aminoácidos amidados y similares.

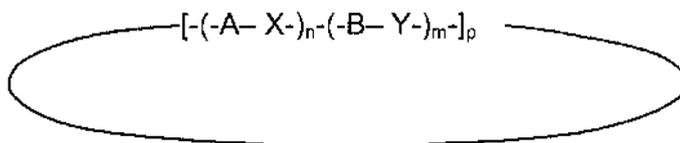
"Análogo" o "derivado" se refieren, sin limitación, a cualquier compuesto que tenga una estructura derivada de la estructura de los compuestos de la presente divulgación y cuya estructura es suficientemente similar a las desveladas en el presente documento y basándose en esa similitud, se esperaría, por un experto en la materia, que muestren las mismas o similares actividades y utilidades que los compuestos reivindicados y/o referenciados.

En una realización preferida de la composición farmacéutica o de diagnóstico de acuerdo con la invención, el componente (a) representa de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 80% p/p de dicha composición farmacéutica o de diagnóstico. En una realización más preferida de la composición farmacéutica o de diagnóstico de acuerdo con la invención, el componente (a) representa de aproximadamente el 30% a aproximadamente el 60% p/p de dicha composición farmacéutica o de diagnóstico.

En una realización preferida adicional de la composición farmacéutica o de diagnóstico, el componente (b) representa de aproximadamente el 60% a aproximadamente el 1% p/p de dicha composición farmacéutica o de diagnóstico. En una realización más preferida de la composición farmacéutica o de diagnóstico, el componente (b) representa de aproximadamente el 40% a aproximadamente el 5% p/p de dicha composición farmacéutica o de diagnóstico.

En una realización preferida adicional de la composición farmacéutica o de diagnóstico, el componente (c) representa del 1 al 60%, preferentemente del 1 al 35% o del 10 al 25% p/p de dicha composición farmacéutica o de diagnóstico.

En una realización preferida de la composición farmacéutica o de diagnóstico de acuerdo con la invención, el componente (c) de dicha composición farmacéutica o de diagnóstico comprende adicionalmente (c)(ii) un compuesto cíclico de fórmula (I) o dicho componente (c), además de (c)(i) o en lugar de (c)(i) consiste en (c)(ii) un compuesto cíclico de fórmula (I) o la composición del primer aspecto de la invención, dicha composición que comprende adicionalmente o que, además de (a) y (b), consiste en (c)(ii) un compuesto cíclico de fórmula (I), definiéndose la fórmula (I) como se indica a continuación



en la que A, B independientemente en cada aparición es un alcano-i,j-diilo que tiene k átomos de carbono, siendo i e independientemente j menores que o iguales que k y seleccionándose k entre 1 a 10, en la que dicho alcano-i,j-diilo (1) puede comprender uno o más dobles enlaces; (2) está opcionalmente sustituido y/o (3) comprende un ciclo, en la que el número total de ciclos que son azúcares cíclicos en dicho compuesto se selecciona entre 0 a 4 y es menor que $p \cdot (n+m)$; X, Y independientemente en cada aparición es un grupo funcional biocompatible que comprende al menos un átomo de oxígeno o dos átomos de azufre; n, m independientemente uno de otro se seleccionan entre 0 a 20; p se selecciona entre 1 a 10; $n+m$ es igual o mayor que 1; y $p \cdot (n+m)$ se selecciona entre 3 a 30; en la que dicho compuesto cíclico es capaz de formar un complejo con un grupo amino primario protonado, un grupo amino secundario protonado, un grupo guanidinio protonado y/o un ion metálico.

En consecuencia, se prevén composiciones de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención que consisten en los componentes (a) y (b) y además un compuesto cíclico de Fórmula (I) como se ha definido anteriormente. Como alternativa, dicha composición de acuerdo con el primer aspecto puede comprender constituyentes adicionales, constituyentes adicionales preferidos que se han especificado anteriormente en el presente documento. En cuanto a la composición farmacéutica o de diagnóstico de acuerdo con la invención, dicha composición farmacéutica o de diagnóstico puede consistir en los componentes (a), (b) y (d), y además el componente (c). El componente (c) a su vez puede consistir en (c)(i), es decir, un disolvente orgánico, solamente, o puede consistir en (c)(ii), es decir, solamente un compuesto cíclico definido anteriormente, o el componente (c) puede consistir tanto en un disolvente orgánico como en un compuesto cíclico definido anteriormente. Como alternativa, pueden estar comprendidos componentes adicionales en la composición farmacéutica o de diagnóstico de acuerdo con la invención, componentes preferidos adicionales que se desvelan en el presente documento tales como los constituyentes adicionales preferidos de los componentes (a) y (b).

En caso que estén presentes tanto un compuesto cíclico como un disolvente orgánico, las cantidades preferidas son las que se indican a continuación. Del 10 al 20% p/p de una composición de acuerdo con la invención que consiste en los componentes (a), (b) y (c)(i), más del 80 al 90% p/p de dicho compuesto cíclico. También puede usarse aproximadamente el 40% p/p de dicha composición que consiste en los componentes (a), (b) y (c)(i) más el 60% p/p de dicho compuesto cíclico. Se prefiere particularmente aproximadamente el 90% p/p de dicha composición que consiste en los componentes (a), (b) y (c)(i) más el 10% p/p de dicho compuesto cíclico.

Se prefiere el uso de dicho compuesto cíclico en los casos, en los que dicho agente activo comprende uno o más grupos amino primarios protonados, grupos amino secundarios protonados y/o grupos guanidinio protonados y/o dicho agente activo forma una sal con un ion metálico, seleccionándose los iones metálicos preferidos entre Na^+ , K^+ , Ca^{2+} y Mg^{2+} .

La línea curva en la fórmula (I) significa un único enlace que conecta covalentemente la primera aparición de A con la última aparición de Y. Las expresiones "primera aparición" y "última aparición", respectivamente, se refieren al

equivalente no cíclico de un compuesto de fórmula (I), dicho equivalente no cíclico tiene la fórmula $[-(A-X)_n-(B-Y)_m-]_p$.

5 La expresión "alcano-i,j-diilo" se refiere a un alcano con dos valencias libres en los átomos de carbono i y j. Se desvelan a continuación alcano-i,j-diilos preferidos en términos de los monómeros correspondientes.

10 Debe entenderse que los compuestos cíclicos de acuerdo con la invención pueden caracterizarse de cualquiera de las siguientes maneras. En primer lugar, pueden caracterizarse en términos de los componentes básicos A y B, en los que dichos componentes básicos están unidos mediante los grupos funcionales X e Y. En segundo lugar, y en la medida en que dicho grupo funcional X, Y se define adicionalmente como que es, por ejemplo, un grupo éster (-C(=O)-O-) o un grupo amida (-C(=O)-NH-), los compuestos cíclicos de acuerdo con la invención pueden caracterizarse en términos de los monómeros que dan origen a dichos compuestos. Para explicarlo adicionalmente, los monómeros incluyen -en el caso de los poliésteres- hidroxiácidos y -en el caso de las poliamidas- aminoácidos. La diferencia entre una caracterización en términos de los componentes básicos A, B y de los monómeros tales como los hidroxiácidos y los aminoácidos es la siguiente. Los monómeros incluyen aquellos grupos funcionales, tales como -COOH, -OH en el caso de un monómero de aminoácido y -COOH, -NH₂ en el caso de un monómero de aminoácido, que, tras la formación de un compuesto cíclico de la invención a partir de dichos monómeros, dan origen a grupos funcionales X, Y tales como el éster o la amida. Los componentes básicos A y B por otra parte no incluyen los grupos funcionales X, Y. Como consecuencia, un poliéster cíclico que comprende monómeros de ácido láctico puede caracterizarse ya sea en términos del ácido láctico monómero o en términos del componente básico A y/o B, que es etano-1,1-diilo. De forma similar, el ácido glicólico monómero tiene su equivalente en un componente básico A y/o que es metileno (-CH₂-). En consecuencia, los valores a modo de ejemplo/preferidos de k son 2 y 1.

25 Los alcano-i,j-diilos preferidos incluyen los 1,k-diilos así como los alcano-i,j-diilos en los que i es igual a j. Un ejemplo de un alcano-i,i-diilo es etano-1,1-diilo se ha descrito anteriormente.

30 Debe entenderse que el término "sustituido" incluye cualesquier sustituyentes. Preferentemente, "sustituido" se refiere a una monosustitución. Se prefiere que los átomos de carbono que estén sustituidos en el alcano-i,j-diilo sean los átomos de carbono i y/o j. Debe entenderse que los sustituyentes, si están presentes, introducen átomos de carbono adicionales además de los átomos de carbono k del alcano-i,j-diilo en el componente básico A o B. En la Figura 2 adjunta al presente documento, los sustituyentes se indican como "R".

35 Los sustituyentes preferidos incluyen u alquilo lineal o ramificado, preferentemente con entre 1 y 10 átomos de carbono, estando los sustituyentes alquilo lineales o ramificados opcionalmente sustituidos con uno o más de -OH, -COOH y halógeno. Los sustituyentes preferidos adicionales incluyen un arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido. Son sustituyentes arilo preferidos fenilo, metilfenilo tal como 4-metil-fenilo e hidroxi-fenilo tal como 4-hidroxi-fenilo. Son sustituyentes preferidos del alcano-i,j-diilo uno o más de -OH, -COOH y halógeno.

40 El término "ciclo" se refiere a componentes básicos que comprenden una estructura cíclica tales como los componentes básicos de nonactina (véase a continuación). Otros ejemplos de un ciclo dentro de un monómero es la forma cíclica de un azúcar o de un derivado de azúcar. Los azúcares cíclicos de la invención incluyen las piranosas y las furanosas, tales como la glucopiranososa. Si están presentes, el número de monómeros que son o que comprenden azúcares cíclicos es menor que el número total de monómeros del compuesto de la invención. De forma más preferida, el número de monómeros que consisten en o que comprenden azúcares cíclicos, si están presentes, es 1, 2 o 3. Además, se prefiere que no más de dos monómeros que consisten en o que comprenden azúcares cíclicos estén directamente unidos el uno al otro, en los que el enlace, es decir, el grupo funcional X o Y, respectivamente, es -O-, siendo dicho -O- un enlace glicosídico. La expresión "derivado de azúcar" incluye los azúcares en los que uno, más o todos los grupos hidroxilo están acetilados y/o alquilados.

50 Debe entenderse que el alcano-i,j-diilo puede ser cíclico. Como alternativa o además, un sustituyente del alcano-i,j-diilo puede ser cíclico. También se prevén ciclos que comprenden átomos tanto del alcano-i,j-diilo como del sustituyente.

55 La expresión "grupo funcional biocompatible que comprende al menos un átomo de oxígeno o dos átomos de azufre" se refiere a dos clases de grupos funcionales, en la que una clase es una clase de grupos funcionales que comprenden oxígeno y la otra clase es una clase de grupos funcionales que comprenden o que consisten en dos átomos de azufre, en la que los grupos funcionales de ambas clases no dan origen a reacciones o efectos secundarios adversos si se administran a un organismo vivo que se trata con la composición farmacéutica de la invención o que se diagnostican usando la composición de diagnóstico de la invención. El término "biocompatible" es equivalente a "generalmente reconocido como seguro (GRAS, del inglés *generally recognized as safe*)". Los medios para evaluar la biocompatibilidad son bien conocidos en la técnica, incluyen los ensayos *in vitro* realizados en líneas celulares, los ensayos *in vivo* en animales, así como los ensayos clínicos en seres humanos y no tienen que detallarse adicionalmente en el presente documento. Se emplea preferentemente cualquier ensayo requerido o recomendada por las autoridades para la evaluación de si un compuesto es generalmente reconocido como seguro (GRAS), para la identificación de los compuestos cíclicos cuyo grupo funcional o grupos funcionales que contiene o contienen oxígeno es o son biocompatibles. Preferentemente, el átomo de oxígeno de dicho grupo funcional

biocompatible que comprende al menos un átomo de oxígeno, está disponible para formar un complejo con dicho grupo amino primario protonado, dicho grupo amino secundario protonado o dicho grupo guanidinio protonado. De forma análoga, preferentemente uno o los dos átomos de azufre del grupo funcional biocompatible que comprende dos átomos de azufre están disponibles para la formación de complejos. Los grupos funcionales biocompatibles preferidos que comprenden al menos un átomo de oxígeno incluyen éster (-C(=O)-O-), amida (-C(=O)-NH-), éter (-O-), oxima (-C=NO-), tioéster (-C(=O)-S-, así como -C(=S)-O-), hemiacetal, acetal y sulfóxido (-S(=O)-). Se prefieren más el éster (-C(=O)-O-), la amida (-C(=O)-NH-) y el éter (-O-). Son grupos funcionales biocompatibles preferidos que comprenden dos átomos de azufre el disulfuro (-SS-) y el ditioéster (-C(=S)-S-). Se prefiere más el disulfuro (-SS-). Los grupos funcionales que comprenden al menos un átomo de oxígeno que no son biocompatibles incluyen el peróxido.

En una realización preferida, todas las apariciones de A son iguales. Como alternativa o, además, todas las apariciones de B pueden ser iguales. Si tanto todas las apariciones de A son iguales, por ejemplo, un grupo A₁ tal como etano-1,1-dióxido como todas las apariciones de B son iguales, por ejemplo, un grupo B₁ tal como metileno, se obtiene un patrón de componentes básicos alternante. La variable p define el número de repeticiones de dicho patrón dentro del compuesto de la invención. Además, A = B puede ser válido para todas las apariciones de A y B.

De forma similar, todas las apariciones de X pueden ser iguales. Alternativamente o además de, todas las apariciones de Y pueden ser iguales. Además, X = Y puede ser válido para todas las apariciones de X e Y.

El límite inferior de 3 sobre los valores de p*(n+m) asegura que al menos tres átomos de oxígeno están comprendidos en el compuesto de la invención. Preferentemente, al menos cuatro átomos de oxígeno están comprendidos en el compuesto de la invención. Esto puede conseguirse mediante un valor mínimo de p*(n+m) de 4. Los intervalos preferidos de p*(n+m) incluyen de 3 a 20, de 3 a 10, de 4 a 10 y de 4 a 8.

En una realización preferida, dicho compuesto se selecciona entre un (i) poliéster cíclico; (ii) poliamida cíclica; (iii) poliéter cíclico; (iv) polioxima cíclica; (v) politioéster; (vi) polímero de aminoácidos; (vii) poli-disulfuro y (viii) un compuesto cíclico que pertenece a más de uno de (i) a (viii). Se prefieren más los poliésteres cíclicos, los depsipéptidos cíclicos y los poliéteres cíclicos. Sin embargo, se prefieren los poliésteres cíclicos.

El término "cíclico" se refiere a compuestos de la invención tales como poliésteres, poliortoésteres, poliamidas, depsipéptidos, poliéteres y polioximas de la invención que contienen un anillo. Cuando se usa para señalar una característica del compuesto de la invención como un todo, que es el caso del presente documento, el término "anillo" se refiere a un anillo que incluye todos los grupos funcionales X e Y. El grupo funcional que proporciona el cierre de dicho anillo puede ser igual o diferente del grupo funcional que da origen a la clasificación como poliéster, poliortoéster, poliamida, depsipéptido, polioxima o poliéter. Preferentemente, el grupo funcional que proporciona el cierre es el mismo que el grupo funcional que da origen a dicha clasificación, es decir, en el caso de un poliéster cíclico, se forma un enlace éster adicional cuando la forma lineal correspondiente se convierte en la forma cíclica. La expresión "forma lineal correspondiente" señala un polímero u oligómero (el término "polímero" como se usa en el presente documento incluye los oligómeros) que tiene un número dado de monómeros unidos juntos para formar un polímero lineal, en el que dicho número dado es igual al número de monómeros del compuesto cíclico de la invención. En otras palabras, el número de monómeros por un lado y, por otro lado, el número de funcionalidades éster (en el caso de los poliésteres cíclicos), funcionalidades ortoéster (en el caso de los poliortoésteres cíclicos), funcionalidades amida (en el caso de las poliamidas cíclicas) o el número combinado de funcionalidades éster y amida (en el caso de los depsipéptidos cíclicos) son iguales.

Debe entenderse que el término "polímero" comprende los polímeros en sentido estricto, es decir, moléculas formadas a partir de una pluralidad de componentes básicos de uno o más de un tipo (en este último caso dichos polímeros también se denominan copolímeros), en las que tras la formación del polímero a partir de los componentes básicos no se forma ninguna molécula o moléculas adicionales, tales como el agua, así como los policondensados, es decir, polímeros de acuerdo con la presente invención, en los que tras la formación del polímero a partir de sus componentes básicos se forma una molécula o moléculas adicionales, tales como el agua además del polímero.

El término "poliéster" como se usa en el presente documento se refiere a compuestos que comprenden al menos dos funcionalidades éster, es decir, dos grupos -C(=O)-O-. Los ésteres cíclicos también se denominan lactonas. Los componentes básicos de los poliésteres y los depsipéptidos (véase a continuación) son o incluyen, respectivamente, los hidroxiácidos. Son componentes básicos o monómeros preferidos de acuerdo con la invención los alfa-hidroxiácidos y los beta-hidroxiácidos. También se prefieren los hidroxiácidos con hasta diez átomos de carbono, en los que cualquier número por debajo de diez se incluye explícitamente en el alcance de la invención. Así, los alfa-hidroxiácidos preferidos incluyen los alfa-hidroxiácidos con dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez átomos de carbono o hasta 20 átomos de carbono. Los beta-hidroxiácidos preferidos incluyen los beta-hidroxiácidos con tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho y nueve átomos de carbono. Son alfa-hidroxiácidos específicos preferidos el ácido glicólico, el ácido láctico, el ácido alfa-hidroxi n-butírico, el ácido alfa-hidroxi n-pentanoico y el ácido alfa-hidroxi n-hexanoico. Los beta-hidroxiácidos preferidos incluyen el ácido beta-hidroxi propiónico, el ácido beta-hidroxi n-butírico, el ácido beta-hidroxi n-pentanoico y el ácido beta-hidroxi n-hexanoico. También se prevén los hidroxiácidos

con cadenas laterales alquilo ramificadas, tales como el ácido beta-hidroxi i-butírico y el ácido alfa-hidroxi i-pentanoico, así como los hidroxiaácidos con cadena lateral hidroxialquilo. Preferentemente, dicha cadena lateral hidroxialquilo lleva un grupo hidroxilo terminal. Dichos poliésteres, poliortoésteres, poliamidas, depsipéptidos, poliéteres y polioximas cíclicos de la invención pueden llevar uno o más restos hidroxilo libres en la cadena lateral para su aprovechamiento adicional, tal como la derivatización mediante esterificación. Además, se prevén hidroxiaácidos con cadenas laterales aromáticas. Los hidroxiaácidos con cadenas laterales aromáticas incluyen cualquiera de los ácidos alifáticos mencionados anteriormente, en los que dichos ácidos están sustituidos con un grupo fenilo. El grupo fenilo puede a su vez estar sustituido. Un ejemplo es el ácido 2-fenil-2-hidroxiacético (ácido mandélico). Los poliésteres cíclicos de acuerdo con la invención pueden consistir en un tipo de monómero o en una pluralidad de tipos de monómeros. Dicha pluralidad puede, por ejemplo, ser una pluralidad de alfa-hidroxiaácidos o una mezcla de alfa-hidroxiaácidos y beta-hidroxiaácidos. En una realización preferida, se alternan alfa-hidroxiaácidos y beta-hidroxiaácidos.

Debe entenderse que los poliésteres pueden originarse de la polimerización de hidroxiaácidos. Como alternativa, los poliésteres pueden originarse de la polimerización de un di-alcohol con un di-ácido. Lo mismo es aplicable, haciendo los ajustes necesarios, a las poliamidas y los depsipéptidos de la invención.

El término "ortoéster" como se usa en el presente documento se refiere a compuestos que comprenden un átomo de carbono unido a tres grupos alcoxi. En consecuencia, los poliortoésteres son compuestos que comprenden al menos dos de dichas funcionalidades. Los poliortoésteres cíclicos son tautómeros de valencia de los poliésteres cíclicos (véase McGeary y Bruget (2000)). Ambas formas tautoméricas son adecuadas para realizar la presente invención. Además, debe entenderse que el término "poliortoéster" debe subsumirse en el término "poliéster" de la invención.

El término "polioéster" de acuerdo con la invención se refiere a compuestos que comprenden al menos dos funcionalidades tioéster, es decir, (i) al menos dos grupos $-C(=O)-S-$, (ii) al menos dos grupos $-C(=S)-O-$ o (iii) al menos un grupo $-C(=O)-S-$ y al menos un grupo $-C(=S)-O-$.

También se prevén compuestos cíclicos de la invención que son poli-ditio-ésteres cíclicos. El término "poli-ditio-éster" como se usa en el presente documento se refiere a compuestos que comprenden al menos dos grupos funcionales ditioéster ($-C(=S)-S-$).

El término "poliamida" de acuerdo con la invención se refiere a compuestos que comprenden al menos dos funcionalidades amida, es decir, dos grupos $-C(=O)-NH-$. Las amidas cíclicas también se señalan como lactamas. El enlace amida también se denomina enlace peptídico, en particular en el contexto de los péptidos. Son componentes básicos o monómeros preferidos de acuerdo con la invención los alfa-aminoácidos y los beta-aminoácidos. Los depsipéptidos (véase a continuación) también comprenden alfa-aminoácidos. Se prefieren adicionalmente aminoácidos con hasta diez átomos de carbono, en los que cualquier número por debajo de diez se incluye explícitamente en el alcance de la invención. Así, los alfa-aminoácidos preferidos incluyen los alfa-aminoácidos con dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez átomos de carbono. Los beta-aminoácidos preferidos incluyen los beta-aminoácidos con tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho y nueve átomos de carbono. Los alfa-aminoácidos específicos preferidos son los aminoácidos de origen natural. Son alfa-aminoácidos particularmente preferidos Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Met y Phe. La aparición de uno o más del resto de los aminoácidos de origen natural (tales como Cys, Asn, Gin, Pro Ser, Thr, Trp, Tyr), en su caso, también se prevé deliberadamente. Son alfa-aminoácidos adicionales el ácido alfa-amino butírico y el ácido alfa-amino i-butírico. Los beta-aminoácidos preferidos incluyen la beta-alanina. Además, el ácido gamma-amino butírico puede usarse como el único o uno de los monómeros en las poliamidas o los depsipéptidos cíclicos de la invención. Las poliamidas cíclicas de acuerdo con la invención pueden consistir en un tipo de monómero o una pluralidad de tipos de monómeros. Dicha pluralidad puede, por ejemplo, ser una pluralidad de alfa-aminoácidos o una mezcla de alfa-aminoácidos y beta-aminoácidos. En una realización preferida, se alternan alfa-aminoácidos y beta-aminoácidos.

El término "poliamida" también incluye los compuestos de la invención cuyos monómeros son alfa y beta amino-oxiaácidos (véase, por ejemplo, Yang et al., J. Am. Chem. Soc., 2002, 124, 12410-12411) y compuestos relacionados.

El término "depsipéptido" es conocido en la técnica y se refiere a compuestos del presente documento que comprenden o consisten en alfa-hidroxiaácidos y alfa-aminoácidos, que están unidos entre sí por enlaces éster entre el grupo hidroxilo de un alfa-hidroxiaácido y el grupo carboxilo de ya sea un hidroxiaácido o un aminoácido, así como por enlaces amida entre el grupo amino de un alfa-aminoácido y el grupo carboxilo de ya sea un hidroxiaácido o un aminoácido. Puede estar presente más de un tipo de alfa-hidroxiaácido y/o alfa-aminoácido en un depsipéptido. Por otro lado, también se incluyen en el alcance de la invención depsipéptidos en los que aparece solamente un tipo de alfa-hidroxiaácido y/o un solo tipo de alfa-aminoácido. Pueden alternarse monómeros de alfa-hidroxiaácido y monómeros de alfa-aminoácido. Una secuencia estrictamente alterna implicaría un número par de monómeros en el depsipéptido cíclico de la invención. Como alternativa, uno o más tramos unidos por ésteres que consisten en una pluralidad (tal como dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o más) de monómeros de alfa-hidroxiaácido pueden estar seguidos de uno o más tramos unidos por amidas que consisten en una pluralidad (tal como dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o más) de alfa-aminoácidos. Se han descrito alfa-aminoácidos y alfa-hidroxiaácidos preferidos anteriormente en el presente documento.

El término "poliéter" se refiere a compuestos que comprenden al menos dos grupos funcionales éter. Un grupo funcional éter está representado por -O-, en el que los átomos de carbono directamente adyacentes al átomo de oxígeno no están sustituidos por heteroátomos. Por ejemplo, los polímeros biocompatibles como los PEG deben subsumirse en el término "poliéter".

5 El término "polioxima" se refiere a compuestos que comprenden al menos dos grupos funcionales oxima (-C=NO-). Una polioxima cíclica a modo de ejemplo se muestra en la Figura 2.

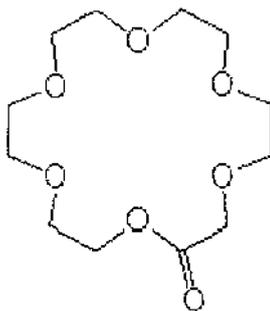
10 Una clase preferida adicional de compuestos cíclicos de la invención son los polímeros cíclicos de aminoácidos, preferentemente de alfa-aminoácidos. El grupo funcional que contiene oxígeno en los polímeros cíclicos de aminoácidos es -C(=O)-NH-O- o -C(=O)-N(OH)-. Los polímeros de aminoácidos en los que el grupo funcional es -C(=O)-N(OH)- también se denominan ácidos polihidroxámicos.

15 Otra clase preferida de compuestos cíclicos de la invención son los poli-disulfuros. El término "poli-disulfuro" como se usa en el presente documento se refiere a compuestos que comprenden al menos dos grupos funcionales disulfuro (-SS-). Un ejemplo se muestra en la Figura 2. Se sabe que los disulfuros son reversibles/rompibles en condiciones fisiológicas *in vivo* mediante agentes reductores de origen natural en el cuerpo humano o animal, tales como el glutatión y otros mercaptanos endógenos.

20 Las expresiones "poliéster", "poliamida", "poliéter", "polioxima" y "polímero cíclico de aminoácidos" incluyen los compuestos de la invención en los que para todas las apariciones X = Y = éster (en el caso del poliéster), para todas las apariciones X = Y = amida (en el caso de la poliamida) etc. También se incluyen los compuestos en los que una mayoría, es decir, más de 50 % de todas las apariciones de X e Y juntos, son éster (en el caso del poliéster), amida (en el caso de la poliamida), éter (en caso del poliéter) u oxima (en caso de la polioxima), respectivamente. En consecuencia, también se incluyen los compuestos en los que de un total de k grupos funcionales (X, Y), k-1 grupos funcionales son de un tipo particular tal como éster y un grupo funcional es de un tipo diferente tal como amida. En otras palabras, una clase preferida de compuestos cíclicos de la invención son los poliésteres cíclicos en los que un solo enlace amida reemplaza a un único enlace éster generando un poliéster cíclico de mono-amida; en una realización preferida adicional, el poliéster cíclico se compone de alfa-hidroxiácidos y un solo enlace amida (CO-NH-) reemplaza a un único enlace éster (CO-O-). En una realización preferida adicional, el poliéster cíclico se compone de alfa-hidroxiácidos y se usa un único aminoácido para reemplazar a un único alfa-hidroxiácido. Dicha clase de compuestos cíclicos, que mantiene las características principales de la estructura cíclica con todos sus enlaces poliéster, puede sintetizarse y producirse más fácilmente con rendimientos superiores. Otro ejemplo de este tipo de compuesto cíclico son los éteres de mono-oxo corona tales como el compuesto que se muestra en la Figura 2, inferior, derecha. Dichos compuestos tienen k-1 grupos éter y un grupo éster.

40 La expresión "compuesto cíclico que pertenece a más de uno de (i) a (vii)" incluye los poli-éster-co-éteres, los depsipéptidos, las poli-éster-co-oximas, los poli-amida-co-ésteres y similares. Una realización preferida de dicho compuesto cíclico que pertenece a más de uno de (i) a (iv) son los Peg-poliésteres (también denominados oxo-PEG que incluyen el mono-oxo PEG y el di-oxo PEG, véase también la Figura 2): En dicha realización, al menos dos oligómeros que comprenden o que consisten en un PEG o en un poliéter, teniendo dicho PEG o poliéter, respectivamente, en los dos extremos un grupo hidroxilo y un ácido carboxílico, se condensan juntos en una única estructura cíclica mediante la formación de al menos dos enlaces ésteres (poli-éter-co-éster cíclico). Un ejemplo de un compuesto cíclico de este tipo puede encontrarse en la solicitud de patente JP55143981 (Okahara Mitsuo; 45 Matsushima Kenji) (véase también K. Matsushima, N. Kawamura, Y. Nakatsuji y M. Okahara, (1982), Bull. Chem. Soc. Jpn., 55, 2181-2185).

50 Son poli-éter-co-éteres preferidos adicionales los éteres oxo-corona, es decir, éteres corona con uno o más grupos oxo. Un representante particularmente preferido de esta clase de compuestos es el mono-oxo 18-corona-6 como se muestra a continuación.



55 En una realización preferida adicional, el compuesto cíclico de la invención es un compuesto cíclico que pertenece a más de uno de entre poliéster, poliamida, poliéter, polioxima y polímero cíclico de aminoácidos. En esta

realización, una o más apariciones de X o Y es -C(=O)-NH-O-.

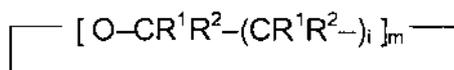
5 Debe entenderse que los monómeros preferidos de los poliésteres, poliamidas, poliéteres, polioximas y del compuesto cíclico que pertenecen a más de uno de (i) a (vii) como se han definido anteriormente en el presente documento, es decir, los hidroxiácidos preferidos, los aminoácidos preferidos y similares, al mismo tiempo proporcionan una definición de los componentes básicos A, B preferidos de la realización principal. Retirando el hidroxilo y el grupo ácido carboxílico de un hidroxiácido desvelado anteriormente, se obtiene un alcanógeno-i,j-diilo, en el que las posiciones i y j son las posiciones del hidroxilo y del grupo ácido carboxílico. De forma similar, retirando el amino y el grupo ácido carboxílico de un aminoácido desvelado anteriormente, se obtiene un alcanógeno-i,j-diilo, en el que las posiciones i y j son las posiciones del amino y del grupo ácido carboxílico. En general, retirando los grupos funcionales presentes en dichos monómeros que dan origen a los grupos funcionales señalados como X, Y en la realización principal (por ejemplo, -OH y -COOH dan origen a -C(=O)-O-; -NH₂ y COOH dan origen a -C(=O)-NH-), se obtiene dicho alcanógeno-i,j-diilo. El alcanógeno-i,j-diilo obtenido proporciona un componente básico A o B que puede unirse a cualquier grupo funcional biocompatible que contiene oxígeno X o Y en el compuesto cíclico de la invención. Además, debe entenderse que, siguiendo la línea de la realización principal, dicho alcanógeno-i,j-diilo puede comprender uno o más dobles enlaces, puede estar sustituido como se ha definido anteriormente y/o puede comprender un ciclo como se ha definido anteriormente.

20 Las expresiones "complejo" y "formación de complejos" son bien conocidos en la técnica y se refieren a una asociación reversible de moléculas, átomos o iones a través de enlaces químicos no covalentes. Por lo general están implicados dos compañeros de interacción, un agente complejante que tiene una pluralidad de grupos funcionales y una pequeña molécula, átomo o ion unidos por dicha pluralidad de grupos funcionales. Como se usa en el presente documento, el término complejo no se limita a los iones metálicos unidos a un agente complejante. Se refiere en general a los complejos entre un compuesto de la invención y un catión o grupo de cationes. Los compuestos cíclicos de la invención proporcionan grupos funcionales que contienen oxígeno, estando el oxígeno disponible para la formación de complejos. Un ejemplo de un átomo de oxígeno es el oxígeno del éter en los poliéteres cíclicos de la invención. Los poliésteres, poliamidas y depsipéptidos cíclicos de la invención proporcionan grupos carbonilo (que son parte de las funcionalidades amida y éster) como grupos funcionales implicados en la formación de complejos. Los poliortoésteres cíclicos de la invención proporcionan átomos de oxígeno (que son parte de los grupos alcoxi en dichos poliortoésteres) como grupos funcionales implicados en la formación de complejos.

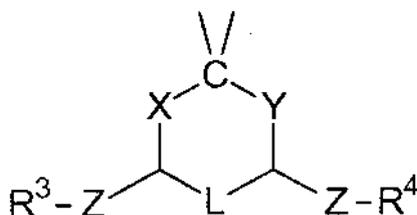
Se desvelan realizaciones preferidas adicionales de los compuestos cíclicos enumerados en el documento EP 2068934, cuyo contenido se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad.

35 En particular, un compuesto cíclico preferido es un éter corona. En una realización preferida, dicho éter corona se selecciona entre el grupo que consiste en 18-corona-6, 12-corona-4, 15-corona-5, benzo-18-corona-6, dibenzo-18-corona-6, 12-corona-4, 15-corona-5, (12-corona-4)-2-metanol, ácidos 18-corona-6 tetracarboxílicos, (18-corona-6)-2-metanol, benzo-15-corona-5, dibenzo-15-corona-5, 4'-amino-benzo-15-corona-5, 4'-amino-benzo-18-corona-6 y calixarenos tales como calix[4]areno, calix[6]areno, calix[8]areno y hexaetiléster del ácido calix[6]areno-hexaacético.

40 Un compuesto de corona cíclico preferido adicional es un éter corona de fórmula (II)



45 en la que
 m es 4, 5, 6, 7 u 8 e i es, independientemente para cada aparición, 1 o 2;
 cada aparición de R¹ y R² se selecciona independientemente entre hidrógeno; alquilo, alqueno y alquino de C₁ a C₁₀ lineales o ramificados y sustituidos o no sustituidos; y arilo sustituido o no sustituido con hasta 10 átomos en el anillo; o R¹ y R² juntos forman un grupo oxo;
 50 al menos una aparición en el éter corona de R¹, R² y el carbono al que R¹ y R² están unidos, estando dicho carbono unido directamente a un oxígeno del éter de fórmula (II), forman juntos un grupo de fórmula (III)



55 en la que
 L es un enlazador que está ausente o se selecciona entre un enlace covalente y (CR⁵R⁶)_n, seleccionándose cada

aparición de R^5 y R^6 independientemente entre hidrógeno; alquilo, alquenilo y alquinilo de C_1 a C_{10} lineales o ramificados y sustituidos o no sustituidos; y arilo sustituido o no sustituido con hasta 10 átomos en el anillo, siendo n 1, 2 o 3;

X e Y, independientemente uno de otro, se seleccionan entre O y S;

5 Z, independientemente para cada aparición, está ausente o es un grupo aceptor de electrones;

R^3 y R^4 , independientemente para cada aparición, se seleccionan entre hidrógeno; alquilo, alquenilo y alquinilo de C_1 a C_{10} lineales o ramificados y sustituidos o no sustituidos; y arilo sustituido o no sustituido con hasta 10 átomos en el anillo; $H(OCH_2CH_2)_k^-$ y $H(OCH_2CH_2)_kO^-$, en los que k es un número entero de 1 a 10;

10 en la que los sustituyentes, si están presentes, se seleccionan entre OH, O- CH_3 y halógenos. Son halógenos preferidos F, Cl y Br.

La línea rectangular en la fórmula (II) significa un enlace covalente sencillo que conecta el átomo de oxígeno de la primera aparición del resto entre corchetes con el último átomo de carbono de la última aparición del resto entre corchetes.

15 El componente básico entre corchetes se repite m veces. Un valor preferido de m es 6. Son valores preferidos adicionales 5 y 7. Cada componente básico, dependiendo del valor de i, comprende dos o tres átomos de carbono que forman el anillo de éter corona, en el que se da preferencia a $i = 1$, es decir, dos átomos de carbono de cada componente básico que contribuyen al anillo de éter corona. Las expresiones "anillo de éter corona", "macrociclo de éter corona" y "estructura de anillo de dicho éter corona" se refieren al anillo o macrociclo formado por todos los oxígenos y los carbonos que se muestran en la fórmula (II). En el caso de la realización preferida donde m es 6 e i es 1, este anillo o macrociclo es el anillo o macrociclo de 18-corona-6, es decir, comprende 6 oxígenos y 12 carbonos, dando origen a un macrociclo de 18 miembros.

25 Además de la funcionalidad ortoéster, el éter corona puede modificarse adicionalmente por R^1 y R^2 como se han definido anteriormente. Dentro de la definición de R^1 y R^2 , se prefieren los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo lineales sobre los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo ramificados. Además, se prefieren los grupos R^1 y R^2 no sustituidos. El término "sustituido" se refiere a la presencia de sustituyentes, seleccionándose dichos sustituyentes entre OH y halógeno. Dentro de alquilo, alquenilo y alquinilo, se da preferencia al alquilo. La longitud preferida de la cadena de alquilo, alquenilo y alquinilo es de C_1 a C_6 , más preferida de C_1 a C_4 . El arilo es preferentemente un anillo de cinco o seis miembros. Los grupos arilo preferidos incluyen el fenilo.

30 Se da preferencia a realizaciones en las que cada aparición de R^1 y R^2 , en la medida en que no forman un grupo de fórmula (III), es hidrógeno. En una realización preferida adicional, cada uno de R^1 y R^2 , en la medida en que no forman un grupo de fórmula (III) y no son un grupo oxo, es hidrógeno.

35 En los éteres corona de fórmula (II), al menos un átomo de carbono que está unido directamente a un oxígeno del éter de fórmula (II) se modifica como se requiere por la fórmula (III). Como consecuencia, el éter corona comprende al menos un ortoéster o un tio-análogo del mismo. En los tio-análogos, uno o los dos de X e Y son S. Como se usa a continuación, el término "ortoéster" abarca dichos tio-análogos. El ortoéster puede verse como un derivado de un equivalente de un éter corona que tiene un grupo carbonilo adyacente a un oxígeno del éter —comprendiendo dicho éter corona un grupo éster- y dos equivalentes de un alcohol o tiol. Debe entenderse que el átomo de carbono con dos valencias libres como se muestra en la fórmula (III) es parte del anillo de éter corona.

45 Si el enlazador L está presente, el ortoéster es cíclico. El ciclo comprende X e Y. Los ortoésteres cíclicos pueden considerarse como derivados de un éter corona que comprenden un grupo éster, siendo dicho derivado obtenible mediante el tratamiento de dicho éter corona que comprende un grupo éster con un diol (o glicol) o un tio-análogo del mismo, tal como un ditiol. También se prevén y se subsumen en la expresión "tioanálogo de un diol" los alcoholes con un hidroxilo y un grupo tiol. En el caso de un diol vecinal o un tio-análogo del mismo tal como etilenglicol o propilenglicol, L en el ortoéster cíclico resultante es un enlace covalente. En el caso de un diol N,N+2 (siendo N y N+2 los números de los átomos de carbono que llevan los grupos hidroxilo) o un tio-análogo del mismo, sin que N+2 exceda el número de átomos de carbono en dicho diol o tio-análogo del mismo, L en el ortoéster cíclico resultante es un grupo metileno o CR^5R^6 , habiéndose definido R^5 y R^6 anteriormente y especificándose adicionalmente a continuación. De forma similar, en el caso de un diol N,N+3 o un tio-análogo del mismo, sin que N+3 exceda el número de átomos de carbono en dicho diol o tio-análogo del mismo, L en el ortoéster cíclico resultante es CH_2CH_2 o $CR^5R^6CR^5R^6$, habiéndose definido R^5 y R^6 anteriormente. Dicho tiol o tio-análogo del mismo puede comprender otros grupos funcionales. Dentro de la definición de R^5 y R^6 , se prefieren los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo lineales sobre los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo ramificados. Además, se prefieren los grupos R^5 y R^6 no sustituidos. El término "sustituido" se refiere a la presencia de sustituyentes, seleccionándose dichos sustituyentes entre OH y halógeno. Dentro de alquilo, alquenilo y alquinilo, se da preferencia al alquilo. La longitud preferida de la cadena de alquilo, alquenilo y alquinilo es de C_1 a C_6 , más preferida de C_1 a C_4 . El arilo es preferentemente un anillo de cinco o seis miembros. Los grupos arilo preferidos incluyen el fenilo. Como se ha indicado anteriormente, se da preferencia además a las realizaciones en las que cada aparición de R^5 y R^6 es hidrógeno.

65 Un diol vecinal preferido que comprende grupos funcionales adicionales es el ácido tartárico; véanse, por ejemplo, las fórmulas (IV) a (VII), (IX) y (X). Como se muestra en las estructuras particularmente preferidas a continuación, los

grupos carboxílicos del resto de ácido tartárico de un ortoéster pueden estar esterificados con un alcohol, por ejemplo, glicerol o etanol; véanse, por ejemplo, las fórmulas (IX) y (X). Se prefieren particularmente los ortoésteres de tartrato de dietilo de éteres oxo-corona. En ese caso, los grupos aceptores de electrones Z son grupos éster. Los grupos hidroxilo libres del glicerol están disponibles para su derivatización adicional, si se desea. Dicha derivatización adicional puede incluir la unión de polímeros u oligómeros, tales como polietilenglicol (PEG), o la esterificación con ácidos grasos, siendo dichos ácidos grasos preferentemente ácidos alcanoicos de C₄ a C₂₀ saturados o insaturados. Dicha derivatización adicional puede ser útil en la potenciación o modificación de la biocompatibilidad y/o la liberación a través de membranas, mucosas o en los sitios objetivo dentro de una célula o un organismo.

Un diol vecinal preferido adicional que comprende grupos funcionales adicionales es el ácido 2,3-dihidroxi-propanoico; véase, por ejemplo, la fórmula (XII). El grupo carboxílico del ácido 2,3-dihidroxi-propanoico puede derivatizarse adicionalmente, por ejemplo, esterificarse; véase, por ejemplo, la opción para R en la fórmula (XII).

Si L está ausente, X e Y no forman parte de un ciclo. En ese caso, las valencias libres de los átomos de carbono unidos a X o a Y, respectivamente y que soportan Z (o R³ y/o R⁴ en caso de ausencia de Z) están saturadas con hidrógenos. Si L está ausente, los ortoésteres pueden considerarse como derivados de un éter corona que comprenden un grupo éster y un alcohol o un tiol o mezclas de los mismos. Son éteres corona preferidos de la invención que comprende ortoésteres acíclicos, los éteres corona de las fórmulas (VIII) y (XI). Un ejemplo del compuesto de fórmula (XI) se muestra en la fórmula (XIII) a continuación.

Z es un grupo aceptor de electrones que puede estar ausente en una o en las dos apariciones. Si Z está ausente, R³ y/o R⁴ están directamente unidos al átomo de carbono que a su vez está unido directamente a X o a Y, respectivamente. Se da preferencia a una o dos apariciones de Z que están presentes dentro de un grupo de fórmula (III).

Dentro de la definición de R³ y R⁴, se prefieren los grupos alquilo, alqueniilo y alquinilo lineales sobre los grupos alquilo, alqueniilo y alquinilo ramificados. Además, se prefieren los grupos R³ y R⁴ no sustituidos. El término "sustituido" se refiere a la presencia de sustituyentes, seleccionándose dichos sustituyentes entre OH y halógeno.

Dentro de alquilo, alqueniilo y alquinilo, se da preferencia al alquilo. La longitud preferida de la cadena de alquilo, alqueniilo y alquinilo es de C₁ a C₆, más preferida de C₁ a C₄. El arilo es preferentemente un anillo de cinco o seis miembros. Los grupos arilo preferidos incluyen el fenilo. Por lo que respecta a H(OCH₂CH₂)_k- y H(OCH₂CH₂)_kO-, se da preferencia a los siguientes valores de k: 1, 2, 3, 4 y 5. Los valores particularmente preferidos de k son 3 y 5.

En realizaciones preferidas, R³ y R⁴, independientemente para cada aparición, se seleccionan entre hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo y H(OCH₂CH₂)₅-, se prefiere particularmente que R³ y/o R⁴ sean etilo.

Si Z está presente, H(OCH₂CH₂)_k es la opción preferida de H(OCH₂CH₂)_k- y H(OCH₂CH₂)_kO-. Debe entenderse que los éteres corona de la invención no comprenden grupos peróxido. Si Z está ausente, H(OCH₂CH₂)_kO- es la opción preferida de H(OCH₂CH₂)_k- y H(OCH₂CH₂)_kO-.

Los éteres corona de fórmula (II) muestran grupos funcionales éter y al menos un grupo funcional ortoéster. Los pares de electrones solitarios de los oxígenos están disponibles para formar un complejo con un ligando. Los ligandos previstos se detallan adicionalmente a continuación. Son de particular relevancia para la formación de complejos los oxígenos de éter que no tienen un grupo aceptor de electrones (tales como un grupo carbonilo) en su proximidad inmediata. A este respecto, los compuestos cíclicos de la invención se parecen a éteres corona de la técnica anterior (véase anteriormente). Los éteres corona de la técnica anterior, en particular aquellos en los que los grupos éter son los únicos grupos funcionales que contienen oxígeno, aunque son adecuados para la formación de complejos, sin embargo, tienen la desventaja de que no son biodegradables o no son biodegradables en un grado suficiente.

En cuanto al grupo funcional o grupos funcionales ortoéster, se observó que los ortoésteres son susceptibles a la hidrólisis en los organismos y en consecuencia, biodegradables. La eliminación (también denominada "aclaramiento") del ortoéster se facilita adicionalmente en presencia de uno o dos grupos aceptores de electrones (señalados como "Z"). Son grupos Z particularmente preferidos los ésteres, que tras la hidrólisis proporcionan grupos que están cargados negativamente al pH fisiológico, permitiendo por tanto una eliminación más rápida del ortoéster. Para explicarlo adicionalmente, dos grupos éster (con el grupo carbonilo del grupo éster unido directamente a la estructura cíclica que se indica en la fórmula (III)) generan dos carboxilatos cargados negativamente, facilitando adicionalmente de este modo la eliminación. La degradación del éter corona de acuerdo con la invención aún puede facilitarse adicionalmente mediante la presencia de uno o más grupos oxo como se han definido anteriormente.

Así, los éteres corona de acuerdo con la invención proporcionan un término medio ventajoso entre la capacidad de formación de complejos y la biodegradabilidad como se confiere por uno o más grupos funcionales ortoéster.

En consecuencia, los compuestos de acuerdo con la invención son biodegradables y biocompatibles. El término "biodegradable" se refiere a sustancias que son degradables en los organismos vivos. El término "biocompatible"

representa sustancias que no dan origen a reacciones adversas del cuerpo humano o animal, preferentemente ni en su forma intacta ni cuando se han degradado. El término "biocompatible" es equivalente a "generalmente reconocido como seguro (GRAS, del inglés *generally recognized as safe*)". Los medios para evaluar la biocompatibilidad son bien conocidos en la técnica, incluyen los ensayos *in vitro* realizados en líneas celulares, los ensayos *in vivo* en animales, así como los ensayos clínicos en seres humanos y no tienen que detallarse adicionalmente en el presente documento. Se emplea preferentemente cualquier ensayo requerido o recomendado por las autoridades reguladoras para la evaluación de si un compuesto es generalmente reconocido como seguro (GRAS).

La biodegradabilidad puede expresarse en términos cuantitativos, por ejemplo, en términos de la semivida de un éter corona de la invención en plasma. Los medios y los métodos para la determinación de la semivida en el plasma son conocidos en la técnica. Por ejemplo, un éter corona se mezcla con plasma de una combinación de plasma y posteriormente se incuba a 37°C mientras se agita. En los puntos temporales dados, se retiran alícuotas y se analizan mediante HPLC.

El término "semivida" se refiere al periodo de tiempo necesario para la apertura de la estructura de anillo de fórmula (II). Normalmente, la serie de reacciones a continuación se producen en el plasma o en condiciones fisiológicas. Primero, los grupos hidrolizables Z tales como los grupos éster se hidrolizan si están presentes. Si el grupo carbonilo del grupo éster está unido directamente a la estructura cíclica de fórmula (III), la hidrólisis genera un carboxilato unido al ortoéster. Posteriormente, y facilitado por el carboxilato, el ortoéster se elimina. Como consecuencia, la estructura de anillo de fórmula (II) se abre. Si Z está ausente en todas las apariciones, la eliminación del ortoéster será generalmente la primera reacción que se produce (en ese caso sin la facilitación por un grupo aceptor de electrones). En cualquier caso, la apertura del anillo es el suceso que se determina cuando se determina la semivida en el plasma o en condiciones fisiológicas. En consecuencia, la biodegradabilidad se refiere a la capacidad del anillo para abrirse en un ambiente biológico, más específicamente en el plasma o en condiciones fisiológicas. Se proporcionan ejemplos de condiciones fisiológicas a continuación.

Tras la apertura del anillo, le seguirán reacciones adicionales, que conducen a una mayor degradación. Si más de un ortoéster está presente y todos los ortoésteres tienen la misma estructura, se espera que la eliminación de los ortoésteres restantes seguirá rápidamente a la eliminación del primer ortoéster. En el caso de que los ortoésteres sean diferentes en estructura, la eliminación de los ortoésteres más estables, por ejemplo, aquellos con solo uno o ningún grupo Z presente, se producirá de una manera retardada en promedio. Si solo está presente un ortoéster, puede facilitarse una degradación adicional por la presencia de uno o más grupos oxo como se han definido anteriormente. De acuerdo con una realización preferida, el átomo de carbono que soporta el grupo oxo está directamente adyacente a un oxígeno de éter de la estructura del anillo del éter corona, dando origen por tanto a un grupo éter. Un grupo éster de este tipo es hidrolizable en el plasma y en condiciones fisiológicas.

En una realización preferida, la semivida de un éter corona de la invención en el plasma es inferior a 24 horas, más preferentemente inferior a 12 horas, 6 horas, 3 horas, 2 horas, 1 hora, 30 min, 20 min, 10 min o 5 min. El término "biodegradable" se refiere a la degradación de dicho éter corona, en el que debe entenderse que la degradación consiste en o incluye la escisión o la hidrólisis de un menos un grupo ortoéster de dicho éter corona.

Las expresiones "complejo" y "formación de complejos" son bien conocidos en la técnica y se refieren a una asociación reversible de moléculas, átomos o iones a través de enlaces químicos no covalentes. Por lo general están implicados dos compañeros de interacción, un agente complejante que tiene una pluralidad de grupos funcionales y una pequeña molécula, átomo o ion unidos por dicha pluralidad de grupos funcionales. Como se usa en el presente documento, el término complejo no se limita a los iones metálicos unidos a un agente complejante. Se refiere en general a complejos entre un compuesto de la invención y un catión o grupo de cationes también denominado ligando. Los éteres corona de la invención proporcionan grupos funcionales que contienen oxígeno, estando el oxígeno disponible para la formación del complejo.

Los éteres corona de acuerdo con la invención tienen la ventaja adicional de que su interacción (formación del complejo) con un agente activo (detallado adicionalmente a continuación) es transitoria. El término "transitorio", como se usa en el presente documento se refiere a su reversibilidad en condiciones fisiológicas. Tras el paso de la membrana celular, de la mucosa y/o de la piel, los compuestos cíclicos ya sea se desprenden del agente activo, por ejemplo, como consecuencia de la presencia de ligandos de competencia, tales como iones de amonio o amidas primarias o secundarias y/o se degradan.

En una realización preferida, al menos una aparición en el éter corona de R¹ y R² juntos forman un grupo oxo.

Debe entenderse que (i) ningún anhídrido de ácido está presente en los casos en los que más de un grupo oxo está presente y (ii) un grupo oxo y un grupo de fórmula (III) no están presentes en las dos posiciones adyacentes al mismo oxígeno del éter, observando que en un caso de este tipo se formaría un anhídrido tras la hidrólisis del ortoéster que comprende el grupo de fórmula (III).

En una realización preferida adicional, la estructura del anillo de dicho éter corona está proporcionada por 18-corona-6, 12-corona-4, 13-corona-4, 14-corona-4, 15-corona-5, 16-corona-5, 17-corona-5, 20-corona-6, 21-corona-7

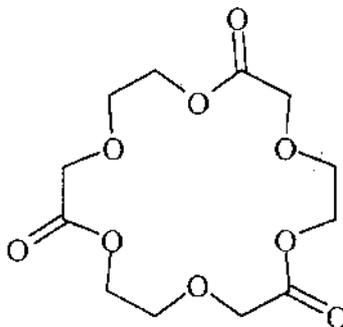
o 24-corona-8. Se prefiere particularmente 18-corona-6.

En una realización preferida adicional, están presentes uno o dos grupos oxo.

- 5 Se prefiere que el átomo de carbono que soporta el grupo oxo esté directamente adyacente a un átomo de oxígeno del éter de la estructura de anillo de dicho éter corona, dando origen por tanto a un grupo éster.

En una realización preferida adicional, el número de átomos de oxígeno de éter en el anillo es un número par y un grupo oxo está presente adyacente a un átomo de oxígeno de éter sí y otro no.

- 10 En una realización preferida adicional, están presentes (a) un grupo de fórmula (III) y dos grupos oxo; (b) dos grupos de fórmula (III) y un grupo oxo o (c) tres grupos de fórmula (III) y ningún grupo oxo. En una realización particularmente preferida, la estructura de anillo de dicho éter corona está proporcionada por 18-corona-6 y los tres grupos de acuerdo a cualquiera de las opciones (a) a (c) se sitúan en un componente básico sí y otro no, siendo dicho componente básico el grupo entre corchetes de la fórmula (II) anterior. Más preferentemente, los tres grupos de acuerdo con cualquiera de las opciones (a) a (c) se sitúan de manera que está presente una simetría ternaria. Un ejemplo de simetría ternaria se muestra a continuación.
- 15



- 20 De acuerdo con la realización descrita anteriormente, uno, dos o tres de los grupos oxo que se muestran están reemplazados por un grupo de fórmula (III).

- 25 En una realización preferida alternativa, están presentes (a) un grupo de fórmula (III) y un grupo oxo, en los que el átomo de carbono de dicho grupo de fórmula (III), dicho átomo de carbono siendo parte de la estructura de anillo del éter corona, está unido directamente al átomo de carbono que soporta el grupo oxo; o (b) dos grupos de fórmula (III) están presentes, en los que los dos átomos de carbono de dichos dos grupos de fórmula (III), dichos átomos de carbono siendo parte de la estructura de anillo del éter corona, están directamente unidos entre sí.

- 30 Esta realización incluye realizaciones, en las que puede verse que el éter corona comprende un resto de ácido oxálico, en el que ambos grupos carboxilo de dicho resto de ácido oxálico están implicados en enlaces éster en el anillo de éter corona y además uno o dos de dichos enlaces éster se modifican para ser un ortoéster. Son éteres corona particularmente preferidos de este tipo los éteres corona de fórmulas (VI) a (VIII).

- 35 En una realización preferida adicional, L es un enlace covalente.

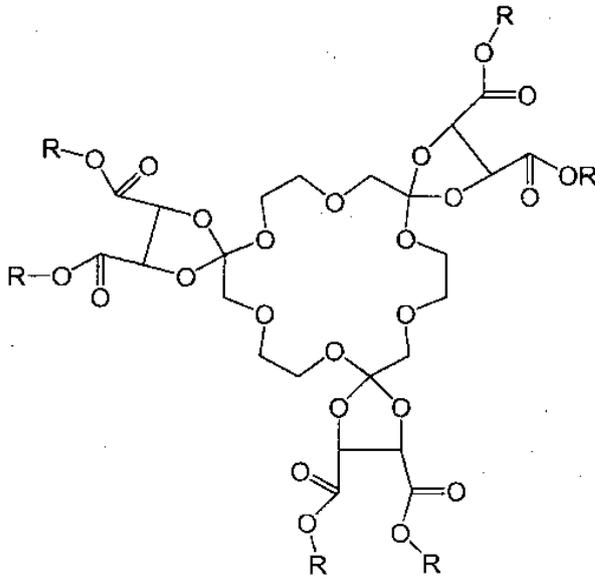
En una realización preferida adicional, ambos X e Y son O.

- 40 En una realización preferida, Z se selecciona entre $-O-C(=O)-$, $-C(=O)-O-$ y $-C(=O)-$. Se prefiere particularmente que R^3Z y/o R^4Z sean $R^3-O-C(=O)-$ y/o $R^4-O-C(=O)-$.

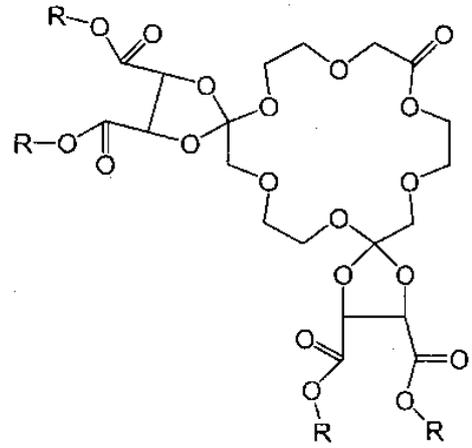
En una realización preferida adicional, R^3 y R^4 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, 2,3-dihidroxi-propilo y $H(OCH_2CH_2)_5-$. En una realización más preferida, R^3 y R^4 se seleccionan para que sean iguales.

- 45 En una realización preferida adicional, R^3-Z e independientemente R^4-Z se seleccionan entre etil-oxi-carbonilo, 2,3-dihidroxi-propil-oxi-carbonilo y $H(OCH_2CH_2)_5-O-C(=O)-$. Preferentemente, R^3-Z y R^4-Z son iguales. Se prefiere particularmente que R^3-Z y/o R^4-Z sea/sean etil-oxi-carbonilo.

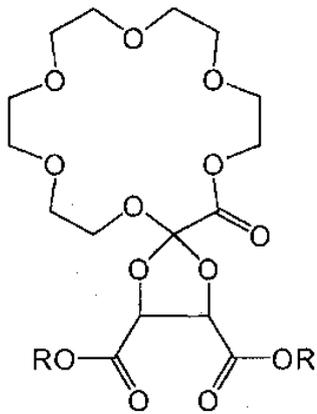
- 50 Se muestran a continuación éteres corona particularmente preferidos de la invención.



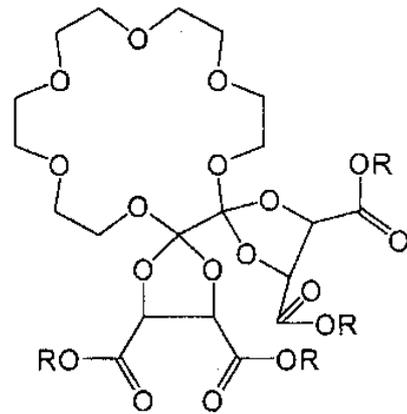
Fórmula (IV)



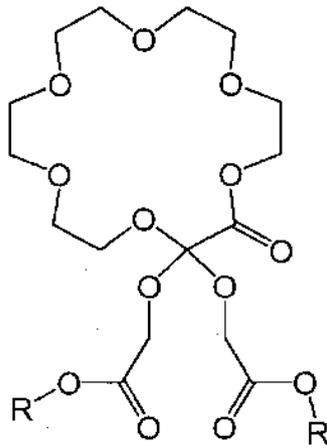
Fórmula (V)



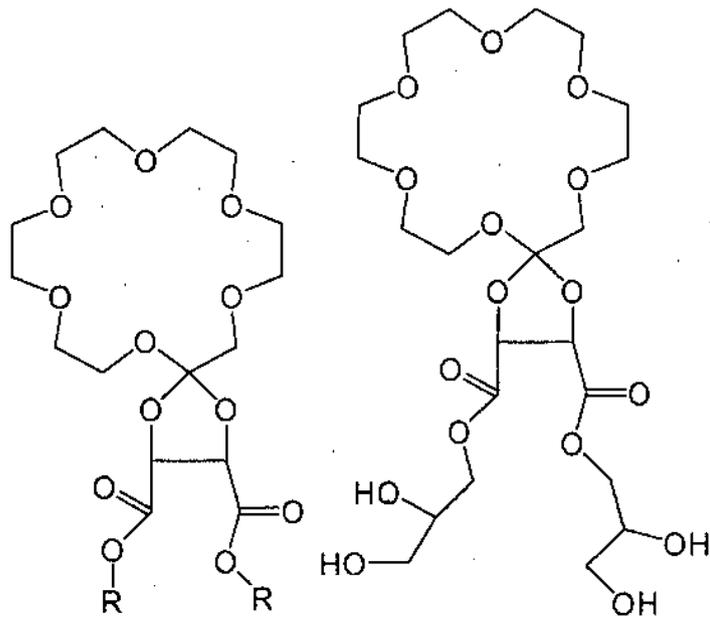
Fórmula (VI)



Fórmula (VII)

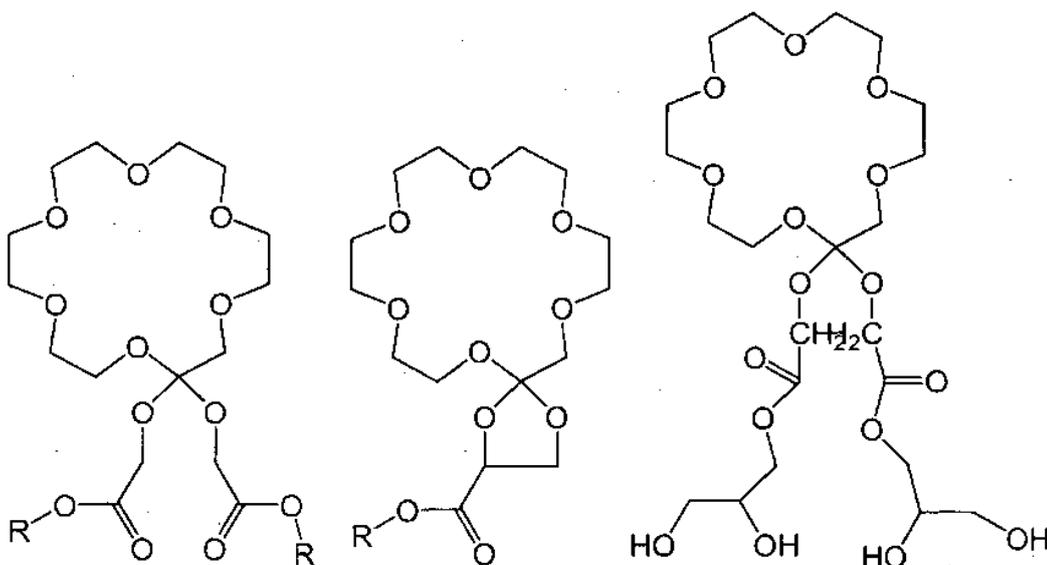


Fórmula (VIII)



Fórmula (IX)

Fórmula (X)



Fórmula (XI)

Fórmula (XII)

Fórmula (XIII)

en las que R, independientemente para cada aparición, se selecciona entre hidrógeno; alquilo, alqueno y alquino de C₁ a C₁₀ lineales o ramificados y sustituidos o no sustituidos; arilo sustituido o no sustituido con hasta 10 átomos en el anillo; y H(OCH₂CH₂)_k-, en el que k es un número entero de 1 a 10; en la que los sustituyentes, si están presentes, se seleccionan entre OH y halógeno.

En realizaciones preferidas, R, independientemente para cada aparición, se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo y (H(OCH₂CH₂)₅-). Se prefiere particularmente que R sea etilo.

Además, se prefiere que en las realizaciones con más de una aparición de R, todas las apariciones de R se seleccionen para que sean iguales.

En el caso de la fórmula (VIII), un grupo R particularmente preferido es etilo.

En una realización preferida de la composición de acuerdo con el primer aspecto o de la composición farmacéutica o de diagnóstico de acuerdo con el segundo aspecto de la invención, dicho compuesto cíclico representa del 0,1 al 60% p/p, preferentemente del 0,3 al 30% p/p y más preferentemente del 0,5 al 15% p/p de dicha composición farmacéutica o de diagnóstico.

En una realización preferida de la composición farmacéutica o de diagnóstico de acuerdo con la invención, el componente (c) por un lado y una mezcla de los componentes (a) y (b), preferentemente en cantidades relativas comprendidas en dicha composición farmacéutica o de diagnóstico por otro lado, difieren en sus valores de logP. Preferentemente, la diferencia en el logP es de entre 2 y 10, más preferentemente de entre 3 y 8.

El valor de logP es un parámetro utilizado habitualmente para cuantificar la hidrofobia.

El flujo de masa de una molécula en la superficie de contacto de dos disolventes inmiscibles o sustancialmente inmiscibles se rige por su lipofilia. Cuanto más lipófila es una molécula, más soluble es en la fase orgánica lipófila. El coeficiente de reparto de una molécula que se observa entre el agua y el n-octanol se ha adoptado como la medida patrón de la lipofilia. El coeficiente de partición P de una especie A se define como la relación $P = [A]_{n\text{-octanol}}/[A]_{\text{agua}}$. Una cifra de la que se informa habitualmente es el valor de logP, que es el logaritmo del coeficiente de reparto. En caso de que una molécula sea ionizable, una pluralidad de microespecies distintas (las formas ionizadas y no ionizadas de la molécula) en principio estará presente en ambas fases. La cantidad que describe la lipofilia global de una especie ionizable es el coeficiente de distribución D, definido como la relación $D = [\text{suma de las concentraciones de todas las microespecies}]_{n\text{-octanol}}/[\text{suma de las concentraciones de todas las microespecies}]_{\text{agua}}$. Análogo al logP, con frecuencia se informa del logaritmo del coeficiente de distribución, logD.

Si el carácter lipófilo de un sustituyente en una primera molécula se ha de evaluar y/o de determinar cuantitativamente, uno puede evaluar una segunda molécula que corresponde a ese sustituyente, en el que dicha segunda molécula se obtiene, por ejemplo, rompiendo el enlace que conecta dicho sustituyente al resto de la

primera molécula y conectando la valencia o las valencias libres obtenidas de ese modo a hidrógeno o hidrógenos.

Como alternativa, puede determinarse la contribución del sustituyente al logP de una molécula. La contribución π_X de un sustituyente X al logP de una molécula R-X se define como $\pi_X = \log P_{R-X} - \log P_{R-H}$, en la que R-H es el compuesto parental no sustituido.

Los valores de P y D mayores de uno, así como los valores de logP, logD y π_X superiores a cero indican el carácter lipófilo/hidrofóbico, mientras que los valores de P y D menores de uno, así como los valores de logP, logD y π_X menores de cero indican el carácter hidrófilo de las respectivas moléculas o sustituyentes.

Los parámetros descritos anteriormente que caracterizan la lipofilia del grupo lipófilo de acuerdo con la invención pueden determinarse por medios experimentales y/o predecirse por métodos computacionales conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Sangster, Octanol-water Partition Coefficients: fundamentals and physical chemistry, John Wiley & Sons, Chichester. (1997)).

En la práctica, los valores de logP, logD y π_X variarán en cierta medida, de acuerdo a las condiciones específicas en las que se miden.

Se ha demostrado que para que los fármacos o los agentes activos tengan una probabilidad razonable de ser bien absorbidos, su valor de logP no debe ser mayor de 5. La densidad de probabilidad de valores de logP de los fármacos en el mercado (véase, por ejemplo, <http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/cLogP.html>) muestra un máximo a un valor de logP de aproximadamente 3.

En un aspecto preferido de la composición farmacéutica o de diagnóstico, dicho agente farmacéuticamente activo es exendina-4, hormona paratiroidea (PTH), calcitonina (calcitonina de salmón preferida), desmopresina y/o insulina.

En un tercer aspecto, la presente invención se refiere a un método de preparación de una composición farmacéutica o de diagnóstico de acuerdo con la invención, comprendiendo dicho método las siguientes etapas: (a) disolver o suspender homogéneamente un agente farmacéuticamente o diagnósticamente activo en el componente (c) como se ha definido anteriormente; (b) mezclar los componentes (a) y (b) de acuerdo con la invención; y (c) añadir la mezcla obtenida en la etapa (b) a la solución o suspensión obtenida en la etapa (a); en el que las etapas (a) y (b) pueden efectuarse simultáneamente o en cualquier orden.

Esta realización se refiere a la preparación de una composición farmacéutica o de diagnóstico, caracterizándose dicha composición farmacéutica o de diagnóstico preferentemente porque tiene una capacidad potenciada para cruzar las membranas celulares y/o cruzar la mucosa. La fabricación de composiciones farmacéuticas o de diagnóstico de acuerdo con la invención prevé la combinación de dos composiciones premezcladas. Se obtiene una composición en la etapa (a) del método de preparación de una composición farmacéutica o de diagnóstico de acuerdo con la invención, etapa que proporciona una solución o suspensión del agente activo en el componente (c), en el que, como se ha detallado adicionalmente en el presente documento anteriormente, dicho componente puede consistir en uno o más disolventes orgánicos y puede comprender opcionalmente uno o más compuestos cíclicos tales como éteres corona, así como otros constituyentes opcionales, siendo tales constituyente o constituyentes adicionales, por ejemplo, un antioxidante o antioxidantes tales como la N-acetil-metionina (véase también la sección "etapa 4" del Ejemplo 1). También pueden ser constituyentes opcionales adicionales el Cremophor, preferentemente seleccionado entre Cremophor EL (aceite de ricino polietoxilado), Cremophor RH40 (aceite de ricino hidrogenado con PEG 40) y Cremophor RH60.

La segunda composición premezclada se obtiene mediante la mezcla de los componentes (a) y (b) como se han definido anteriormente en el presente documento, es decir, mediante la mezcla de al menos un éster de monoalcanóil glicerol con al menos un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en colesterol, fosfatidil colinas y fosfatidil gliceroles, siendo los restos acilo de los mismos como se han definido anteriormente en relación con el componente (a) y (b), respectivamente. La etapa (c) del método de preparación de una composición farmacéutica o de diagnóstico prevé la combinación de las dos composiciones premezcladas, proporcionando de este modo la composición farmacéutica o de diagnóstico de acuerdo con la invención. Como se ha indicado anteriormente, dicho agente farmacéuticamente o diagnósticamente activo es preferentemente un péptido, polipéptido, ácido nucleico o molécula orgánica pequeña; se prefiere particularmente un péptido o polipéptido.

Cada uno de los componentes (a) y (b), en la medida en que comprenden más de un compuesto, puede prepararse en forma premezclada también. A este efecto, los constituyentes de cada componente se mezclan y preferentemente se calientan, preferentemente a una temperatura de entre 40 y 70, más preferida de entre 50 y 60 y particularmente preferida a 56°C. Se hace referencia a la etapa 4 como se describe en el Ejemplo 1. Los procedimientos descritos en el mismo son generalmente aplicables, ya sea individualmente o en conjunto, para los fines de la presente invención.

En una realización preferida del tercer aspecto de la invención, dicho agente farmacéuticamente o diagnósticamente activo es un péptido o polipéptido. En realizaciones preferidas, dicho péptido o polipéptido se liofiliza.

- En otras palabras, la liofilización de dicho péptido o polipéptido preferentemente precede a la etapa (a) del método de acuerdo con el segundo aspecto de la presente invención. Preferentemente, dicha liofilización proporciona dicho péptido o polipéptido en un estado muy cargado en el que el péptido o polipéptido es (i) estable y está (ii) ionizado en un grado significativo. En consecuencia, la liofilización se realiza preferentemente a un pH que está lejos del punto isoeléctrico pI de dicho péptido o polipéptido. Normalmente, esto se consigue mediante la liofilización en condiciones ácidas o ligeramente básicas (preferentemente a un pH de entre 2 y 8, más preferentemente de entre 4 y 7) y/o en presencia de contraiones tales como el ácido salicílico. A veces pueden añadirse azúcares como la sacarosa, el manitol y/u otros azúcares y/o polioles en la etapa de liofilización.
- En un enfoque alternativo, el péptido con el contraión acetato (o en forma de acetato) se disuelve primero en una solución acuosa de un ácido, siendo dicho ácido un ácido más fuerte que el ácido acético. De este modo, cualesquier contraiones presentes en los grupos amino de dicho péptido o polipéptido se intercambian, siendo la consecuencia que dichos grupos amino soportan el anión de dicho ácido en forma de contraión. Posteriormente, el pH puede llevarse a la neutralidad, es decir, aproximadamente a $pH = 7$ y después se realiza la liofilización.
- Además, cada uno de los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 puede aplicarse independientemente o en conjunto para procesar un agente activo péptido o polipéptido y preparar la composición de acuerdo con la presente invención.
- Los ácidos adecuados en cualquiera de los enfoques, además del ácido salicílico, son el ácido trifluoro acético, ácido tartárico, ácido fosfórico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácidos alquil sulfónicos tales como, pero no limitados al ácido metilsulfónico (ácido metanosulfónico), ácido dodecil sulfónico (ácido laurilsulfónico), ácido p-tolueno sulfónico, dodecil sulfato (lauril-sulfato), un aminoácido tal como lisina, glicina, histidina y arginina o una aminoácido modificado tal como la amida de N-acetil lisina, amida de N-acetil arginina y N-acetil metionina y N-acetil taurina.
- Generalmente, la liofilización se realiza en condiciones que conservan una cantidad suficiente de agua en asociación con el péptido o polipéptido, manteniendo de este modo la salvación y la estabilidad del péptido o polipéptido.
- En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona un método para potenciar la liberación por vía mucosa, dérmica, transdérmica, epitelial y/o transepitelial de un agente farmacéuticamente o diagnósticamente activo, comprendiendo dicho método el método como se define en la reivindicación 14 o 15.
- La presente invención proporciona medios y métodos para formular agentes farmacéuticamente o diagnósticamente activos, siendo dichos agentes preferentemente péptidos o polipéptidos, y permitiendo o potenciando dichas formulaciones la liberación a través de barreras biológicas, en particular, de la mucosa. Una mucosa particularmente preferida es la mucosa oral. Otras mucosas preferidas son las mucosas del estómago, el intestino, la nariz y los pulmones. En otras palabras, mientras que la técnica normalmente prevé la liberación de agentes activos peptídicos o polipeptídicos mediante inyección, la presente invención proporciona una vía de administración más conveniente.
- Los presentes inventores reconocieron que, mediante la preparación de una composición farmacéutica o de diagnóstico de acuerdo con el método del tercer aspecto de la invención, la liberación por vía mucosa, dérmica, transdérmica, epitelial y/o transepitelial del agente farmacéuticamente o diagnósticamente activo comprendido se potencia. Normalmente, se potencia hasta el punto que el agente activo, que se ha considerado previamente como que no era útil para la liberación oral, puede liberarse por vía oral cuando se formula de acuerdo con la presente invención. Las mismas consideraciones se aplican a las vías de liberación dérmicas, transdérmicas, epiteliales y/o transepiteliales.
- En un quinto aspecto, la presente invención proporciona el uso de los componentes (a), (b) y (c) como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 12 en la preparación de una composición farmacéutica o de diagnóstico.
- Relacionada con el cuarto aspecto, la presente invención proporciona en un sexto aspecto, el uso de los componentes (a), (b) y (c) como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 12 para potenciar la liberación por vía mucosa, dérmica, transdérmica, epitelial y/o transepitelial de un agente farmacéuticamente o diagnósticamente activo.
- Preferentemente, y como se ha indicado anteriormente, dicha liberación por vía mucosa es la liberación a través de la mucosa oral.
- En un séptimo aspecto, la presente invención proporciona un kit que comprende o que consiste en los componentes (a), (b) y opcionalmente (c) como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 12.
- En cuanto a las realizaciones caracterizadas en la presente memoria descriptiva, en particular en las reivindicaciones, se pretende que cada realización mencionada en una reivindicación dependiente se combine con cada realización de cada reivindicación (independiente o dependiente) de la que dicha reivindicación dependiente depende. Por ejemplo, en el caso de una reivindicación independiente 1 que enumera 3 alternativas A, B y C, una reivindicación dependiente 2 que enumera 3 alternativas D, E y F y una reivindicación 3 que depende de las

reivindicaciones 1 y 2 y que enumera 3 alternativas G, H e I, debe entenderse que la memoria descriptiva desvela sin ambigüedad las realizaciones correspondientes a las combinaciones A, D, G; A, D, H; A, D, I; A, E, G; A, E, H; A, E, I; A, F, G; A, F, H; A, F, I; B, D, G; B, D, H; B, D, I; B, E, G; B, E, H; B, E, I; B, F, G; B, F, H; B, F, I; C, D, G; C, D, H; C, D, I; C, E, G; C, E, H; C, E, I; C, F, G; C, F, H; C, F, I, a menos que se mencione específicamente lo contrario.

5 De forma similar, y también en aquellos casos en los que las reivindicaciones independientes y/o dependientes no enumeran alternativas, debe entenderse que, si las reivindicaciones dependientes remiten a una pluralidad de reivindicaciones precedentes, cualquier combinación la materia objeto cubierta de este modo se considera desvelada de manera explícita. Por ejemplo, en el caso de una reivindicación independiente 1, una reivindicación dependiente 2 que remite a la reivindicación 1 y una reivindicación dependiente 3 que remite a ambas reivindicaciones 2 y 1, se deduce que la combinación de la materia objeto de las reivindicaciones 3 y 1 se desvela claramente y sin ambigüedad al igual que la combinación de la materia objeto de las reivindicaciones 3, 2 y 1. En el caso en que esté presente una reivindicación dependiente adicional 4 que se refiere a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, se deduce que la combinación la materia objeto de las reivindicaciones 4 y 1, de las reivindicaciones 4, 2 y 1, de las reivindicaciones 4, 3 y 1, así como de las reivindicaciones 4, 3, 2 y 1 se desvela de manera clara y sin ambigüedad.

Las figuras muestran:

20 Figura 1: La glucemia (mM) como una función del tiempo (minutos) tras la inyección por vía IP o la administración sublingual de exendina-4. Todos los grupos recibieron solución de NaCl al 0,9 % y una solución de glucosa.
 Grupo "solución salina": 5 ratones tratados solo con la de solución de glucosa
 Grupo "IP": 5 ratones inyectados por vía IP (intraperitoneal) con 1 nmol de exendina-4.
 Grupos F1 a F4: 5 ratones tratados con las formulaciones F1 a F4 (administración sublingual).

25 En todas las formulaciones, el complejo péptido-éter corona en propilenglicol (12 equivalentes de éter corona, por ejemplo la fórmula IX) se incorporó en las composiciones que se describen a continuación. El complejo péptido corona se obtuvo mediante la disolución de la exendina-4 en una mezcla de propilenglicol y éter corona. Normalmente, para una concentración final 1 mM de exendina-4 en la formulación (administración de 2 µl, 2 nmol), se disolvieron 0,60 mg de exendina-4 (120 nmol) en una mezcla de 0,67 mg de la estructura de corona (fórmula IX, 1440 nmol, 12 equivalentes) y 14 µl de propilenglicol. La solución obtenida finalmente se combinó con 106 µl de las composiciones que se describen a continuación para proporcionar un volumen total de 120 µl de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención.

30 (a) administración sublingual de 3 µl/ratón, que contiene 3,75 nmol de exendina-4 (3,75 veces en exceso en comparación con IP).
 F1 = Composición Oleica; F2 = Composición Lipoleica2; F3 = Composición Lipoleica; F4 = Composición de Lipolinoleina
 (b) administración sublingual de 3 µl/ratón, que contiene 2,5 nmol de exendina-4 (2,5 veces en exceso en comparación IP).
 F1 = Composición Oleica; F2 = Composición Lipoleica2; F3 = Composición Lipoleica2 que contiene éter corona al 10% (fórmula IX)
 (c) administración sublingual de 3 µl/ratón, que contiene 2,5 nmol de exendina-4 (2,5 veces en comparación con el exceso de IP).
 F1 = Composición Oleica que contiene éter corona al 10% (fórmula IX); F2 = Composición Lipoleica2 que contiene éter corona al 10% (fórmula IX); F3 = Composición Lipoleica3; F4 = Composición Lipoleica2 que contiene éter corona al 5% (fórmula IX)
 (d) administración sublingual de 2 µl/ratón, que contiene 2 nmol de exendina-4 (2 veces en exceso en comparación con IP).
 F1 = Composición Oleica que contiene éter corona al 10% (fórmula IX); F2 = Composición Oleica que contiene éter corona al 10%; F3 = Composición Lipoleica3; F4 = Composición Lipoleica6

50 **Figura 2:** Ejemplos de poliésteres y poliamidas

Los ejemplos ilustran la invención.

55 **Ejemplo 1**

Procedimientos generales para la preparación de formulaciones

ETAPA 1: Mejora alternativa de la solubilidad del péptido por desalado

60 Los péptidos se desalaron opcionalmente mediante cromatografía de alta resolución en fase inversa (RP-HPLC) (los disolventes eran agua y acetonitrilo en presencia de ácido acético al 1%) y se liofilizaron (es decir, se secaron por congelación a una temperatura menor que la ambiental). Dependiendo del pI de la molécula, la molécula se utiliza ya sea tal cual en forma liofilizada o, cuando es necesario, se redisuelve o se suspende en agua o mezclas de agua/acetonitrilo. El pH de la solución o suspensión obtenida se llevó después a un valor deseado que variaba entre 65 4 y 7,5 de manera que el pH era lo suficientemente diferente del pI de la molécula para asegurar la solubilidad en

diversos disolventes empleados en el intercambio contraiónico y/o las reacciones complejantes posteriores. Cuando se alcanzó el pH deseado, la solución o suspensión obtenida se filtró, en caso necesario, a través de un filtro de 45 µm y se liofilizó a este pH dado que variaba entre 4 y 7,5. Se descubrió que este tratamiento es crítico adicionalmente para la solubilidad del péptido en diversos disolventes o mezclas de disolventes (por ejemplo, mezclas de agua/acetronitrilo, disolventes orgánicos).

ETAPA 2: Intercambio contraiónico alternativo

El contraión del péptido (por lo general contraión acetato) se sustituyó como alternativa por compuestos ácidos tales como el ácido salicílico, diferentes derivados de ácido benzoico sustituidos o no sustituidos, ácido oxálico, sulfonatos, sulfatos tales como el lauril sulfato, derivados de fosfatidilglicerol tales como el dilaurilfosfatidil glicerol (DLPG), ácido fosfórico, ácido o cloruro trifluoroacético. Se descubrió que este intercambio contraiónico afecta a la solubilidad de la proteína/péptido y/o a la actividad *in vivo*.

Por ejemplo, el acetato del péptido se convirtió en la sal de salicilato mediante el siguiente tratamiento. A un acetato del péptido disuelto en agua una mezcla 50/50 de ACN/H₂O se le añadió una solución 50/50 de ACN/H₂O de una cantidad apropiada de ácido salicílico (138,12 g/mol). En algunos casos, se añadieron manitol (concentración final del 10-20% en la mezcla de formulación) y/o glicerol (concentración final del 1% en la mezcla de formulación) a la mezcla. Después, la solución obtenida se secó por congelación, proporcionando el salicilato del péptido en forma de un sólido de color blanco.

ETAPA 3: Preparación del complejo del compuesto de péptido-corona

Una solución del compuesto de corona cíclico (cantidad apropiada de compuesto de corona en una proporción de 1 a n equivalentes con respecto al contenido de aminoácidos básicos del péptido/proteína) en un disolvente orgánico (propilenglicol, NMP o una mezcla) se añadió a la sal del péptido. La mezcla obtenida se mantuvo a temperatura ambiente (o si es necesario a 40°C) hasta que se produjo la disolución total (normalmente 15 - 45 minutos), generando una solución límpida que comprende el complejo del compuesto de sal del péptido-corona.

ETAPA 4: Preparación de la formulación final

Un vehículo de formulación viscoso no acuoso hidrófobo se añadió al complejo del compuesto de sal del péptido-corona y la mezcla resultante, se dejó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se calentó a 40°C durante 10 minutos. La preparación límpida obtenida se almacenó a +4°C.

Formulación 1: La primera parte del vehículo de formulación se preparó mediante la adición de ácido oleico (80 µl) y ácido nonanoico (100 µl) a una mezcla de octanoil glicerol (130 mg) y decanoil glicerol (130 mg). La mezcla obtenida se calentó a 56°C para su disolución completa. Después, se añadieron 200 µl de esta última a una mezcla de 100 mg en total (parte 2) que incluía 26,7 mg de colesterol, 7,2 mg de DSPC y 66,3 mg de DSPC. La mezcla obtenida se calentó de nuevo a 56°C hasta su disolución completa (2-8 horas), proporcionando el vehículo de formulación viscoso no acuoso hidrófobo. En el caso de secuencias de proteínas/péptidos que incluyen residuos susceptibles a la oxidación, pueden añadirse 0,25 mg de N-acetil-metionina (Ac-Met-OH) (191,25 g/mol) para 100 µl de mezcla de formulación final, como agente antioxidante y la mezcla se calentó de nuevo a 56°C hasta que se obtuvo una solución límpida.

Formulación 2: El vehículo de formulación se preparó mediante la adición de compuesto de corona cíclico (normalmente 15 mg o 15 µl) a 135 µl de formulación 1. La mezcla obtenida se calentó a 56°C hasta su disolución completa (2-8 horas), proporcionando el vehículo de formulación viscoso no acuoso hidrófobo. En el caso de secuencias de proteínas/péptidos que incluyen residuos susceptibles a la oxidación, pueden añadirse 0,25 mg de N-acetil-metionina (Ac-Met-OH) (191,25 g/mol) para 100 µl de mezcla de formulación final, como agente antioxidante y la mezcla se calentó de nuevo a 56°C hasta que se obtuvo una solución límpida.

Para los vehículos no acuosos hidrófobos anteriores (es decir, las Formulaciones 1 y 2), uno o más componentes se eliminaron o se reemplazaron por compuestos análogos para otras formulaciones. Por ejemplo, puede usarse monolinoleína en lugar de los ácidos oleico y/o nonanoico.

Ejemplo 2

Composiciones de ejemplo

Componentes (a)

componente "oleico":

520 mg de DecanoilGlicerol (DG)
160 µl de ácido oleico

200 µl de ácido nonanoico

componente "oleico2":

5 260 mg de DG
260 mg de OctanoilGlicerol (OG)
160 µl de ácido oleico
200 µl de ácido nonanoico

10 componente "oleico3":

260 µl de monolinoleína
260 mg de OctanoilGlicerol (OG)
160 µl de ácido oleico
15 200 µl de ácido nonanoico

componente "monolinoleína":

20 65 mg de DG
65 mg de OG
90 µl de monolinoleína

componente "ricinoleico2":

25 130 mg de DG
130 mg de OG
80 µl de ácido ricinoleico
100 µl de ácido nonanoico

30 componente "ricinoleina2":

130 mg de DG
130 mg de OG
40 µl de ácido ricinoleico
35 50 µl de ácido nonanoico
90 mg de monoleína

Composiciones (componentes (a) anteriores + componentes (b))

40 composición "Lipoleica":

66,3 mg de diestearoil fosfatidil colina (DSPC)
7,2 mg de diestearoil fosfatidil glicerol (DSPG)
26,7 mg de colesterol
45 200 µl de composición "oleica"

composición "Lipoleica2":

50 198,9 mg de DSPC
21,6 mg de DSPG
80,1 mg de colesterol
600 µl de componente "oleico2"

composición "Lipoleica3":

55 100 mg de DSPC
200 µl de "componente oleico2"

composición "Lipoleica6":

60 66,3 mg de DSPC
7,2 mg de DSPG
26,7 mg de colesterol
200 µl de componente "oleico3"

65 composición "Lipolinoleína":

66,3 mg de DSPC
 7,2 mg de DSPG
 26,7 mg de colesterol
 200 µl de componente "monolinoleína"

5

composición "Liporicino":

75 mg de DSPC
 300 µl de componente "ricinoleico2"

10

composición "Lipomix":

75 mg de DSPC
 300 µl de componente "ricinoleína2"

15

composición "Lipolisoricino":

75 mg de MSPC (liso PC18:0)
 300 µl de componente "ricinoleico2"

20

composición "Liporicino-DLPC":

75 mg de DLPC (PC 12:0)
 300 µl de componente "ricinoleico2"

25

Ejemplo 3

Glucemia (mM) como una función del tiempo (minutos) tras la administración por inyección por vía IP o sublingual de exendina-4

30

Todos los grupos recibieron solución de NaCl al 0,9% y una solución de glucosa. Grupo "solución salina": 5 ratones tratados sólo con la solución de glucosa. Grupo "IP": 5 ratones inyectados por vía IP (intraperitoneal) con 1 nmol de exendina-4. Grupos F1 a F4: 5 ratones tratados con formulaciones de F1 a F4 (administración sublingual). En todas las formulaciones, el complejo de péptido-éter corona en propilenglicol (12 equivalentes de éter corona, por ejemplo la fórmula IX) se incorporó en las composiciones descritas a continuación. El complejo de corona péptido se obtuvo mediante la disolución de exendina-4 en una mezcla de propilenglicol y éter corona. Normalmente, para una concentración final de 1 mM de exendina-4 en la formulación (administración de 2 ml, 2 nmol), se disolvieron 0,60 mg de exendina-4 (120 nmol) en una mezcla de 0,67 mg de estructura de corona (fórmula IX, 1440 nmol, 12 equivalentes) y 14 µl de propilenglicol. La solución obtenida finalmente se combinó con 106 µl de las composiciones descritas en los puntos (a) a (d) de la leyenda de la Figura 1.

40

Los datos correspondientes se muestran en la Figura 1.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende o consiste en los componentes

- 5 (a) (i) al menos un éster de mono-alcanoíl glicerol, en el que el alcanoílo se selecciona entre octanoílo y decanoílo; y
 (b) (i) al menos un compuesto seleccionado entre colesterol, fosfatidil colinas, lisofosfatidilcolinas y fosfatidil gliceroles, en los que los restos acilo de los restos fosfatidilo se seleccionan independientemente entre alcanoílo C₆ a C₂₁ y alquenoílo C₆ a C₂₁.

10 2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el componente (a) comprende o consiste en dos ésteres de mono-alcanoíl glicerol.

15 3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que el componente (a) además comprende o consiste, adicionalmente a (a) (i), uno o más compuestos seleccionados entre (a)

- (ii) ésteres de mono-alquenoíl glicerol, seleccionándose el alquenoílo entre linoleoílo, oleoílo, elaidinoílo;
 (iii) un ácido alcanoico seleccionado entre ácidos alcanoicos de C₂ a C₂₁, preferentemente entre de C₆ a C₁₂, más preferidos de C₈ a C₁₀; y
 20 (iv) un ácido alquenoico seleccionado entre ácido oleico, linoleico y eláidico.

4. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el componente (b) comprende o consiste en

- 25 (ba) colesterol y un compuesto seleccionado entre dichas fosfatidilcolinas y dichos fosfatidil gliceroles, seleccionados preferentemente entre di-estearoíl fosfatidil colina y di-estearoíl fosfatidil glicerol; o
 (bb) colesterol, una fosfatidil colina tal como se ha definido en la reivindicación 1 y un fosfatidil glicerol tal como se ha definido en la reivindicación 1, siendo los restos acilo de los restos fosfatidilo preferentemente estearoílo; o
 (bc) una fosfatidil colina tal como se ha definido en la reivindicación 1 y un fosfatidil glicerol tal como se ha
 30 definido en la reivindicación 1.

5. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende adicionalmente, además de (a) y (b), o que consiste en

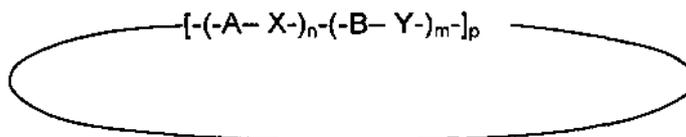
- 35 (c) (i) un disolvente orgánico.

6. Una composición farmacéutica o de diagnóstico que comprende o que consiste en

- 40 (a) el componente (a) tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores;
 (b) el componente (b) tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores;
 (c) (i) un disolvente orgánico; y
 (d) un agente farmacéuticamente o diagnósticamente activo;

en la que dicho agente farmacéuticamente o diagnósticamente activo es un péptido o un polipéptido.

- 45 7. La composición de acuerdo con la reivindicación 5, o la composición farmacéutica o de diagnóstico de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el componente (c) de dicha composición farmacéutica o de diagnóstico comprende adicionalmente (c)(ii) un compuesto cíclico de fórmula (I), o dicho componente (c), además de (c)(i) o en lugar de (c)(i), consiste en (c)(ii) un compuesto cíclico de fórmula (I), o en la composición de una cualquiera de las
 50 reivindicaciones 1 a 4, comprendiendo dicha composición adicionalmente, además de (a) y (b), o consistiendo en (c) (ii) un compuesto cíclico de fórmula (I), definiéndose la fórmula (I) como se indica a continuación



55 en la que

- A, B independientemente en cada aparición es alcano-i,j-diílo que tiene k átomos de carbono, siendo i e independientemente j menores o iguales que k y seleccionándose k entre 1 a 10, en la que dicho alcano-i,j-diílo (1) puede comprender uno o más dobles enlaces; (2) está opcionalmente sustituido; y/o (3) comprende un ciclo, en el que el número total de ciclos que son azúcares cíclicos en dicho compuesto se selecciona entre 0 a 4 y es
 60

menor que $p \cdot (n+m)$;

X, Y independientemente en cada aparición es un grupo funcional biocompatible que comprende al menos un átomo de oxígeno o dos átomos de azufre;

n, m independientemente entre ellos, se seleccionan entre 0 a 20;

5 p se selecciona entre 1 a 10;

n+m es igual o mayor que 1; y

$p \cdot (n+m)$ se selecciona entre 3 a 30;

10 en la que dicho compuesto cíclico es capaz de formar un complejo con un grupo amino primario protonado, un grupo amino secundario protonado, un grupo guanidinio protonado y/o un ion metálico.

8. La composición de la reivindicación 5 o 7, o la composición farmacéutica o de diagnóstico de acuerdo con la reivindicación 6 o 7, en las que el componente (c) por un lado, y una mezcla de los componentes (a) y (b) por otro, lado difieren en sus valores de logP.

15 9. La composición farmacéutica o de diagnóstico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en la que dicho agente farmacéuticamente activo es exendina-4, hormona paratiroidea, calcitonina, desmopresina y/o insulina.

20 10. Un método de preparación de una composición farmacéutica o de diagnóstico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, comprendiendo dicho método las siguientes etapas:

(a) disolver o suspender homogéneamente un agente farmacéuticamente o diagnósticamente activo en el componente (c) tal como se ha definido en las reivindicaciones 6 a 9;

25 (b) mezclar los componentes (a) y (b) tal como se han definido en las reivindicaciones 6 a 9 ; y

(c) añadir la mezcla obtenida en la etapa (b) a la solución o suspensión obtenida en la etapa (a);

en la que las etapas (a) y (b) puede efectuarse simultáneamente o en cualquier orden.

30 11. El método de la reivindicación 10, en el que dicho agente farmacéuticamente o diagnósticamente activo es un péptido o un polipéptido, estando dicho péptido o polipéptido liofilizado.

35 12. Un método de potenciación de la liberación por vía mucosa, dérmica, transdérmica, epitelial y/o transepitelial de un agente farmacéuticamente o diagnósticamente activo, comprendiendo dicho método el método tal como se ha definido en la reivindicación 10 u 11.

13. Uso de los componentes (a), (b) y (c) tal como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8 en la preparación de una composición farmacéutica o de diagnóstico.

40 14. Uso de los componentes (a), (b) y (c) tal como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, para la potenciación de la liberación por vía mucosa, dérmica, transdérmica, epitelial y/o transepitelial de un agente farmacéuticamente o diagnósticamente activo.

45 15. Un kit que comprende o que consiste en los componentes (a), (b) y opcionalmente (c) tal como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8.

Figura 1a

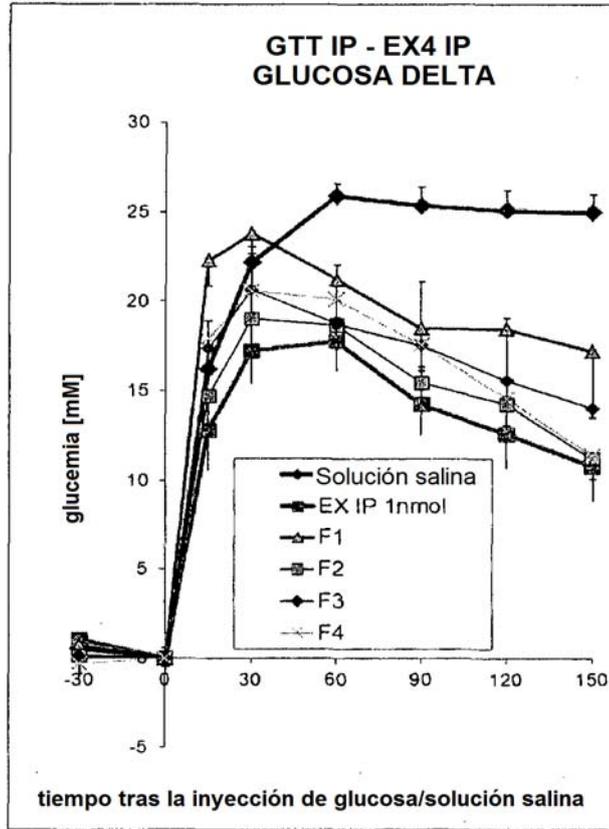


Figura 1b

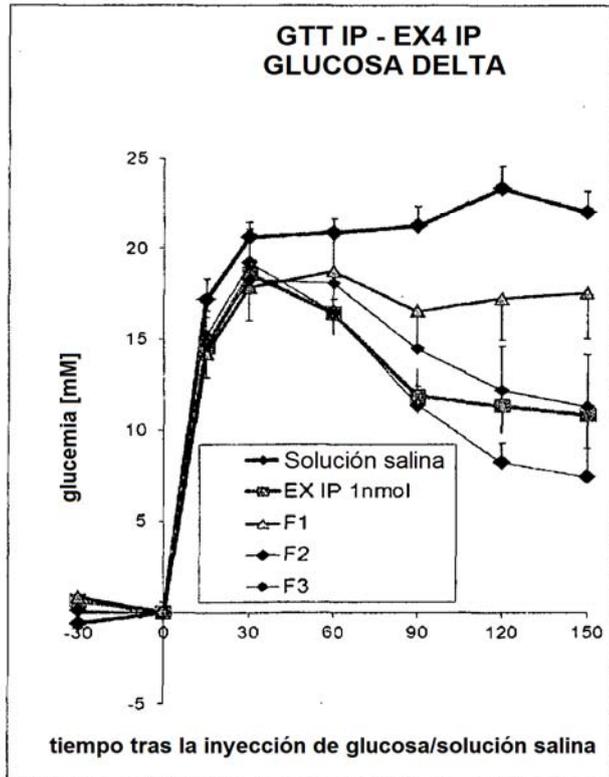


Figura 1c

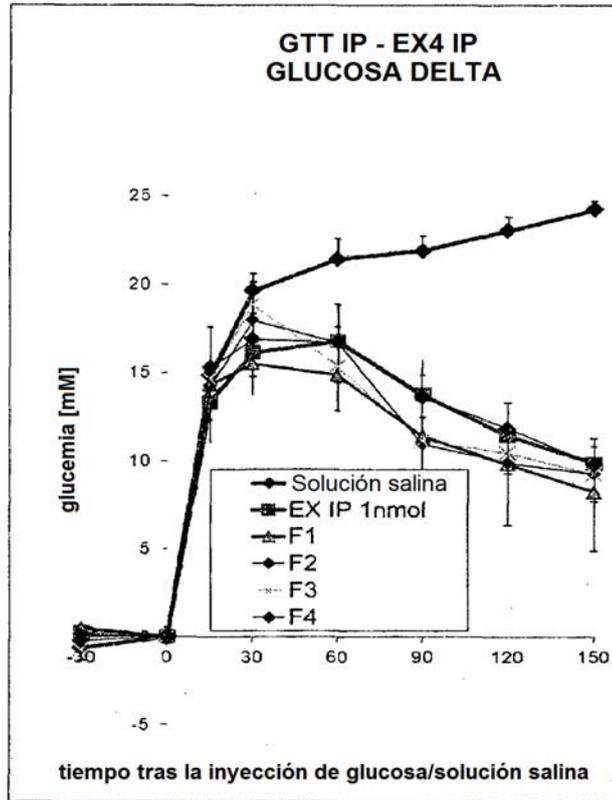


Figura 1d

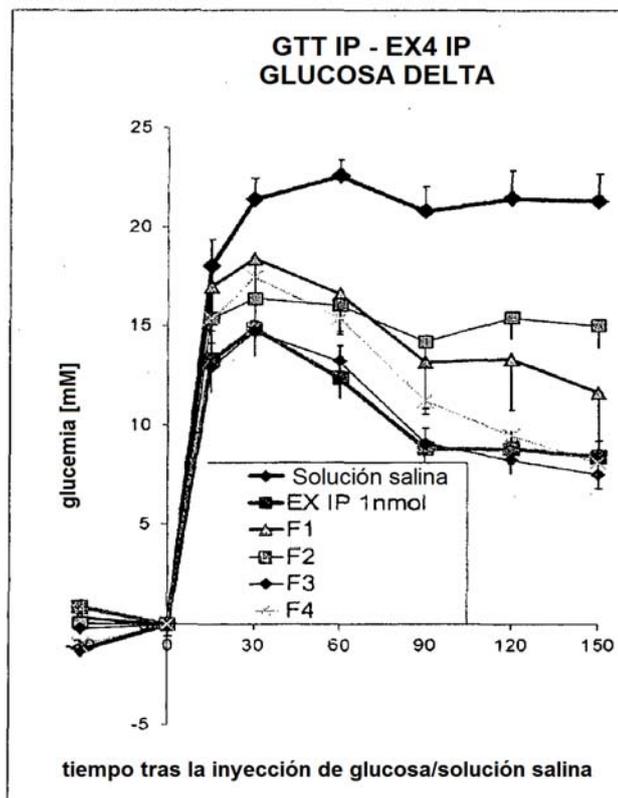
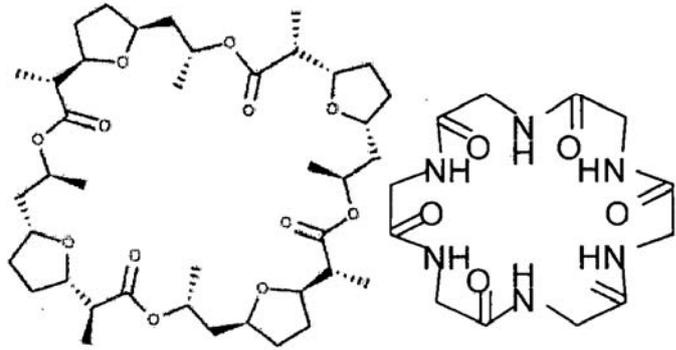
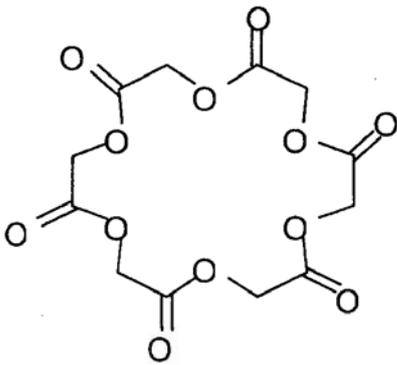


Figura 2

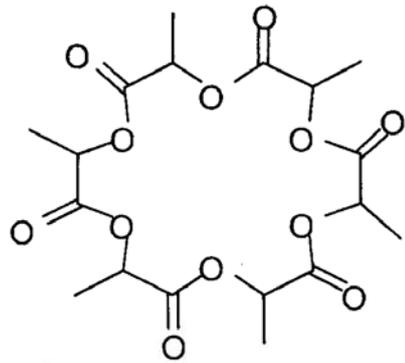


Nonactina

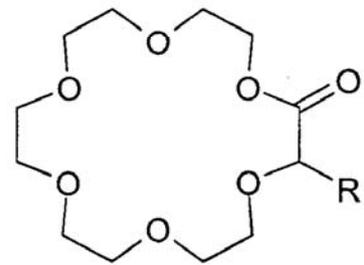
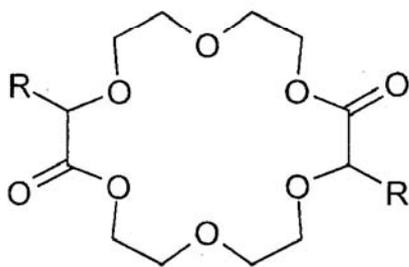
Péptido cíclico de esaglicina



Éster poli(cíclico)glicólico



Éster poli(cíclico)láctico



Éteres oxo corona

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

La lista de referencias citadas por el solicitante es, únicamente, para conveniencia del lector. No forma parte del documento de patente europea. Si bien se ha tenido gran cuidado al compilar las referencias, no pueden excluirse errores u omisiones y la OEP declina toda responsabilidad a este respecto.

Documentos de patente citados en la descripción

- WO 08037484 A [0006]
- US 4671953 A [0007] [0011]
- US 4863737 A [0007] [0011]
- US 5122127 A [0007] [0011]
- US 5132114 A [0007] [0011]
- US 5863555 A [0007]
- US 5766620 A [0007] [0011]
- US 5955098 A [0009]
- US 6660715 B [0009] [0011]
- US 5346701 A [0011]
- US 5424286 A [0011]
- US 5545618 A [0011]
- US 5614492 A [0011]
- US 5631224 A [0011]
- US 5869082 A [0011]
- US 6268343 B [0011]
- US 6312665 B [0011]
- US 6375975 B [0011]
- US 6436367 B [0011]
- US 6451286 B [0011]
- US 6458924 B [0011]
- US 6676931 B [0011]
- US 6770625 B [0011]
- US 6867183 B [0011]
- US 6902744 B [0011]
- US 6969508 B [0011]
- US 6977070 B [0011]
- US 6998110 B [0011]
- US 7030082 B [0011]
- US 7070799 B [0011]
- US 7169410 B [0011]
- US 7196059 B [0011]
- WO 9715297 A [0011]
- WO 1999016417 A [0011]
- WO 2002064115 A [0011]
- WO 2003024425 A [0011]
- WO 2004105790 A [0011]
- WO 2006025882 A [0011]
- WO 2006037811 A [0011]
- WO 2006103657 A [0011]
- WO 2006105615 A [0011]
- WO 2006127361 A [0011]
- WO 2006135930 A [0011]
- WO 2007014391 A [0011]
- WO 2007065156 A [0011]
- WO 2007067964 A [0011]
- WO 2007083146 A [0011]
- WO 2007121256 A [0011]
- WO 2007146448 A [0011]
- WO 2008037484 A [0011]
- WO 2008145728 A [0011]
- WO 2008145732 A [0011]
- WO 2008016729 A [0011]
- US 20060178304 A [0013]
- US 2003027833 A [0013]
- US 5849535 A [0045]
- JP 55143981 B, Okahara Mitsuo; Matsushima Kenji [0083]
- EP 2068934 A [0088]

10

Literatura no patente citada en la descripción

- VEUILLEZ et al. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2001, vol. 51, 93-109 [0005]
- SUDHAKAR et al. *J. Control. Release*, 2006, vol. 114, 15-40 [0005]
- AMIN et al. *Drug Delivery Technology*, 2007, vol. 7 (3), 48, , 50-55 [0005] [0012]
- AUNGST et al. *Intl. J. Pharmaceutics*, 1989, vol. 53 (3), 227-35 [0006] [0012]
- DRUKER, D.J. *Curr Pharm Design*, 2001, vol. 7 (14), 1399-1412 [0006] [0012]
- BERSTEIN, G. *Drug Development Res.*, 2006, vol. 67 (7), 597-599 [0006] [0012]
- YANG et al. *Chem. Pharm. Bull.*, 2002, vol. 50, 749-753 [0007]
- MORISHITA et al. *Int. J. Pharm.*, 2001, vol. 212, 289-293 [0007]
- STAROKADOMSKYY et al. *Int. J. Pharm.*, 2006, vol. 308, 149-154 [0007]
- ISHIDA et al. *Chem. Pharm. Bull.*, 1981, vol. 29, 810-816 [0008]
- SENEL et al. *Curr. Pharm. Biotechnol.*, 2001, vol. 2, 175-186 [0008]
- VENUGOPALAN et al. *Pharmazie*, 2001, vol. 56, 217-219 [0008]
- HOSNY et al. *Boll. Chim. Farm.*, 2002, vol. 141, 210-217 [0008]
- XU et al. *Pharmacol. Res.*, 2002, vol. 46, 459-467 [0009]

15

- TOUITOU, E. *J. Controller Rel*, 1992, vol. 21, 139-144 [0012]
- AUNGST et al. *Pharmaceutical Research*, 1988, vol. 5 (5), 305-308 [0012]
- HOSNY et al. *Bollettino Chimico Farmaceutico*, 2002, vol. 141 (3), 210-217 [0012]
- KHAFAGY et al. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2007, vol. 59 (15), 1521-1546 [0012]
- LASSMANN-VAGUE et al. *Diabetes & Metabolism*, 2006, vol. 32 (5), 513-522 [0012]
- MORISHITA et al. *Intl. J. Pharmaceutics*, 2001, vol. 212 (2), 289-293 [0012]
- PATEL et al. *Drug Delivery Technology*, 2006, vol. 6 (3), 48-60 [0012]
- PILLION et al. *J. Pharm. Sci.*, 1995, vol. 84 (11), 1276-1279 [0012]
- PORTERO et al. *Carbohydrate Polymers*, 2007, vol. 68 (4), 617-625 [0012]
- POZZILLI et al. *Metabolism, Clinical and Experimental*, 2005, vol. 54 (7), 930-934 [0012]
- OWENS, D.R. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2002, vol. 1 (7), 529-540 [0012]
- ROSSI et al. *American J. Drug Delivery*, 2005, vol. 3 (4), 215-225 [0012]
- SADRZADEH et al. *J. Pharm Sci*, 2007, vol. 96 (8), 1925-1954 [0012]
- STAROKADOMSKYY et al. *Intl. J. Pharmaceutics*, 2006, vol. 308 (1-2), 149-154 [0012]
- XU et al. *Pharmacological Research*, 2002, vol. 46 (5), 459-467 [0012]
- YANG et al. *S.T.P. Pharm. Sciences*, 2001, vol. 11 (6), 415-419 [0012]
- YANG et al. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 2002, vol. 50 (6), 749-753 [0012]
- YANG. *J.Am.Chem.Soc.*, 2002, vol. 124, 12410-12411 [0076]
- K.MATSUSHIMA ; N.KAWAMURA ;
Y.NAKATSUJI ; M. OKAHARA.
Bull.Chem.Soc.Jpn, 1982, vol. 55, 2181-2185 [0083]
- SANGSTER. *Octanol-water Partition Coefficients: fundamentals and physical chemistry*. John Wiley & Sons, 1997 [0140]