

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 633 765**

51 Int. Cl.:

A61K 47/64 (2007.01)

A61K 47/34 (2007.01)

A61K 31/337 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.03.2013 PCT/US2013/030038**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.11.2013 WO13169337**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.03.2013 E 13788496 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.05.2017 EP 2846838**

54 Título: **Conjugados poliméricos con un ligador**

30 Prioridad:

07.05.2012 US 201261643793 P

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

25.09.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**NUKUI, SEIJI;
TSANG, KWOK YIN;
YIN, CHUNFENG;
JIN, YI y
YU, LEI**

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 633 765 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

Conjugados poliméricos con un ligador

5 **Antecedentes****Campo**

10 Esta solicitud se refiere generalmente a polímeros solubles en agua biocompatibles con grupos funcionales laterales y métodos para fabricarlos, y particularmente a conjugados de poliglutamato-aminoácidos que pueden incluir un ligador para su unión a un compuesto que puede incluir un fármaco, y su uso para una variedad de aplicaciones de administración de fármaco, por ejemplo, contra el cáncer.

15 **Descripción**

Se ha usado una variedad de sistemas para la administración de fármacos. Por ejemplo, tales sistemas incluyen cápsulas, liposomas, micropartículas, nanopartículas, y polímeros. Se han caracterizado y estudiado varios sistemas biodegradables a base de poliéster. Poli(ácido láctico) (PLA), poli(ácido glicólico) (PGA) y sus copolímeros poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA) son algunos de los biomateriales mejor caracterizados con respecto al diseño y rendimiento para aplicaciones de administración de fármacos. Véase Uhrich, K.E.; *et al.*, Chem. Rev. (1999) 99:3181-3198 y Panyam J. *et al.*, Adv Drug Deliv Rev. (2003) 55:329-47. Asimismo, se han investigado los sistemas biodegradables basados en poliortoésteres. Véase Heller, J. *et al.*, Adv. Drug Del. Rev. (2002) 54:1015-1039. Adicionalmente, se han investigado sistemas de polianhídrido. Tales polianhídridos son normalmente biocompatibles y pueden degradarse *in vivo* para dar compuestos relativamente no tóxicos que se eliminan del cuerpo como metabolitos. Véase Kumar, N. *et al.*, Adv. Drug Del. Rev. (2002) 54:889-91.

Se han considerado los polímeros a base de aminoácidos como una fuente potencial de nuevos biomateriales. Se han investigado los poli-aminoácidos que tienen buena biocompatibilidad para administrar compuestos de bajo peso molecular. Se ha identificado un número relativamente pequeño de poli(ácidos glutámicos) y copolímeros como materiales candidatos para administración de fármacos. Véase Bourke, S.L. *et al.*, Adv. Drug Del. Rev. (2003) 55:447- 466.

35 Proteínas terapéuticas, polipéptidos y fármacos antineoplásicos hidrófobos administrados presentan a menudo una pobre biodisponibilidad. Una pobre biodisponibilidad de este tipo puede deberse a la incompatibilidad de las disoluciones bifásicas de fármacos hidrófobos y disoluciones acuosas y/o la retirada rápida de estas moléculas de la circulación sanguínea mediante degradación enzimática. Una técnica para aumentar la eficacia de proteínas y otros agentes moleculares pequeños administrados supone conjugar el agente administrado con un polímero, tal como una molécula de polietilenglicol ("PEG"), que puede proporcionar protección frente a degradación enzimática *in vivo*. Tal "pegilación" mejora a menudo el tiempo de circulación, y, por tanto, la biodisponibilidad de un agente administrado.

45 Sin embargo PEG tiene deficiencias en determinados aspectos. Por ejemplo, debido a que PEG es un polímero lineal, la protección estérica proporcionada por PEG es limitada, en comparación con polímeros ramificados. Otra deficiencia de PEG es que es generalmente susceptible a la derivatización en sus dos terminales. Esto limita el número de otras moléculas funcionales (por ejemplo aquellas útiles para la administración de proteína o de fármaco a tejidos específicos) que pueden conjugarse a PEG.

50 Poli(ácido glutámico) (PGA) es otro polímero de elección para solubilizar fármacos antineoplásicos hidrófobos. Se ha informado de algunos fármacos antineoplásicos conjugados a PGA. Véase Chun Li. Adv. Drug Del. Rev. (2002) 54:695-713. Sin embargo, ninguno de estos polímeros PGA están aprobados actualmente por la FDA.

El documento US2007/0128118 da a conocer conjugados de poliglutamato-aminoácidos con fármacos antineoplásicos laterales.

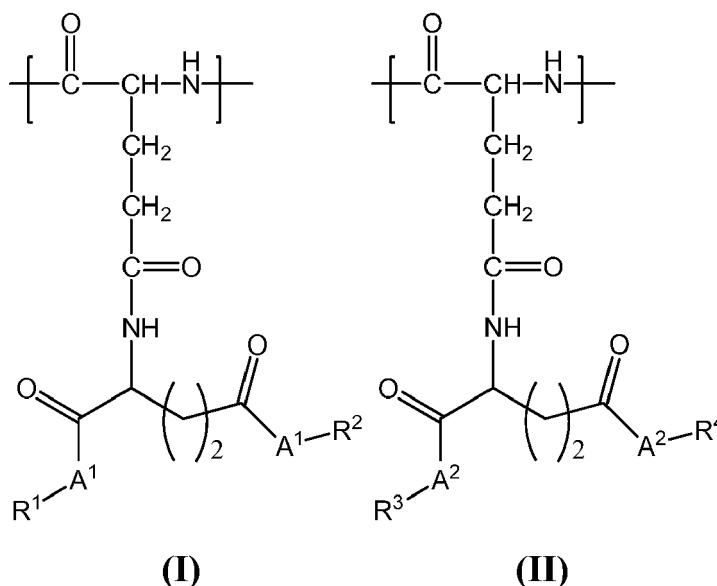
55 Paclitaxel, extraído de la corteza del árbol tejo del Pacífico (Wani *et al.*, J Am Chem Soc. (1971) 93:2325-7), es un fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento de cáncer de ovarios y cáncer de mama. Sin embargo, como otros fármacos antineoplásicos, paclitaxel presenta pobre biodisponibilidad debido a su hidrofobicidad e insolubilidad en disolución acuosa. Una manera de solubilizar paclitaxel es formularlo en una mezcla de Cremophor-EL y etanol deshidratado (1:1, v/v) (Sparreboom *et al.*, Cancer Research (1999) 59:1454-1457). Esta formulación se comercializa actualmente como Taxol® (Bristol-Myers Squibb). Otro método de solubilizar paclitaxel es mediante emulsificación usando homogenización de alta cizalladura (Constantinides *et al.*, Pharmaceutical Research (2000) 17:175-182). Se han avanzado los conjugados polímero-paclitaxel en varios ensayos clínicos (Ruth Duncan, Nature Reviews Drug Discovery (2003) 2:347-360). Se ha formulado paclitaxel en nanopartículas con proteína de albúmina humana, que se ha usado en estudios clínicos (Damascelli *et al.*, Cancer. (2001) 92:2592-602, y Ibrahim *et al.*, Clin Cancer Res. (2002) 8:1038-44). Esta formulación se comercializa actualmente como Abraxane® (American Pharmaceutical Partners, Inc.).

Sumario

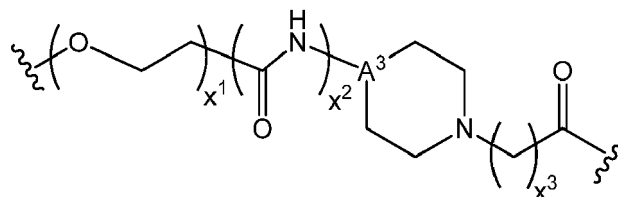
Los fármacos relativamente hidrófobos (tales como determinados fármacos antineoplásicos hidrófobos, proteínas terapéuticas y polipéptidos) presentan a menudo pobre biodisponibilidad. Se cree que este problema se debe al menos en parte a la pobre solubilidad de estos fármacos en sistemas acuosos. Determinados fármacos degradables enzimáticamente también presentan pobre biodisponibilidad porque se degradan de forma relativamente rápida en el sistema circulatorio, dando como resultado una rápida eliminación del cuerpo. Adicionalmente, la liberación controlada de paclitaxel de un conjugado polimérico aún debe optimizarse.

Los inventores han descubierto una serie de poliglutamato-aminoácidos novedosos que pueden conjugarse a fármacos, incluyendo fármacos antineoplásicos, por medio de un ligador así como un modo de proporcionar una liberación controlada de los fármacos mediante la incorporación de un ligador entre una unidad recurrente del polímero y un compuesto que puede incluir un fármaco (por ejemplo, un fármaco antineoplásico). En algunas realizaciones, los conjugados poliméricos se acumulan preferentemente en determinados tejidos (por ejemplo, tejidos tumorales) y/o determinados receptores, y por tanto son útiles para la administración de fármacos a partes específicas del cuerpo (por ejemplo, fármacos antineoplásicos a tumores). En algunas realizaciones, los conjugados poliméricos pueden formar nanopartículas que pueden solubilizar eficazmente el agente antineoplásico en un sistema acuoso dispersándolo a nivel molecular, y aumentando de este modo la funcionalidad y/o biodisponibilidad.

Algunas realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un conjugado polimérico que puede incluir una unidad recurrente de la fórmula (I) y una unidad recurrente de la fórmula (II):



en la que: cada A^1 y cada A^2 pueden ser independientemente oxígeno o NR^5 , en la que R^5 puede ser hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; y cada R^1 y cada R^2 pueden seleccionarse independientemente de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-10} , un grupo arilo C_{6-20} , amonio, un metal alcalino, y un compuesto que puede incluir un ligador y un fármaco antineoplásico; siempre que al menos uno de R^1 y R^2 sea un compuesto que puede incluir un ligador y un fármaco antineoplásico; y cada R^3 y cada R^4 pueden seleccionarse independientemente de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-10} , un grupo arilo C_{6-20} , amonio, y un metal alcalino. En algunas realizaciones, el ligador puede tener la estructura:



en la que A^3 puede seleccionarse independientemente de N o CH; X^1 puede ser 1, 2, 3, 4, 5 ó 6; X^2 puede ser 0 ó 1; y X^3 puede ser 1, 2 ó 3.

Otras realizaciones descritas en el presente documento se refieren a una composición farmacéutica que puede incluir uno o más conjugados poliméricos descritos en el presente documento, y puede incluir además al menos uno seleccionado de un excipiente, un portador y diluyente farmacéuticamente aceptables.

Todavía otras realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un método para el tratamiento o la mejora de una enfermedad o un estado que puede incluir administrar una cantidad eficaz de uno o más conjugados poliméricos descritos en el presente documento a un mamífero que lo necesita. En algunas realizaciones, la enfermedad o el estado puede ser cáncer o un tumor.

Estas y otras realizaciones se describen en más detalle a continuación.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 ilustra un esquema de reacción para la preparación de un conjugado de poli(L- γ -glutamil-glutamina)-paclitaxel (PTX).

La figura 2 ilustra un esquema de reacción para la preparación de un conjugado de poli(L- γ -glutamil-glutamina)-ligador A-paclitaxel (PTX).

La figura 3 ilustra un esquema de reacción para la preparación de un conjugado de poli(L- γ -glutamil-glutamina)-ligador A-paclitaxel (PTX), según el ejemplo 1.

La figura 4 muestra un gráfico que ilustra la liberación de paclitaxel de conjugados de poli(L- γ -glutamil-glutamina)-ligador A-PTX en comparación con conjugados de poli(L- γ -glutamil-glutamina)-PTX en solución salina tamponada con fosfato (PBS)-plasma humano al 20 % a 37 °C.

La figura 5 muestra un gráfico que ilustra la supervivencia en porcentaje de los animales de prueba tras haberseles inyectado un conjugado de poli(L- γ -glutamil-glutamina)-ligador A-PTX, un conjugado de poli(L- γ -glutamil-glutamina)-ligador C-PTX o el control de vehículo.

La figura 6 muestra un gráfico que ilustra el volumen tumoral a lo largo de varios días tras la administración de un conjugado poli(L- γ -glutamil-glutamina)-ligador A-PTX, un conjugado de poli(L- γ -glutamil-glutamina)-ligador C-PTX o el control de vehículo.

Descripción detallada

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

El término “éster” se usa en el presente documento en su sentido habitual, y por tanto incluye un resto químico con fórmula $-(R)_n-COOR'$, en la que R y R' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido mediante un carbono de anillo) y heteroalíclico (unido mediante un carbono de anillo), y en la que n es 0 ó 1.

El término “amida” se usa en el presente documento en su sentido habitual, y por tanto incluye un resto químico con fórmula $-(R)_n-C(O)NHR'$ o $-(R)_n-NHC(O)R'$, en la que R y R' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido mediante un carbono de anillo) y heteroalíclico (unido mediante un carbono de anillo), y en la que n es 0 ó 1. Una amida puede estar incluida en un aminoácido o una molécula de péptido unida a una molécula de fármaco tal como se describe en el presente documento, formando de este modo un profármaco.

Cualquier cadena lateral de amina, hidroxilo, o carboxilo en los compuestos dados a conocer en el presente documento pueden esterificarse o amidarse. Los procedimientos y grupos específicos que van a usarse para lograr este fin los conocen los expertos en la técnica y pueden encontrarse fácilmente en fuentes de referencia tales como Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3^a Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999.

Tal como se usa en el presente documento, “alquilo” se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que comprende un grupo hidrocarburo completamente saturado (sin dobles o triples enlaces). El grupo alquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (siempre que aparezca en el presente documento, un intervalo numérico tal como “de 1 a 20” se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, “de 1 a 20 átomos de carbono” significa que el grupo alquilo puede consistir en 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta e incluyendo 20 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre el caso del término “alquilo” en el que no se designa intervalo numérico). El grupo alquilo puede ser también un alquilo de tamaño medio que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. El grupo alquilo podría ser también un alquilo inferior que tiene de 1 a 5 átomos de carbono. El grupo alquilo de los compuestos puede designarse como “alquilo C₁-C₄” o designaciones similares. Solamente a modo de ejemplo, “alquilo C₁-C₄” indica que hay de uno a cuatro átomos de carbono en la cadena de alquilo, es decir, la cadena de alquilo se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, y t-butilo. Los grupos alquilo típicos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo,

butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo, y hexilo.

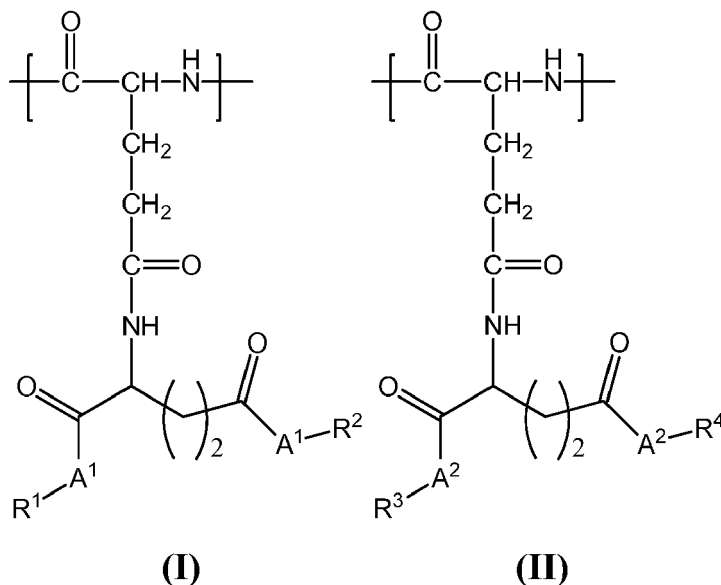
El grupo alquilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, el/los grupo(s) sustituyente(s) es/son uno o más grupo(s) seleccionados individual e independientemente de alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, aralquilo, heteroaralquilo, (heteroalíclico)alquilo, hidroxilo, hidroxilo protegido, alcoxilo, ariloxi, acilo, éster, mercapto, alquiltio, ariltio, ciano, halógeno, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxilo, C-carboxilo protegido, O-carboxilo, isocianato, tiocianato, isotiocianato, nitro, sililo, sulfenilo, sulfinilo, sulfonilo, haloalquilo (por ejemplo, mono-, di- y trihaloalquilo), haloalcoxilo (por ejemplo, mono-, di- y tri-haloalcoxi), trihalometanosulfonilo, trihalometanosulfonamido, y amino, incluyendo grupos amino mono- y disustituidos, y los derivados protegidos de los mismos. Cuando un sustituyente se describe como que está "opcionalmente sustituido", ese sustituyente puede estar sustituido con uno de los sustituyentes anteriores.

Tal como se usa en el presente documento, "arilo" se refiere a un sistema de anillo carbocíclico (todo carbonos) aromático, monocíclico o multicíclico, que tiene un sistema pi-electrón completamente deslocalizado. Los ejemplos de grupos arilo incluyen benceno, naftaleno y azuleno. Un grupo arilo de esta invención puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, los átomos de hidrógeno se sustituyen por grupo(s) sustituyente(s) que es/son uno o más grupo(s) seleccionados independientemente de alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, aralquilo, heteroaralquilo, (heteroalíclico)alquilo, hidroxilo, hidroxilo protegido, alcoxilo, ariloxi, acilo, éster, mercapto, ciano, halógeno, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxilo, C-carboxilo protegido, O-carboxilo, isocianato, tiocianato, isotiocianato, nitro, sililo, sulfenilo, sulfinilo, sulfonilo, haloalquilo, haloalcoxilo, trihalometanosulfonilo, trihalometanosulfonamido, y amino, incluyendo grupos amino mono- y disustituidos, y los derivados protegidos de los mismos, a no ser que se indiquen los grupos sustituyentes de otro modo.

El conjugado polimérico puede contener uno o más átomos de carbono quirales. El carbono quiral (que puede estar indicado mediante un asterisco *) puede tener la configuración *rectus* (derecha) o la configuración *sinister* (izquierda), y por tanto la unidad recurrente puede ser racémica, enantiomérica o enriquecida enantioméricamente. Los símbolos "n" y "*" (que designan un carbono quiral), tal como se usan en otras partes en el presente documento, tienen el mismo significado tal como se especificó anteriormente, a no ser que se indique de otro modo.

Se entiende que, en cualquier compuesto descrito en el presente documento que tiene uno o más centros quirales, si no se indica expresamente una estereoquímica absoluta, entonces cada centro puede ser independientemente de configuración R o configuración S o una mezcla de las mismas. Por tanto, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden ser enantioméricamente puros o ser mezclas estereoisoméricas. Además se entiende que, en cualquier compuesto descrito en el presente documento que tiene uno o más doble(s) enlace(s) que generan isómeros geométricos que pueden definirse como E o Z, cada doble enlace puede ser independientemente E o Z o una mezcla de los mismos. De manera similar, se pretende también que todas las formas tautoméricas estén incluidas.

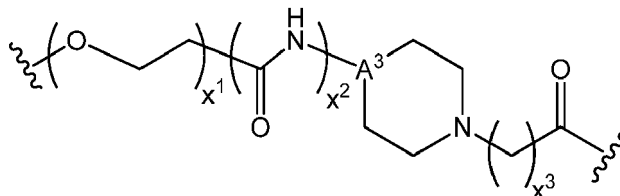
Algunas realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un conjugado polimérico que puede incluir una unidad recurrente de la fórmula (I) y una unidad recurrente de la fórmula (II):



en la que: cada A¹ y cada A² pueden ser independientemente oxígeno o NR⁵, en la que R⁵ puede ser hidrógeno o

5 alquilo C₁₋₄; y cada R¹ y cada R² pueden seleccionarse independientemente de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₁₀, un grupo arilo C₆₋₂₀, amonio, un metal alcalino, y un compuesto que puede incluir un ligador y un fármaco antineoplásico; siempre que al menos uno de R¹ y R² sea un compuesto que puede incluir un ligador y un fármaco antineoplásico; y cada R³ y cada R⁴ pueden seleccionarse independientemente de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₁₀, un grupo arilo C₆₋₂₀, amonio, y un metal alcalino.

En algunas realizaciones, el ligador puede tener la estructura:



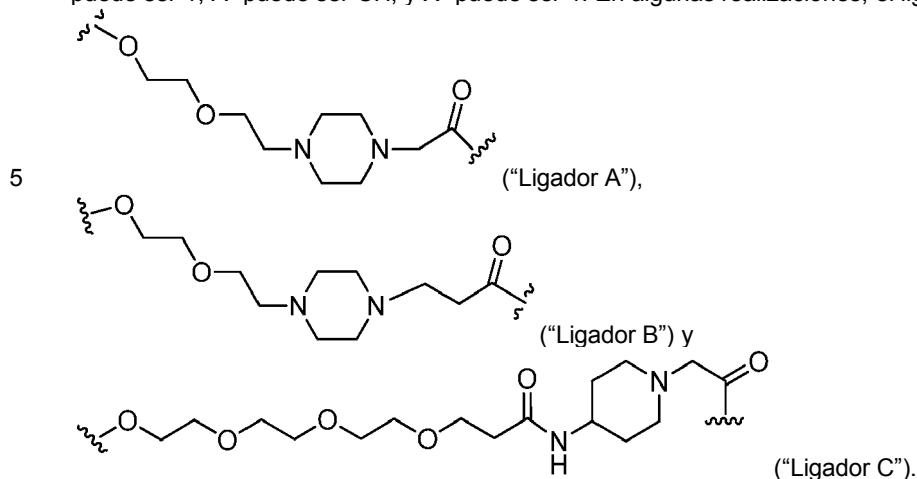
10 en la que A³ puede seleccionarse independientemente de N o CH; X¹ puede ser 1, 2, 3, 4, 5 ó 6; X² puede ser 0 ó 1; y X³ puede ser 1, 2 ó 3. La tabla 1 proporciona algunas realizaciones del ligador. Por ejemplo, tal como se proporciona en la primera entrada en la tabla 1, en algunas realizaciones, X¹ puede ser 1, X² puede ser 0, X³ puede ser 1 y A³ puede ser N (nitrógeno).

15 Tabla 1

Entrada	X ¹	X ²	X ³	A ³
1	1	0	1	N
38	1	0	1	CH
2	1	1	1	N
3	1	1	1	CH
4	1	0	2	N
5	1	0	2	CH
6	1	1	2	N
7	1	1	2	CH
8	1	0	3	N
9	1	0	3	CH
10	1	1	3	N
11	1	1	3	CH
12	2	0	1	N
13	2	0	1	CH
14	2	1	1	N
15	2	1	1	CH
16	2	0	2	N
17	2	0	2	CH
18	2	1	2	N
19	2	1	2	CH
20	2	0	3	N
21	2	0	3	CH
22	2	1	3	N
23	2	1	3	CH
24	3	0	1	N
25	3	0	1	CH
26	3	1	1	N
27	3	1	1	CH
28	3	0	2	N
29	3	0	2	CH
30	3	1	2	N
31	3	1	2	CH
32	3	0	3	N
33	3	0	3	CH
34	3	1	3	N
35	3	1	3	CH
36	4	0	1	N
37	4	0	1	CH
39	4	1	1	N
40	4	1	1	CH

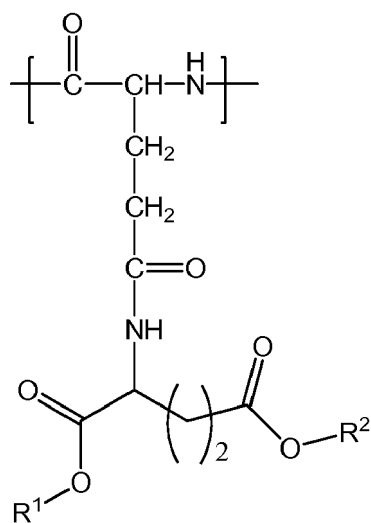
41	4	0	2	N
42	4	0	2	CH
43	4	1	2	N
44	4	1	2	CH
45	4	0	3	N
46	4	0	3	CH
47	4	1	3	N
48	4	1	3	CH
49	5	0	1	N
50	5	0	1	CH
51	5	1	1	N
52	5	1	1	CH
53	5	0	2	N
54	5	0	2	CH
55	5	1	2	N
56	5	1	2	CH
57	5	0	3	N
58	5	0	3	CH
59	5	1	3	N
60	5	1	3	CH
61	6	0	1	N
62	6	0	1	CH
63	6	1	1	N
64	6	1	1	CH
65	6	0	2	N
66	6	0	2	CH
67	6	1	2	N
68	6	1	2	CH
69	6	0	3	N
70	6	0	3	CH
71	6	1	3	N
72	6	1	3	CH

En algunas realizaciones, X^1 puede ser 2, X^2 puede ser 0, A^3 puede ser N, y X^3 puede ser 1. En otras realizaciones, X^1 puede ser 2, X^2 puede ser 0, A^3 puede ser N, y X^3 puede ser 2. En todavía otras realizaciones, X^1 puede ser 4, X^2 puede ser 1, A^3 puede ser CH, y X^3 puede ser 1. En algunas realizaciones, el ligador puede seleccionarse de

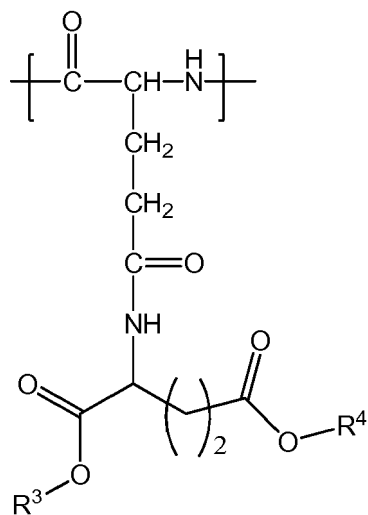


Para los ligadores A, B y C, el lado izquierdo del grupo ligador puede estar unido a una unidad recurrente de la fórmula (I) y el lado derecho del grupo ligador puede estar unido a un fármaco antineoplásico.

En algunas realizaciones, una unidad recurrente de la fórmula (I) puede tener la estructura:



y una unidad recurrente de la fórmula (II) puede tener la estructura:



5

En algunas realizaciones, el otro de R^1 y R^2 puede ser un metal alcalino, cada R^3 y cada R^4 pueden ser un metal alcalino. Los ejemplos de metal alcalino adecuado incluyen litio (Li), sodio (Na), potasio (K), rubidio (Rb), y cesio (Cs). En algunas realizaciones, el metal alcalino puede ser sodio. En otras realizaciones, el otro de R^1 y R^2 puede ser hidrógeno, y cada R^3 y cada R^4 pueden ser hidrógeno.

10

Pueden conjugarse diversos fármacos antineoplásicos a una unidad recurrente de la fórmula (I) por medio de un ligador descrito en el presente documento. En algunas realizaciones, el fármaco antineoplásico puede seleccionarse de un taxano, una camptoteca, y una antraciclina. Cuando el agente comprende un taxano, el taxano puede ser paclitaxel. En otras realizaciones, el taxano puede ser docetaxel. Cuando el fármaco antineoplásico es un paclitaxel, el paclitaxel puede conjugarse a la unidad recurrente de la fórmula (I) en el átomo de oxígeno por medio del carbono $C2'$ del paclitaxel. Alternativamente o además, el paclitaxel puede conjugarse a la unidad recurrente de la fórmula (I) en el átomo de oxígeno por medio del carbono $C7$ del paclitaxel. Cuando el fármaco antineoplásico es una camptoteca, la camptoteca puede ser camptotecina. En algunas realizaciones, cuando el fármaco antineoplásico es una antraciclina, la antraciclina puede ser doxorubicina.

15

20

La cantidad de un fármaco antineoplásico presente en el conjugado polimérico puede variar en un amplio intervalo. En algunas realizaciones, el conjugado polimérico puede incluir una cantidad del fármaco antineoplásico (excluyendo el ligador) en el intervalo de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 50 % (peso/peso) basado en la razón en masa del fármaco antineoplásico con respecto al conjugado polimérico. En otras realizaciones, el conjugado polimérico puede incluir una cantidad del fármaco antineoplásico (excluyendo el ligador) en el intervalo de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 40 % (peso/peso) basado en la razón en masa del fármaco antineoplásico con respecto al conjugado polimérico. En todavía otras realizaciones, el conjugado polimérico puede incluir una cantidad del fármaco antineoplásico (excluyendo el ligador) en el intervalo de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 30 % (peso/peso). En todavía aún otras realizaciones, el conjugado polimérico puede incluir una cantidad del fármaco antineoplásico (excluyendo el ligador) en el intervalo de aproximadamente el 1 % a

25

30

aproximadamente el 10 % (peso/peso), de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 5 % (peso/peso), de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 10 % (peso/peso), de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 20 % (peso/peso), de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 35 % (peso/peso), de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 40 % (peso/peso), basado en la razón en masa del fármaco antineoplásico con respecto al conjugado polimérico. En algunas realizaciones, el conjugado polimérico puede incluir una cantidad del fármaco antineoplásico (excluyendo el ligador) de aproximadamente el 20 % (peso/peso) basado en la razón en masa del fármaco antineoplásico con respecto al conjugado polimérico. En otras realizaciones, el conjugado polimérico puede incluir una cantidad del fármaco antineoplásico (excluyendo el ligador) del 5 % (peso/peso), de aproximadamente el 10 % (peso/peso), el 15 % (peso/peso), de aproximadamente el 25 % (peso/peso), aproximadamente el 30 % (peso/peso), basado en la razón en masa del fármaco antineoplásico con respecto al conjugado polimérico.

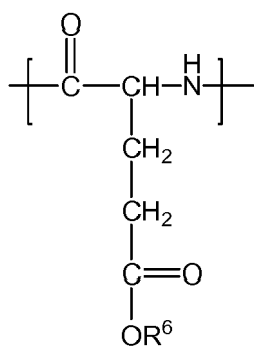
El número total de unidades recurrentes de la fórmula (I) y fórmula (II) puede variar. En algunas realizaciones, el número total de unidades recurrentes de la fórmula (I) y fórmula (II) puede estar en el intervalo de desde aproximadamente 50 hasta aproximadamente 5.000. En otras realizaciones, el número total de unidades recurrentes de la fórmula (I) y fórmula (II) puede estar en el intervalo de desde aproximadamente 100 hasta aproximadamente 2.000. En todavía otras realizaciones, el número total de unidades recurrentes de la fórmula (I) y fórmula (II) puede estar en el intervalo de desde aproximadamente 150 hasta aproximadamente 15.000, desde aproximadamente 50 hasta aproximadamente 2.000, desde aproximadamente 300 hasta aproximadamente 6.000.

De manera similar, el porcentaje de unidades recurrentes de cada una de las fórmulas (I) y (II) individualmente en el conjugado polimérico puede variar en un amplio intervalo. La tabla 2 proporciona algunas realizaciones de un conjugado polimérico que puede incluir unidades recurrentes de la fórmula (I) y unidades recurrentes de la fórmula (II). Por ejemplo, tal como se proporciona en la primera entrada en la tabla 2, en algunas realizaciones, un conjugado polimérico puede incluir de aproximadamente el 1 % en moles a aproximadamente el 60 % en moles de la unidad recurrente de la fórmula (I) basado en los moles totales de unidades recurrentes de las fórmulas (I) y (II). Como otra realización, tal como se proporciona en la entrada 9, en algunas realizaciones, un conjugado polimérico puede incluir al menos aproximadamente el 10 % en moles de la unidad recurrente de la fórmula (I) basado en los moles totales de unidades recurrentes de las fórmulas (I) y (II). La base para las realizaciones en la tabla 2 es los moles totales de unidades recurrentes de las fórmulas (I) y (II) en el conjugado polimérico.

Tabla 2

Entrada	% en moles de la fórmula (I)	Entrada	% en moles de la fórmula (II)
1	de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 60 %	13	De aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 70 %
2	de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 10 %	14	de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 10 %
3	de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 20 %	15	de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 20 %
4	de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 30 %	16	de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 30 %
5	de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 50 %	17	de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 50 %
6	de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 30 %	18	de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 70 %
7	de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 40 %	19	de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 60 %
8	de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 70 %	20	de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 60 %
9	al menos aproximadamente el 10 %	21	al menos aproximadamente el 20 %
10	al menos aproximadamente el 25 %	22	al menos aproximadamente el 40 %
11	no más de aproximadamente el 40 %	23	no más de aproximadamente el 70 %
12	no más de aproximadamente el 30 %	24	no más de aproximadamente el 60 %

Los conjugados poliméricos que incluyen una unidad recurrente de la fórmula (I) y una unidad recurrente de la fórmula (II) son copolímeros. En algunas realizaciones, un conjugado polimérico descrito en el presente documento puede incluir dos o más unidades recurrentes diferentes de la fórmula (I) y/o dos o más unidades recurrentes diferentes de la fórmula (II). Además, en algunas realizaciones, los conjugados poliméricos que pueden incluir una unidad recurrente de la fórmula (I) y una unidad recurrente de la fórmula (II) pueden incluir otras unidades recurrentes que no sean de la fórmula (I) y/o tampoco de la fórmula (II). Por ejemplo, una unidad recurrente de la fórmula (III) también puede estar presente



en la que R⁶ puede seleccionarse de hidrógeno, amonio y un metal alcalino (incluyendo los metales alcalinos descritos en el presente documento). En otras realizaciones, los polímeros pueden consistir solo en unidades recurrentes de la fórmula (I) y fórmula (II).

El peso molecular promedio en peso de conjugados poliméricos que incluyen una unidad recurrente de la fórmula (I) y una unidad recurrente de la fórmula (II) puede variar. En algunas realizaciones, el peso molecular promedio en peso del conjugado polimérico puede estar en el intervalo de aproximadamente 20 kDa a aproximadamente 150 kDa. En otras realizaciones, el peso molecular promedio en peso del conjugado polimérico puede estar en el intervalo de aproximadamente 60 kDa a aproximadamente 90 kDa. En todavía otras realizaciones, el peso molecular promedio en peso del conjugado polimérico puede estar en el intervalo de aproximadamente 35 kDa a aproximadamente 85 kDa. En todavía aún otras realizaciones, el peso molecular promedio en peso del conjugado polimérico puede estar en el intervalo de aproximadamente 50 kDa a aproximadamente 65 kDa. En algunas realizaciones, el peso molecular promedio en peso del conjugado polimérico puede estar en el intervalo de aproximadamente 45 kDa a aproximadamente 70 kDa, de aproximadamente 35 kDa a aproximadamente 100 kDa, de aproximadamente 40 kDa a aproximadamente 150 kDa, de aproximadamente 50 kDa a aproximadamente 85 kDa, de aproximadamente 70 kDa a aproximadamente 85 kDa, de aproximadamente 50 kDa a aproximadamente 60 kDa. En algunas realizaciones, el peso molecular promedio en peso del conjugado polimérico puede ser al menos aproximadamente 40 kDa. En otras realizaciones, el peso molecular promedio en peso del conjugado polimérico puede ser al menos aproximadamente 50 kDa. En otras realizaciones, el peso molecular promedio en peso del conjugado polimérico puede ser al menos aproximadamente 60 kDa. En todavía otras realizaciones, el peso molecular promedio en peso del conjugado polimérico puede ser menos de aproximadamente 80 kDa. En todavía aún otras realizaciones, el peso molecular promedio en peso del conjugado polimérico puede ser menos de aproximadamente 70 kDa.

Los polímeros descritos en el presente documento pueden formarse en nanopartículas en disolución acuosa. Los conjugados que incluyen un polímero descrito en el presente documento que incluyen un fármaco antineoplásico y un ligador pueden formarse en nanopartículas de manera similar. Tales nanopartículas pueden usarse para administrar preferentemente un fármaco a un tejido seleccionado.

En algunas realizaciones, la cantidad del fármaco antineoplásico y las cantidades en porcentaje de las unidades recurrentes de la fórmula (I) y fórmula (II), así como el ligador pueden seleccionarse para controlar ventajosamente la solubilidad del conjugado polimérico resultante. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la cantidad del fármaco y las cantidades en porcentaje de las unidades recurrentes de la fórmula (I) y fórmula (II) se seleccionan de modo que el conjugado polimérico sea soluble (o insoluble) a un pH particular y/o intervalo de pH de interés. En algunas realizaciones, el peso molecular del polímero se selecciona también para controlar la solubilidad. Los ejemplos proporcionados a continuación ilustran el control sobre la solubilidad (así como el comportamiento de degradación) mediante una selección apropiada de la cantidad del fármaco antineoplásico, las cantidades en porcentaje de las unidades recurrentes de la fórmula (I) y fórmula (II) y el ligador. Los expertos en la técnica, informados por la orientación proporcionada en el presente documento, pueden usar experimentación rutinaria para identificar cantidades adecuadas del fármaco antineoplásico, las cantidades en porcentaje de las unidades recurrentes de la fórmula (I) y fórmula (II) y un ligador que da como resultado un conjugado polimérico con características de solubilidad deseadas. Tal control sobre la solubilidad puede ser ventajoso, dependiendo de la aplicación. Por ejemplo, realizaciones de los conjugados poliméricos proporcionadas en el presente documento pueden usarse para proporcionar una administración mejorada de fármacos antineoplásicos de otro modo pobremente solubles a tejidos seleccionados, preferiblemente reduciendo los efectos secundarios no deseados, y/o pueden reducir la frecuencia con la que un sujeto necesita tomar el fármaco antineoplásico.

La cantidad del fármaco antineoplásico, el ligador y las cantidades en porcentaje de las unidades recurrentes de la fórmula (I) y fórmula (II) pueden seleccionarse preferiblemente para proporcionar una solubilidad del conjugado polimérico que es mayor que la de un conjugado de poli(ácido glutámico) comparable que comprende sustancialmente la misma cantidad del mismo fármaco antineoplásico. En algunas realizaciones, la solubilidad del conjugado polimérico es mayor que la de un conjugado de poli(ácido glutámico) comparable. La solubilidad se mide

mediante la formación de una disolución de conjugado polimérico que comprende al menos 5 mg/ml del conjugado polimérico en NaCl acuoso al 0,9 % en peso a aproximadamente 22 °C, y la determinación de la claridad óptica. La claridad óptica puede determinarse de manera turbidimétrica, por ejemplo, mediante observación visual o mediante métodos instrumentales apropiados conocidos por los expertos en la técnica. La comparación de la solubilidad resultante con una disolución de conjugado de poli(ácido glutámico) formada de manera similar muestra solubilidad mejorada tal como se evidencia por la mayor claridad óptica en un intervalo más amplio de valores de pH. Por tanto, una solubilidad del conjugado polimérico es mayor que la de un conjugado de poli(ácido glutámico) comparable que comprende sustancialmente la misma cantidad del fármaco antineoplásico cuando una disolución de conjugado polimérico sometida a prueba, que comprende al menos 5 mg/ml del conjugado polimérico en NaCl acuoso al 0,9 % en peso a aproximadamente 22 °C, tiene mayor claridad óptica en un intervalo de pH más amplio que la de una disolución de conjugado de poli(ácido glutámico) sometida a prueba comparable. Los expertos en la técnica entenderán que un conjugado de poli(ácido glutámico) “comparable” es un material de control en el que la parte polimérica del conjugado tiene un peso molecular que es aproximadamente el mismo que el del conjugado polimérico en cuestión (que comprende una unidad recurrente de la fórmula (I) y una unidad recurrente de la fórmula (II)) con el que está comparándose.

En algunas realizaciones, la cantidad del fármaco antineoplásico, el ligador, el porcentaje de la unidad recurrente de la fórmula (I) y el porcentaje de la unidad recurrente de la fórmula (II) en el conjugado polimérico pueden seleccionarse para proporcionar una solubilidad del conjugado polimérico que es mayor que la de un conjugado de poli(ácido glutámico) comparable que comprende sustancialmente la misma cantidad del fármaco antineoplásico. El intervalo de valores de pH en el que el conjugado polimérico, que comprende unidades recurrentes de la fórmula (I) y fórmula (II) tiene mayor solubilidad que la de un conjugado de poli(ácido glutámico) comparable, puede ser limitado o amplio. Tal como se observó anteriormente, la solubilidad se mide mediante la formación de una disolución de conjugado polimérico que comprende al menos 5 mg/ml del conjugado polimérico en NaCl acuoso al 0,9 % en peso a aproximadamente 22 °C, y la determinación de la claridad óptica. En algunas realizaciones, el conjugado polimérico puede ser soluble en un intervalo de pH de al menos aproximadamente 3 unidades de pH. En otras realizaciones, el conjugado polimérico puede ser soluble en un intervalo de pH de al menos aproximadamente 8 unidades de pH. En todavía otras realizaciones, el conjugado polimérico puede ser soluble en un intervalo de pH de al menos aproximadamente 9 unidades de pH. En todavía aún otras realizaciones, el intervalo de pH en el que el conjugado polimérico puede ser soluble incluye al menos un valor de pH en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 5, por ejemplo, a pH = 2, pH = 3, pH = 4 y/o pH = 5. Preferiblemente, el intervalo de pH en el que el conjugado polimérico es soluble es más amplio que el intervalo de pH en el que el conjugado de poli(ácido glutámico) comparable es soluble. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el conjugado polimérico puede ser soluble en un intervalo de pH que es al menos aproximadamente una unidad de pH más amplio, preferiblemente al menos aproximadamente dos unidades de pH más amplio, que el intervalo de pH en el que el conjugado de poli(ácido glutámico) comparable es soluble.

La cantidad de conjugado polimérico colocado en disolución para medir la solubilidad también puede variar mucho. En algunas realizaciones, la solubilidad puede medirse cuando la disolución de conjugado polimérico sometida a prueba comprende al menos aproximadamente 5 mg/ml del conjugado polimérico. En otras realizaciones, la solubilidad puede medirse cuando la disolución de conjugado polimérico sometida a prueba comprende al menos aproximadamente 10 mg/ml del conjugado polimérico. En todavía otras realizaciones, la solubilidad puede medirse cuando la disolución de conjugado polimérico sometida a prueba comprende al menos aproximadamente 25 mg/ml del conjugado polimérico. En todavía aún otras realizaciones, la solubilidad puede medirse cuando la disolución de conjugado polimérico sometida a prueba comprende al menos aproximadamente 100 mg/ml del conjugado polimérico. En algunas realizaciones, la solubilidad puede medirse cuando la disolución de conjugado polimérico sometida a prueba comprende al menos aproximadamente 150 mg/ml del conjugado polimérico. Los expertos en la técnica entenderán que el conjugado de poli(ácido glutámico) comparable se somete a prueba a aproximadamente la misma concentración que la del polímero conjugado sometido a prueba.

De manera sorprendente, en algunas realizaciones, un conjugado polimérico que incluye una unidad recurrente de la fórmula (I) y una unidad recurrente de la fórmula (II) puede liberar una mayor cantidad del fármaco antineoplásico en aproximadamente la misma cantidad de tiempo a aproximadamente la misma temperatura en comparación con un conjugado de poli(L- γ -glutamil-glutamina)-(fármaco antineoplásico) comparable. Tal como se usa en el presente documento, un “conjugado de poli(L- γ -glutamil-glutamina)-(fármaco antineoplásico) comparable” es un material de control en el que la parte polimérica del conjugado tiene un peso molecular que es aproximadamente el mismo que el del conjugado polimérico en cuestión (que comprende una unidad recurrente de la fórmula (I) y una unidad recurrente de la fórmula (II)) con el que está comparándose e incluye aproximadamente la misma cantidad del fármaco antineoplásico. En algunas realizaciones, un conjugado polimérico que incluye una unidad recurrente de la fórmula (I) y una unidad recurrente de la fórmula (II) puede liberar al menos aproximadamente un 5 % más del fármaco antineoplásico en comparación con un conjugado de poli(L- γ -glutamil-glutamina)-(fármaco antineoplásico) comparable. La tabla 3 proporciona realizaciones adicionales de un conjugado polimérico que puede incluir una unidad recurrente de la fórmula (I) y una unidad recurrente de la fórmula (II) en comparación con un conjugado de poli(L- γ -glutamil-glutamina)-(fármaco antineoplásico) comparable. Por ejemplo, tal como se proporciona en la primera entrada en la tabla 3, en algunas realizaciones, un conjugado polimérico que puede incluir una unidad recurrente de la fórmula (I) y una unidad recurrente de la fórmula (II) puede liberar al menos aproximadamente un

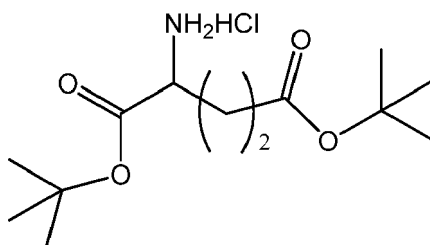
10 % más del fármaco antineoplásico en comparación con un conjugado de poli(L- γ -glutamil-glutamina)-(fármaco antineoplásico) comparable. Como un ejemplo adicional, tal como se proporciona en la quinta entrada, en algunas realizaciones, un conjugado polimérico que puede incluir una unidad recurrente de la fórmula (I) y una unidad recurrente de la fórmula (II) puede liberar en el intervalo de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 30 % más del fármaco antineoplásico en comparación con un conjugado de poli(L- γ -glutamil-glutamina)-(fármaco antineoplásico) comparable.

Tabla 3

Entrada	Liberación aumentada del fármaco antineoplásico
1	\geq aproximadamente el 10 %
2	\geq aproximadamente el 15 %
3	\geq aproximadamente el 20 %
4	\geq aproximadamente el 25 %
5	de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 30 %
6	de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 25 %
7	de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 20 %

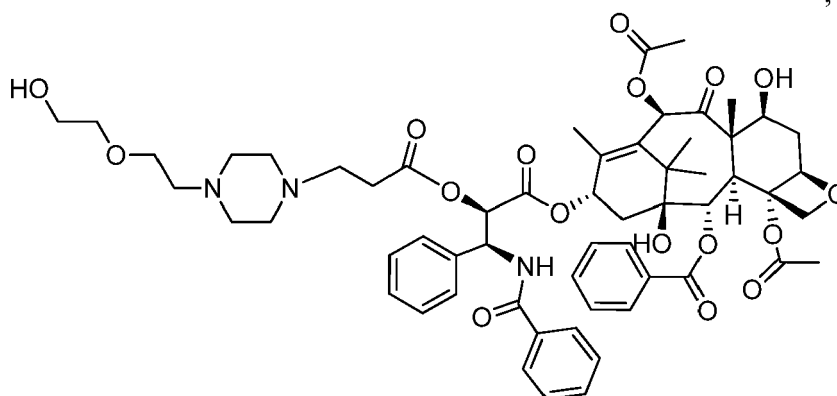
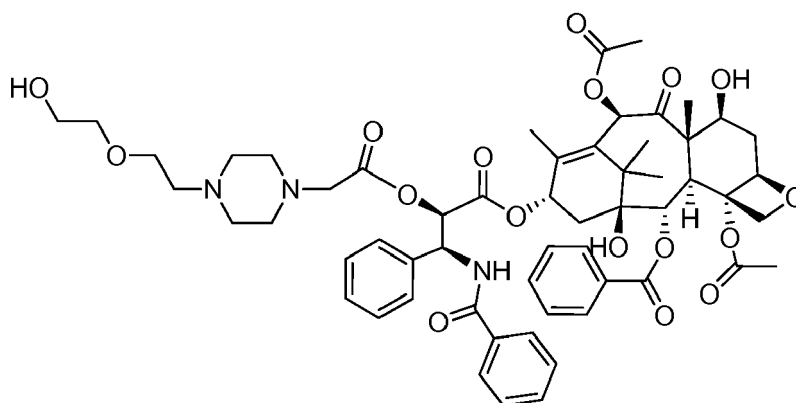
Los polímeros que pueden incluir una unidad recurrente de la fórmula (I) y una unidad recurrente de la fórmula (II) pueden prepararse de diversas maneras. En algunas realizaciones, una unidad recurrente de la fórmula (I) y una unidad recurrente de la fórmula (II) pueden producirse partiendo de poli(ácido glutámico) y un aminoácido, como ácido glutámico. Alternativamente, en otras realizaciones, el polímero puede crearse convirtiendo en primer lugar el material de poli(ácido glutámico) de partida en su forma de sal. La forma de sal de poliglutamato puede obtenerse haciendo reaccionar poli(ácido glutámico) con una base adecuada, por ejemplo, bicarbonato de sodio. Un resto aminoácido o su forma de sal (por ejemplo, ácido glutámico o glutamato) puede unirse al grupo ácido carboxílico lateral del poli(ácido glutámico). El peso molecular promedio en peso del poli(ácido glutámico) puede variar en un amplio intervalo, pero es preferiblemente desde aproximadamente 10.000 hasta aproximadamente 200.000 Dalton, y más preferiblemente desde aproximadamente 25.000 hasta aproximadamente 100.000 Dalton.

En algunas realizaciones, el aminoácido, tal como glutámico, puede protegerse mediante un grupo protector antes de unirse al poli(ácido glutámico) o poliglutamato. Un ejemplo de un resto aminoácido protegido adecuado para esta reacción es clorhidrato del éster di-*t*-butílico del ácido L-glutámico, mostrado a continuación:



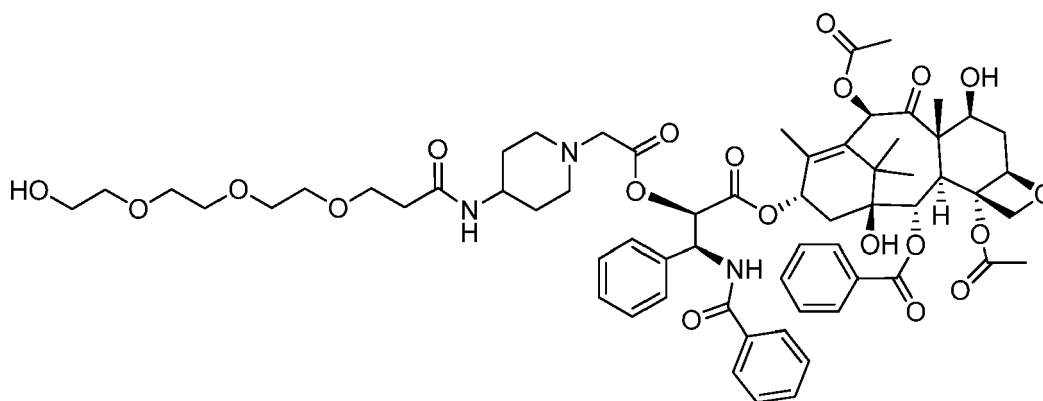
La reacción del poli(ácido glutámico) o poliglutamato con el aminoácido puede tener lugar en presencia de cualquier disolvente adecuado. En algunas realizaciones, el disolvente puede ser un disolvente aprótico, por ejemplo, N,N'-dimetilformamida (DMF). En algunas realizaciones, puede usarse un agente de acoplamiento tal como 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), carbonato de N,N-disuccinimidilo (DSC), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), hexafluorofosfato de O-(6-clorobenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HCTU), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (PyBOP®), hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidinofosfonio (PyBroP®), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), y hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-il-oxi)tris(dimetilamino)fosfonio (BOP). En otras realizaciones, la reacción puede tener lugar en presencia de un catalizador (por ejemplo, DMAP).

El compuesto que incluye un ligador y un fármaco antineoplásico puede prepararse mediante una variedad de métodos. Los ejemplos de compuestos que incluyen un ligador y un fármaco antineoplásico que pueden usarse para preparar una unidad recurrente de la fórmula (I) incluyen los siguientes:



y

5



10

15

20

Un método para preparar el compuesto que incluye un ligador y un fármaco antineoplásico es unir en primer lugar el ligador al fármaco antineoplásico usando uno o más métodos conocidos por los expertos en la técnica. Un método adecuado de formación de un compuesto de este tipo es por medio de una reacción de acoplamiento, por ejemplo, tal como se describe en una parte del ejemplo 1 así como se muestra en una parte de la figura 3. Si se desea y/o necesita, la parte del ligador que estará unida al polímero puede protegerse usando uno o más grupos protectores adecuados durante al menos una parte de las etapas cuando el ligador está uniéndose al fármaco. Se conocen en la técnica grupos protectores adecuados, por ejemplo, grupo(s) sililo. Alternativamente, el ligador puede unirse en primer lugar a una unidad recurrente del polímero (por ejemplo, una unidad recurrente que tiene la estructura de una unidad recurrente de la fórmula (II)), y luego unir el fármaco antineoplásico al otro extremo del ligador. Como una alternativa adicional, puede hacerse reaccionar el ligador con un aminoácido, tal como glutámico o glutamato, para formar un compuesto en el que el ligador se anexa al aminoácido. Entonces, el fármaco antineoplásico puede unirse al otro extremo del ligador. Tal como se describe en el presente documento, este compuesto que tiene el aminoácido, tal como glutámico o glutamato, el ligador y el fármaco antineoplásico puede entonces hacerse reaccionar con poli(ácido glutámico) o su sal para formar una unidad recurrente de la fórmula (I).

25

La conjugación de un compuesto que incluye un ligador y un fármaco antineoplásico a un polímero, tal como poli(ácido glutámico) y/o poliglutamato tal como se describen en el presente documento, puede llevarse a cabo de diversas maneras. Un método para conjugar el compuesto que incluye un ligador y un fármaco antineoplásico para

formar una unidad recurrente de la fórmula (I) es mediante el uso de calor (por ejemplo, calor del uso de un método de microondas). Alternativamente, la conjugación puede tener lugar a temperatura ambiente. Pueden usarse disolventes, agentes de acoplamiento, catalizadores, y/o tampones apropiados tal como conocen generalmente los expertos en la técnica y/o tal como se describe en el presente documento para formar el conjugado polimérico.

5 Como con el poli(ácido glutámico), tanto la forma de sal o ácida del polímero obtenido a partir de poli(ácido glutámico) y/o la sal y un aminoácido pueden usarse como material de partida para formar el conjugado polimérico. En algunas realizaciones, el fármaco antineoplásico puede ser un taxano, una camptoteca, y/o una antraciclina. En algunas realizaciones, el fármaco antineoplásico puede ser un taxano tal como paclitaxel o docetaxel. En otras realizaciones, el fármaco antineoplásico conjugado al polímero puede ser una camptoteca, tal como camptotecina.

10 En todavía otras realizaciones, el fármaco antineoplásico conjugado al polímero puede ser una antraciclina, tal como doxorubicina. En algunas realizaciones, el fármaco antineoplásico conjugado al polímero puede ser paclitaxel, incluyendo paclitaxel conjugado al polímero por medio de su átomo de oxígeno C2' y/o por medio de su átomo de oxígeno C7. En algunas realizaciones, el paclitaxel puede acoplarse al polímero solo por medio del átomo de oxígeno C2'. En otras realizaciones, el paclitaxel puede acoplarse al polímero solo por medio del átomo de oxígeno C7. En todavía otras realizaciones, el polímero puede incluir tanto grupos paclitaxel conjugados en C2' como grupos paclitaxel conjugados en C7.

En algunas realizaciones, el compuesto que incluye un ligador y un fármaco antineoplásico puede acoplarse a una unidad recurrente de la fórmula (I) usando un agente de acoplamiento (por ejemplo, EDC y/o DCC) y/o un catalizador (por ejemplo, DMAP) en un disolvente (por ejemplo, un disolvente aprótico tal como DMF). Pueden usarse agentes adicionales, tales como piridina o hidroxibenzotriazol. En algunas realizaciones, la reacción puede tener lugar durante el periodo de 0,5-2 días. Pueden usarse métodos adecuados conocidos por los expertos en la técnica para aislar y/o purificar el conjugado polimérico. Por ejemplo, puede verse la mezcla de reacción en una disolución ácida para formar un precipitado. Cualquier precipitado que se forme puede entonces filtrarse y lavarse con agua. Opcionalmente, el precipitado puede purificarse mediante cualquier método adecuado. Por ejemplo, el precipitado puede transferirse a acetona y disolverse, y la disolución resultante puede filtrarse de nuevo en una disolución bicarbonato de sodio. Si se desea, puede dializarse la disolución de reacción resultante en agua usando una membrana de celulosa y el polímero puede liofilizarse y aislarse. El contenido del compuesto que incluye un fármaco antineoplásico (tal como paclitaxel) en el polímero resultante puede determinarse mediante espectrometría UV.

Alternativamente, el compuesto que incluye un ligador y el fármaco antineoplásico puede hacerse reaccionar con un aminoácido, tal como ácido glutámico o glutamato, para formar un segundo compuesto en el que el compuesto que incluye el ligador y el fármaco antineoplásico se une de manera covalente al aminoácido. El compuesto aminoácido-agente puede hacerse reaccionar entonces con poli(ácido glutámico) o su sal para formar una unidad recurrente de la fórmula (I). En algunas realizaciones, el paclitaxel puede hacerse reaccionar con ácido glutámico para formar un compuesto en el que el paclitaxel se une de manera covalente al grupo ácido carboxílico lateral del ácido glutámico. El compuesto ácido glutámico-paclitaxel puede hacerse reaccionar entonces con poli(ácido glutámico) o su sal para formar una unidad recurrente de la fórmula (I). Si se desea, el paclitaxel acoplado al aminoácido por medio del oxígeno C2' puede separarse del paclitaxel acoplado al aminoácido por medio del oxígeno C7 usando métodos de separación conocidos (por ejemplo, HPLC).

Tras la formación del conjugado polimérico, puede medirse también cualquier cantidad libre de fármaco antineoplásico unido de manera no covalente al polímero. Por ejemplo, puede usarse cromatografía en capa fina (TLC) para confirmar la ausencia sustancial de paclitaxel libre que quede en las composiciones de polímeros conjugados a paclitaxel.

Si los átomos de oxígeno del aminoácido están protegidos, los grupos protectores pueden retirarse usando métodos conocidos tales como usar un ácido adecuado (por ejemplo, ácido trifluoroacético). Si se desea, la forma de sal del polímero obtenido a partir de una reacción de poli(ácido glutámico) con el aminoácido puede formarse tratando la forma ácida del polímero con una disolución de base adecuada, por ejemplo, disolución de bicarbonato de sodio. El polímero puede recuperarse y/o purificarse mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, el disolvente puede retirarse mediante métodos adecuados, por ejemplo, evaporación rotatoria. Adicionalmente, la mezcla de reacción puede filtrarse en una disolución de agua ácida para inducir la precipitación. El precipitado resultante puede filtrarse entonces, y lavarse con agua. Información adicional con respecto a la preparación de unidades recurrentes de las fórmulas (I) y (II) se exponen en la publicación de patente estadounidense n.º 2007-0128118, presentada el 1 de diciembre de 2006, que describe la síntesis de los polímeros descritos en la misma.

Composiciones farmacéuticas

Algunas realizaciones descritas en el presente documento se refieren a una composición que puede incluir uno o más conjugados poliméricos descritos en el presente documento (tal como una unidad recurrente de la fórmula (I) y una unidad recurrente de la fórmula (II)) y al menos uno seleccionado de un excipiente, un portador y un diluyente farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, se proporcionan profármacos, metabolitos, estereoisómeros, hidratos, solvatos, polimorfos, y sales farmacéuticamente aceptables de un conjugado polimérico dado a conocer en el presente documento.

Un “profármaco” se refiere a un agente que se convierte en el fármaco original *in vivo*.

5 El término “composición farmacéutica” se refiere a una mezcla de un conjugado polimérico descrito en el presente documento con otros compuestos químicos, tales como diluyentes o portadores. La composición farmacéutica facilita la administración de un conjugado polimérico a un organismo. Existen en la técnica múltiples técnicas de administrar un compuesto, incluyendo administración oral, por inyección, en aerosol, parenteral, y tópica. Pueden obtenerse también composiciones farmacéuticas haciendo reaccionar compuestos con ácidos inorgánicos u orgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico.

15 El término “portador” se refiere a un compuesto químico que facilita la incorporación de un compuesto a las células o tejidos. Por ejemplo sulfóxido de dimetilo (DMSO) es un portador utilizado normalmente puesto que facilita la absorción de muchos compuestos orgánicos al interior de las células o tejidos de un organismo.

20 El término “diluyente” se refiere a compuestos químicos diluidos en agua que disolverán el compuesto de interés (por ejemplo, un conjugado polimérico descrito en el presente documento) así como estabilizarán la forma biológicamente activa del compuesto. Las sales disueltas en disoluciones tamponadas se utilizan como diluyentes en la técnica. Una disolución tamponada usada normalmente es solución salina tamponada con fosfato porque imita las condiciones salinas de la sangre humana. Puesto que las sales del tampón pueden controlar el pH de una disolución a bajas concentraciones, un diluyente tamponado raramente modifica la actividad biológica de un compuesto. El término “fisiológicamente aceptable” se refiere a un portador o diluyente que no anula la actividad biológica y propiedades del compuesto.

25 El término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sal de un compuesto que no causa irritación significativa a un organismo al que se le administra y no anula la actividad biológica y propiedades del compuesto. En algunas realizaciones, la sal es una sal de adición de ácido del compuesto. Pueden obtenerse sales farmacéuticas haciendo reaccionar un compuesto con ácidos inorgánicos tales como ácido hidrohálico (por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido bromhídrico), ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico. Pueden obtenerse también sales farmacéuticas haciendo reaccionar un compuesto con un ácido orgánico tal como ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos o aromáticos, por ejemplo ácido acético, succínico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, nicotínico, metanosulfónico, etanosulfónico, p-toluenosulfónico, salicílico o naftalenosulfónico. Pueden obtenerse también sales farmacéuticas haciendo reaccionar un compuesto con una base para formar una sal tal como una sal de amonio, una sal de metal alcalino, tal como una sal de sodio o potasio, una sal de metal alcalinotérreo, tal como una sal de calcio o magnesio, una sal de bases orgánicas tales como dicitclohexilamina, N-metil-D-glucamina, tris(hidroxiometil)metilamina, alquilamina C₁-C₇, ciclohexilamina, trietanolamina, etilendiamina, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina.

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

45 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede incluir uno o más agentes tensioactivos, portadores, diluyentes, excipientes, agentes suavizantes, agentes de suspensión, sustancias formadoras de película, y adyuvantes de recubrimiento fisiológicamente aceptables, o una combinación de los mismos; y un compuesto (por ejemplo, conjugados poliméricos descritos en el presente documento) dado a conocer en el presente documento. Portadores o diluyentes aceptables para uso terapéutico se conocen bien en la técnica farmacéutica, y se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA (1990). Pueden proporcionarse conservantes, estabilizadores, colorantes, edulcorantes, fragancias, agentes saborizantes en la composición farmacéutica. Por ejemplo, pueden añadirse benzoato de sodio, ácido ascórbico y ésteres del ácido p-hidroxibenzoico como conservantes. Además, pueden usarse antioxidantes y agentes de suspensión. En diversas realizaciones, pueden usarse alcoholes, ésteres, alcoholes alifáticos sulfatados como agentes tensioactivos; pueden usarse sacarosa, glucosa, lactosa, almidón, celulosa cristalizada, manitol, silicato ligeramente anhidro, aluminato de magnesio, aluminato metasilicato de magnesio, silicato de aluminio sintético, carbonato de calcio, carbonato ácido de sodio, hidrogeno fosfato de calcio, carboximetilcelulosa de calcio como excipientes; pueden usarse estearato de magnesio, talco, aceite hidrogenado como agentes suavizantes; pueden usarse aceite de coco, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de cacahuete, soja como agentes de suspensión o lubricantes; pueden usarse acetato ftalato de celulosa como un derivado de un carbohidrato tal como celulosa o azúcar, o puede usarse copolímero metilacetato-metacrilato como un derivado de polivinilo como agentes de suspensión; y pueden usarse plastificantes tales como ftalatos de éster como agentes de suspensión.

65 Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden administrarse a un paciente humano *per se*, o en composiciones farmacéuticas en las que se mezclan con otros principios activos, como en la terapia de combinación, o portadores, diluyentes, excipientes o combinaciones de los mismos. Una formulación apropiada depende de la vía de administración elegida. Los expertos en la técnica conocen las técnicas para la formulación y administración de los compuestos descritos en el presente documento.

Las composiciones farmacéuticas dadas a conocer en el presente documento pueden fabricarse de una manera en si conocida, por ejemplo, por medio de procedimientos convencionales de mezclado, disolución, granulado, elaboración de gragea, levigación, emulsificación, encapsulamiento, atrapamiento o formación de comprimidos. Adicionalmente, los principios activos están contenidos en una cantidad eficaz para lograr su fin previsto. Muchos de los compuestos usados en las combinaciones farmacéuticas dadas a conocer en el presente documento pueden proporcionarse como sales con contraiones farmacéuticamente compatibles.

Existen múltiples técnicas de administrar un compuesto en la técnica que incluyen administración oral, rectal, tópica, en aerosol, por inyección y parenteral, incluyendo inyecciones intramusculares, subcutáneas, intravenosas, intramedulares, inyecciones intratecales, intraventriculares directas, intraperitoneales, intranasales e intraoculares.

En diversas realizaciones, las composiciones farmacéuticas y conjugados poliméricos dados a conocer en el presente documento pueden estar en forma de un líquido inyectable.

Pueden prepararse productos inyectables en formas convencionales, como disoluciones líquidas o suspensiones, formas sólidas adecuadas para disolución o suspensión en líquido antes de inyección, o como emulsiones. Excipientes adecuados son, por ejemplo, agua, disolución salina, dextrosa, manitol, lactosa, lecitina, albúmina, glutamato de sodio, clorhidrato de cisteína. Además, si se desea, las composiciones farmacéuticas inyectables pueden contener cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas, tales como agentes humectantes, agentes tamponantes de pH. Los tampones fisiológicamente compatibles incluyen solución de Hanks, solución de Ringer, o tampón salino fisiológico. Si se desea, pueden utilizarse preparaciones potenciadoras de la absorción (por ejemplo, liposomas).

Para administración transmucosa, pueden usarse en la formulación agentes penetrantes apropiados para la barrera que va a permearse.

Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral, por ejemplo, mediante inyección en bolo o perfusión continua, incluyen disoluciones acuosas de los compuestos activos (por ejemplo, un polímero dado a conocer en el presente documento) en forma soluble en agua. Adicionalmente, las suspensiones de los compuestos activos pueden prepararse como suspensiones para inyección oleosas apropiadas. Vehículos o disolventes lipófilos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo, u otros aceites orgánicos tales como aceites de soja, pomelo o almendra, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones para inyección acuosas pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tal como carboximetilcelulosa sodio, sorbitol, o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizadores o agentes adecuados que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de disoluciones altamente concentradas. Las formulaciones para inyección pueden estar presentes en formas de dosificación unitarias, por ejemplo, en ampollas o en recipientes de dosis múltiples, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar tales formas como suspensiones, disoluciones o emulsiones en vehículos acuosos u oleosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, de estabilización y/o de dispersión. Alternativamente, el principio activo puede estar en forma de polvo para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua libre de pirógenos estéril, antes de su uso.

El compuesto puede administrarse también de manera local en vez de sistémica, por ejemplo, por medio de inyección del compuesto directamente en el área infectada, a menudo en una formulación de liberación sostenida o depósito. Además, el compuesto puede administrarse en un sistema de administración de fármacos diana, por ejemplo, en un liposoma recubierto con un anticuerpo específico de tejido. Los liposomas se dirigirán al órgano y serán absorbidos por el órgano de manera selectiva.

Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse, si se desea, en un envase o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas de dosificación unitaria que contiene el principio activo. El envase puede comprender por ejemplo láminas de metal o plástico, tal como un envase alveolado. El envase o dispositivo dispensador puede ir acompañado por instrucciones para la administración. El envase o dispensador puede ir acompañado también por una nota asociada con el recipiente en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso, o venta de productos farmacéuticos, nota que refleja la aprobación por parte de la agencia de la forma del fármaco para su administración a seres humanos o animales. Tal nota, por ejemplo, puede ser la etiqueta aprobada por la administración de fármacos y alimentos estadounidense para los fármacos recetados, o el prospecto aprobado. Las composiciones que pueden incluir un compuesto descrito en el presente documento formulado en un portador farmacéutico compatible, pueden prepararse también, colocarse en un recipiente aprobado, y etiquetarse para el tratamiento de un estado indicado.

Métodos de Administración

Algunas realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un método para el tratamiento o la mejora de una enfermedad o un estado que puede incluir administrar una cantidad eficaz de uno o más de los conjugados poliméricos descritos en el presente documento (por ejemplo, un conjugado polimérico que puede incluir una unidad

recurrente de la fórmula (I) y una unidad recurrente de la fórmula (II) o una o más de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento a un sujeto que lo necesita. Otras realizaciones descritas en el presente documento se refieren al uso de un conjugado polimérico descrito en el presente documento para administrar un fármaco antineoplásico a un tejido seleccionado. En algunas realizaciones, los conjugados poliméricos que pueden incluir una unidad recurrente de la fórmula (I) y una unidad recurrente de la fórmula (II) pueden usarse para tratar o mejorar una enfermedad o un estado, tal como cáncer. En otras realizaciones, un conjugado polimérico descrito en el presente documento puede usarse para formar un medicamento que puede usarse para tratar o mejorar una enfermedad o un estado, por ejemplo, cáncer. En todavía otras realizaciones, un conjugado polimérico descrito en el presente documento puede usarse para tratar o mejorar una enfermedad o un estado, incluyendo cáncer. En algunas realizaciones, la enfermedad o el estado puede ser un cáncer tal como cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de ovarios, cáncer de próstata, y melanoma. En algunas realizaciones, la enfermedad o el estado puede ser un tumor seleccionado del grupo que consiste en tumor de pulmón, tumor de mama, tumor de colon, tumor de ovarios, tumor de próstata, y tumor de melanoma. En algunas realizaciones, un conjugado polimérico descrito en el presente documento puede administrarse por vía intravenosa.

Tal como se usa en el presente documento, un "sujeto" se refiere a un animal que es el objeto del tratamiento, observación o experimento. "Animal" incluye vertebrados de sangre fría y caliente e invertebrados tales como peces, mariscos, reptiles y, en particular, mamíferos. "Mamífero" incluye ratones, ratas, conejos, cobayas, perros, gatos, ovejas, cabras, vacas, caballos, primates, tales como monos, chimpancés, y simios, y, en particular, humanos.

Tal como se usa en el presente documento, los términos "tratar", "tratamiento", "terapéutico" o "terapia" no significan necesariamente la cura o abolición total de la enfermedad o el estado. Puede considerarse tratamiento y/o terapia cualquier alivio de cualquier signo o síntoma no deseado de una enfermedad o un estado, en cualquier grado. Además, el tratamiento puede incluir actos que pueden empeorar el aspecto o la sensación global de bienestar del paciente.

El término "cantidad eficaz" se usa para indicar una cantidad de un compuesto activo, o agente farmacéutico, que provoca la respuesta biológica o médica indicada. Por ejemplo, una cantidad eficaz de un compuesto puede ser la cantidad necesaria para evitar, aliviar o mejorar síntomas de enfermedad o prolongar la supervivencia del sujeto que está tratándose. Esta respuesta puede producirse en un tejido, sistema, animal o humano e incluye alivio de los signos o síntomas de la enfermedad que está tratándose. La determinación de una cantidad eficaz se encuentra sobradamente dentro de las capacidades de los expertos en la técnica, en vista de la divulgación proporcionada en el presente documento. La cantidad eficaz de los compuestos dados a conocer en el presente documento requerida como una dosis dependerá de la vía de administración, el tipo de animal, incluyendo humano, que está tratándose, y las características físicas del animal específico en consideración. La dosis puede adaptarse para lograr un efecto deseado, pero dependerá de tales factores como peso, dieta, medicación simultánea y otros factores que los expertos en la técnica médica reconocerán.

Como resultará evidente para un experto en la técnica, la dosificación útil *in vivo* que va a administrarse y el modo de administración particular variarán dependiendo de la edad, peso, la gravedad de la afección, y las especies de mamífero tratadas, los compuestos particulares empleados, y el uso específico para el que se emplean estos compuestos. La determinación de niveles de dosificación eficaces, que son los niveles de dosificación necesarios para lograr el resultado deseado, puede lograrla un experto en la técnica usando métodos de rutina, por ejemplo, ensayos clínicos en humanos y estudios *in vitro*.

La dosificación puede oscilar ampliamente, dependiendo de los efectos deseados y la indicación terapéutica. Alternativamente las dosificaciones pueden basarse y calcularse según el área de superficie corporal del paciente, tal como entienden los expertos en la técnica. Aunque la dosificación exacta se determinará para cada fármaco, en la mayoría de los casos, pueden hacerse algunas generalizaciones con respecto a la dosificación. El régimen de dosificación diario para un paciente humano adulto puede ser, por ejemplo, una dosis oral de entre 0,01 mg y 3000 mg de cada principio activo, preferiblemente entre 1 mg y 700 mg, por ejemplo de 5 a 200 mg. La dosificación puede ser única o una serie de dos o más dadas en el curso de uno o más días, tal como necesite el sujeto. En algunas realizaciones, los compuestos se administrarán durante un periodo de terapia continua, por ejemplo durante una semana o más, o durante meses o años.

En los casos en los que las dosificaciones de los compuestos en humanos se han establecido para al menos algún estado, pueden usarse esas mismas dosificaciones, o dosificaciones que están entre aproximadamente el 0,1 % y el 500 %, más preferiblemente entre aproximadamente el 25 % y el 250 % de la dosificación en humanos establecida. Cuando no se estable dosificación en humanos, como será el caso de composiciones farmacéuticas recién descubiertas, una dosificación en humanos adecuada puede deducirse de los valores ED₅₀ o ID₅₀, u otros valores apropiados derivados de estudios *in vitro* o *in vivo*, tal como califican estudios de toxicidad y estudios de eficacia en animales.

En casos de administración de una sal farmacéuticamente aceptable, pueden calcularse las dosificaciones como base libre. Como entenderán los expertos en la técnica, en determinadas situaciones puede ser necesario administrar los compuestos dados a conocer en el presente documento en cantidades que exceden, o incluso

exceden mucho, el intervalo de dosificación preferido indicado anteriormente con el fin de tratar de manera eficaz y agresiva enfermedades o infecciones particularmente agresivas.

La cantidad y el intervalo de dosificación pueden ajustarse individualmente para proporcionar niveles en plasma del resto activo que son suficientes para mantener los efectos de modulación, o concentración eficaz mínima (MEC). La MEC variará para cada compuesto pero puede estimarse a partir de datos *in vitro*. Las dosificaciones necesarias para lograr la MEC dependerán de las características individuales y vía de administración. Sin embargo, pueden usarse ensayos o bioensayos HPLC para determinar concentraciones en plasma. Los intervalos de dosificación pueden determinarse también usando el valor de MEC. Las composiciones deben administrarse usando un régimen que mantenga los niveles en plasma por encima de la MEC durante el 10-90 % del tiempo, preferiblemente entre el 30-90 % y lo más preferiblemente entre el 50-90 %. En casos de administración local o absorción selectiva, la concentración local eficaz del fármaco puede no estar relacionada con la concentración en plasma.

Cabe destacar que el médico responsable sabría cómo y cuándo terminar, interrumpir, o ajustar la administración debido a toxicidad o disfunciones orgánicas. En cambio, el médico responsable sabría también ajustar el tratamiento a niveles más altos si la respuesta clínica no fuera adecuada (excluyendo la toxicidad). La magnitud de una dosis administrada en el manejo del trastorno de interés variará con la gravedad del estado que va a tratarse y con la vía de administración. La gravedad del estado puede evaluarse, por ejemplo, en parte, mediante métodos de evaluación de pronóstico convencionales. Además, la dosis y quizás la frecuencia de dosis, variarán también según la edad, peso corporal, y respuesta del paciente individual. Puede usarse un programa comparable al comentado anteriormente en medicina veterinaria.

Los compuestos dados a conocer en el presente documento pueden evaluarse para determinar la eficacia y toxicidad usando métodos conocidos. Por ejemplo, puede establecerse la toxicología de un compuesto particular, o de un subconjunto de los compuestos, que comparten determinados restos químicos, determinando la toxicidad *in vitro* con respecto a una línea celular, tal como una línea celular de mamífero, y preferiblemente de un ser humano. Los resultados de tales estudios son a menudo predictivos de la toxicidad en animales, tales como mamíferos, o más específicamente, humanos. Alternativamente, la toxicidad de compuestos particulares en un modelo animal, tal como ratones, ratas, conejos, o monos, puede determinarse usando métodos conocidos. La eficacia de un compuesto particular puede establecerse usando varios métodos reconocidos, tales como métodos *in vitro*, modelos animales, o ensayos clínicos humanos. Al seleccionar un modelo para determinar la eficacia, el experto en la técnica puede guiarse por el estado de la técnica para elegir un modelo, dosis, vía de administración y/o régimen apropiados.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se proporcionan con el fin de describir adicionalmente las realizaciones descritas en el presente documento.

Materiales:

Se adquirieron de Sigma-Aldrich Chemical Company sales de poli-L-glutamato de sodio con diferentes pesos moleculares (pesos moleculares promedio de 41.400 (PGA(97k)), 17.600 (PGA(44k)), 16.000 (PGA(32k)), y 10.900 (PGA(21k)) Dalton basado en dispersión de luz multiángulo (MALS)); 1,3-diciclohexil-carbodiimida (DCC); clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC); hidroxibenzotriazol (HOBt); piridina; 4-dimetilaminopiridina (DMAP); N,N'-dimetilformamida (DMF); acetato de gadolinio; cloroformo; y bicarbonato de sodio. Se convirtió poli-L-glutamato en ácido poli-L-glutámico usando disolución de ácido clorhídrico 2 N. Se adquirió ácido trifluoroacético (TFA) de Bioscience. Se adquirieron de Novabiochem (La Jolla, CA) clorhidrato del éster β -t-butil- α -t-butilico del ácido L-aspártico (HAsp(OtBu)-OtBu·HCl), clorhidrato del éster di-tbutílico del ácido L-glutámico (H-Glu(OtBu)-OtBu·HCl), éster α -bencílico del ácido N- α -CBZ-L-glutámico (Z-Glu-OBzl). Se adquirió paclitaxel de PoliMed (Houston, Texas).

Se obtuvo ^1H RMN de Joel (400 MHz), y se midieron los tamaños de partículas mediante ZetalPals (Brookhaven Instruments Corporation). Se llevó a cabo la química de microondas en Biotage. Se determinaron los pesos moleculares de polímeros mediante cromatografía de exclusión molecular (SEC) combinada con un detector de dispersión de luz multiángulo (MALS) (Wyatt Corporación):

Condiciones de análisis de SEC-MALS:

- Sistema HPLC: Agilent 1200
- Columna: Shodex SB 806M HQ (el límite de exclusión para pululano es 20.000.000, tamaño de partícula: 13 micrómetros, tamaño (mm) DI X Longitud; 8,0 x300)
- Fase móvil: 1xDPBS o LiBr al 1 % en DPBS (pH 7,0)

- Velocidad de flujo: 1 ml/min
- Detector de MALS: DAWN HELEOS de Wyatt
- 5 ▪ Detector de DRI: Optilab rEX de Wyatt
- Viscosímetro en línea: ViscoStar de Wyatt
- Software: ASTRA 5.1.9 de Wyatt
- 10 ▪ Concentración de muestra : 1-2 mg/ml
- Volumen de inyección: 100 μ l

15 Valor dn/dc de polímero: se usó 0,185 en la medición.

Se usó BSA como control antes de analizar las muestras reales.

20 Usando el sistema y condiciones descritos anteriormente (a continuación en el presente documento, denominado el sistema Heleos con detector de MALS), se encontró experimentalmente que el peso molecular promedio de los polímeros de partida (pesos moleculares promedio de las sales de poli-L-glutamato de sodio de 41.400, 17.600, 16.000, y 10.900 Dalton informado por Sigma-Aldrich usando su sistema con MALS) era 49.000, 19.800, 19.450, y 9.400 Dalton, respectivamente.

25 Se estimó el contenido de paclitaxel en los conjugados de polímero-paclitaxel mediante espectrometría UV/vis (Lambda Bio 40, PerkinElmer) basado en una curva patrón generada con concentraciones conocidas de paclitaxel en metanol ($\lambda = 228$ nm).

EJEMPLO 1
SÍNTESIS DE CONJUGADOS POLIMÉRICOS

30 Se sintetizó un ejemplo de un conjugado polimérico que incorpora ligador A y paclitaxel usando las siguientes etapas generales, no limitativas:

- 35 i) N-Alquilación
- ii) Protección con TBDPS.
- iii) Desprotección del grupo t-Bu
- 40 iv) Síntesis de TBDPS-PEG-piperizina-acético-PTX
- v) Desprotección de TBDPS
- 45 vi) Síntesis de cPGGA-PEG-piperazina-glico-PTX.

Estas etapas se ilustran en la figura 3, y se describen en más detalle a continuación.

i) N-alkilación - Síntesis de 2-(4-(2-(2-hidroxietoxi)etil)piperazin-1-il)acetato de terc-butilo

50 Se añadió 1-[2-(2-hidroxietoxil)etil]piperizina (12,36 g, 71,8 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (60 ml) a éster terc-butílico del ácido bromoacético (14,00 g, 71,8 mmol) en THF (10 ml). Se añadió entonces trietanolamina (TEA) (22 ml, 143,5 mmol). Se añadió DMF (30 ml) a la mezcla para disolver cualquier sólido. Se agitó la mezcla de reacción a 50 °C durante aproximadamente 16 horas (durante la noche). Se añadieron NH₄Cl (20 g, 370 mmol) y agua (20 ml) a la mezcla. Se extrajo la fase orgánica con acetato de etilo (EtOAc). Se combinaron las fases orgánicas, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol al 5-10 % (MeOH) en acetato de etilo) para dar el producto diana como un aceite (16 g, rendimiento del 77 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) (ppm) 3,70-3,55 (m, 7H), 3,09 (s, 2H), 2,52-2,80 (m, 10H), 1,44 (s, 9H).

60 ii). Protección con TBDPS - Síntesis de 2-(4-(2-(2-((terc-butildifenilsilil)oxi)etoxi)etil)piperazin-1-il)acetato de terc-butilo

65 Se trató una disolución de 2-(4-(2-(2-hidroxietoxi)etil)piperazin-1-il)acetato de terc-butilo (16 g, 56 mmol) e imidazol (5,7 g, 83 mmol) en DMF (40 ml) con difenilsililcloruro de t-butilo (TBDPSC1) (23 g, 83 mmol) en DMF (10 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas. Se añadió agua (100 ml) a la mezcla. Se extrajo la mezcla con EtOAc (3 x 100 ml). Las fase orgánicas combinadas se concentraron y se purificaron

mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 50 % en hexano) para dar el producto diana como un aceite (24 g, rendimiento del 81 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) (ppm) 7,58-7,68 (m, 4H), 7,36-7,48 (m, 6H), 3,78 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,55-3,65 (m, 4H), 3,55 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,08 (s, 2H), 2,40-2,70 (m, 8H), 1,45 (s, 9H), 1,03(s, 9H).

5 iii). Desprotección del grupo t-Bu - Síntesis de ácido 2-(4-(2-(2-((terc-butildifenilsilil)oxi)etoxi)etil)piperazin-1-il)acético

Se disolvió acetato de 2-(4-(2-(2-((terc-butildifenilsilil)oxi)etoxi)etil)piperazin-1-il)acetato de terc-butilo (2,2 g, 4,18 mmol) en diclorometano (20 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (TFA) (9,4 ml, 126 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 horas. Se evaporaron conjuntamente TFA y diclorometano con tolueno 3 veces mediante la adición de tolueno cada vez. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 0-10 % en diclorometano) para dar un sólido amarillo claro (1,29 g, rendimiento del 65 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) (ppm) 7,61-7,68 (m, 4H), 7,35-7,44 (m, 6H), 3,85-3,77 (m, 4H), 3,35-3,55 (m, 8H), 3,10-3,24 (m, 6H), 1,02 (s, 9H).

15 iv). TBDPS-PEG-piperizina-acético-PTX - Síntesis de diacetato de (2aR,4S,4aS,6R,9S,11S,12S,12aR,12bS)-9-((2R,3S)-3-benzamido-2-(2-(4-(2-(2-((terc-butildifenilsilil)oxi)etoxi)etil)piperazin-1-il)acetoxi)-3-fenilpropanoil)oxi)-12-(benzoiloxi)-4,11-dihidroxi-4a,8,13,13-tetrametil-5-oxo-2a,3,4,4a,5,6,9,10,11,12,12a,12b-dodecahidro-1H-7,11-metanociclodeca[3,4]benzo[1,2-b]oxete-6,12b-diilo

20 A una disolución de ácido 2-(4-(2-(2-((terc-butildifenilsilil)oxi)etoxi)etil)piperazin-1-il)acético (1290 mg, 2,74 mmol) en diclorometano (20 ml) en un matraz de fondo redondo con una barra de agitación a 0 °C se añadieron paclitaxel (1637 mg, 1,92 mmol), clorhidrato de N1-((etilimino)metilen)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (EDC) (789 mg, 4,11 mmol), (4-dimetilamino)piridina (DMAP) (33 mg, 0,274 mmol) y diisopropiletilamina (DIPEA) (2,38 ml, 13,7 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante aproximadamente 2 horas, se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 16 horas a temperatura ambiente en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (el 80-100 % de EtOAc en hexano) para dar un sólido blanco (800 mg, rendimiento del 32 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) (ppm) 8,12-8,17 (m, 2H), 7,72-7,77 (m, 2H), 7,66-7,68 (m, 4H), 7,58-7,62 (m, 1H), 7,45-7,54 (m, 3H), 7,30-7,45(m, 13H), 7,08-7,13 (m, 1H), 6,22-6,32 (m, 2H), 5,98-6,01 (m, 1H), 5,60-5,70 (m, 1H), 5,53-5,55 (m, 1H), 4,96-4,99 (m, 1H), 4,41-4,50 (m, 1H), 4,31 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,19 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,07-4,15 (m, 1H), 3,76-3,82 (m, 4H), 3,52-3,65 (m, 5H), 3,20-3,33 (m, 2H), 2,46-2,57 (m, 14H), 2,22 (s, 3H), 1,93(s, 3H), 1,79-1,90 (m, 2H), 1,67(s, 3H), 1,22(s, 3H), 1,12(s, 3H), 1,03(s, 9H). LCMS, M+1: 1306,8.

35 v). Desprotección de TBDPS - Síntesis de diacetato de (2aR,4S,4aS,6R,9S,11S,12S,12aR,12bS)-9-(((2R,3S)-3-benzamido-2-(2-(4-(2-(2-hidroxietoxi)etil)piperazin-1-il)acetoxi)-3-fenilpropanoil)oxi)-12-(benzoiloxi)-4,11-dihidroxi-4a,8,13,13-tetrametil-5-oxo-2a,3,4,4a,5,6,9,10,11,12,12a,12b-dodecahidro-1H-7,11-metanociclodeca[3,4]benzo[1,2-b]oxete-6,12b-diilo

40 A una disolución de TBDPS-PEG-piperizina-acético-PTX de la etapa (iv) (500 mg, 0,33mmol) en THF (10 ml), se añadió Et₃N-3HF (0,54 ml) a 0 °C. Se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 18 horas. TLC mostró el único producto principal. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 5-10 % en DCM) para dar el producto como un sólido blanco (330 mg, rendimiento del 94 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) (ppm) 8,14 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,58-7,68 (m, 2H), 7,45-7,56 (m, 4H), 7,25-7,40 (m, 6H), 6,20-6,28 (m, 2H), 6,01-6,04 (m, 1H), 5,67 (d, J = 5,7.3 Hz, 1H), 5,58 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 4,95-4,98 (m, 1H), 4,41-4,49 (m, 1H), 4,31 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 3,47-3,63 (m, 9H), 3,35 (d, J = 3,3 Hz, 2H), 2,46-2,60 (m, 5H), 2,46 (s, 3H), 2,31-2,40 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,07-2,15 (m, 2H), 1,93(s, 3H), 1,84-1,95 (m, 2H), 1,69-1,80 (m, 2H), 1,67(s, 3H), 1,21(s, 3H), 1,17(s, 3H). LCMS, M+1: 1068,8.

50 vi). Síntesis de cPGGA-PEG-piperizina-glico-PTX

A un matraz de fondo redondo de 250 ml secado en horno con una barra de agitación magnética enfriada bajo argón se añadieron c-PGGA (1420 mg) y DMF (20 ml). Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió clorhidrato de N1-((etilimino)metilen)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (EDC) (1374 mg, 7,15 mmol), y se agitó la mezcla durante 15 min. Se añadió alcohol desprotegido de TBDPS, el compuesto de la etapa (v) (470 mg, 0,44 mmol) en DMF (30 ml), seguido de la adición de DMAP (202 mg, 1,65 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante aproximadamente 20 horas. Entonces se diluyó la mezcla con agua (150 ml), y se transfirió una suspensión a un tubo. Se ajustó el pH a aproximadamente 2,97 usando HCl 1N. Entonces se sometió la suspensión a diálisis durante 24 horas, durante la que se cambió el agua de diálisis 8 veces. Se ajustó el pH a 7,01 usando una disolución acuosa de NaHCO₃ 1N. Se sometió la mezcla a diálisis, durante la que se cambió el agua de diálisis 8 veces. Entonces se congeló la disolución, y se obtuvo el material seco mediante liofilización. Se disolvió el material liofilizado en agua. Entonces se purificó la disolución usando filtración de flujo tangencial (TFF) en condiciones ácidas seguido de condiciones básicas. Entonces se congeló la disolución y se secó mediante liofilización. El producto se obtuvo como un polvo blanco (1,6 g, rendimiento del 85 %).

65

ESTUDIOS DE LIBERACIÓN

Instrumento, metodología y patrones de CL-EM.

5 Instrumento de CL-EM (Agilent LC 1100, MS G1956B)

Columna (Agilent Eclipse XDB C18, 5 μ m, 150 x 4,6 mm, SN n.º B07016)

10 Disolvente A: Agua mili Q con ácido fórmico al 0,1 %

Disolvente B: acetonitrilo con calidad para CL-EM con ácido fórmico al 0,1 %

Velocidad de flujo: 0,8 ml/min

15 Longitud de onda de detección: 230 nm

Temperatura de columna: 25 °C

Temperatura de la cámara de la muestra: 4 °C

20 Gradiente:

<i>Tiempo ** (min)</i>	<i>% de A</i>	<i>% de B</i>
0	80	20
15	5	95
20	5	95
21	80	20
24	80	20

Modo de detección EM: positivo; intervalo: 70-200

25 Se analizó el patrón de paclitaxel en metanol una vez después de cada conjunto de muestras para asegurar que la idoneidad del sistema era válida, que se definió como % DER \leq 2 %.

30 Se realizó el análisis de la liberación del fármaco de los conjugados de polímero-paclitaxel usando el siguiente método CL-EM. Se disolvió una disolución de los conjugados de polímero-paclitaxel (0,36 mg/ml como equivalente de paclitaxel) en 1 ml de solución PBS-plasma humano al 20 %. Se colocaron los viales de muestra en un incubador a 37 °C con agitación continua. En un intervalo de tiempo predefinido (4, 8, 24, 48, 72 y 96 h), se retiraron dos viales de cada muestra más un control del incubador y se extrajeron con 2 x 2 ml de acetato de etilo (EtOAc) tal como sigue. Se extrajo el EtOAc mediante SpeedVac. Se reconstituyó el residuo con 1 ml de metanol y se filtró a través de un filtro de jeringa de 0,2 mm, y se envió para análisis por CL-EM. Los resultados se muestran en la figura 4.

35 Los resultados en la figura 4 muestran la tasa de liberación de paclitaxel a lo largo del tiempo. La figura 4 ilustra que un conjugado polimérico que incluye una unidad recurrente de la fórmula (I) que incluye ligador A y una unidad recurrente de la fórmula (II) liberan una mayor cantidad de PTX en comparación con el control de poli(L- γ -glutamil-glutamina)-PTX a lo largo de varias horas.

40

EJEMPLO 3
ENSAYO IN VIVO

Establecimiento de xenoinjerto de tumor NCI-H460

45

Se adquirió la línea celular NCI-H460 de ATCC y se mantuvo en RPMI-1640 complementado con suero bovino fetal al 10 %, penicilina 100 U/ml y estreptomycinina 100 μ g/ml. Las células estaban en fase logarítmica de crecimiento cuando se recogieron. Se tripsinizaron ligeramente las células con tripsina-EDTA y se recogieron del cultivo tisular. Se contó el número de células viables y se determinó en un hemocitómetro en presencia de azul de tripano (solo se cuentan las células viables). Se inoculó a cada ratón por vía subcutánea en el lado derecho 0,1 ml de un inóculo de 3×10^6 de células NCI-H460 usando una aguja 25 G y una jeringa (un inóculo por ratón). Se monitorizó el volumen tumoral dos veces a la semana. También se tomaron mediciones de peso corporal. Se calculó el volumen tumoral usando la fórmula: Volumen tumoral = (longitud x (anchura)²)/2.

50

55 Eficacia de los artículos de prueba

Una vez que los tumores establecidos alcanzaron aproximadamente 75 - 125 mm³ (volumen tumoral promedio a 100 mm³), se asignaron los ratones al grupo de control de vehículo y diversos grupos de tratamiento, de modo que los volúmenes tumorales medios en los grupos tratados estaban dentro del 10 % del volumen tumoral medio en el grupo de control de vehículo, y el % de CV de volumen tumoral fue menos del 25 %. En el mismo día, se inyectaron

60

artículos de prueba recién preparados y al grupo de control de vehículo a través de una vena de la cola dosificaciones de 175 y 250 mg (PTX equiv.)/kg, y un volumen de dosificación de 10 ml/kg. Se monitorizó el volumen tumoral dos veces a la semana. También se tomaron mediciones de peso corporal. Se calculó el volumen tumoral usando la fórmula proporcionada anteriormente. El volumen tumoral individual alcanzó 3.000 mm³ o se ulceró el tumor y se sacrificaron los animales basándose en las regulaciones de IACUC.

Medición de peso corporal

Se monitorizaron los pesos corporales y se registraron diariamente durante la primera semana partiendo del primer día de tratamiento y dos veces a la semana después de la primera semana, incluyendo el día de la finalización del estudio.

Preparación de la disolución de dosificación

Se prepararon disoluciones de dosificación recientemente en el día de administración. Se disolvieron los artículos de prueba en PBS (pH 7,4) a una concentración PTX equivalente/ml para cumplir con la dosificación y volumen de dosificación de 10 ml por kilogramo. Se diluyó abraxano (calidad clínica) en disolución salina a una concentración de 8 mg/ml (PTX equivalente).

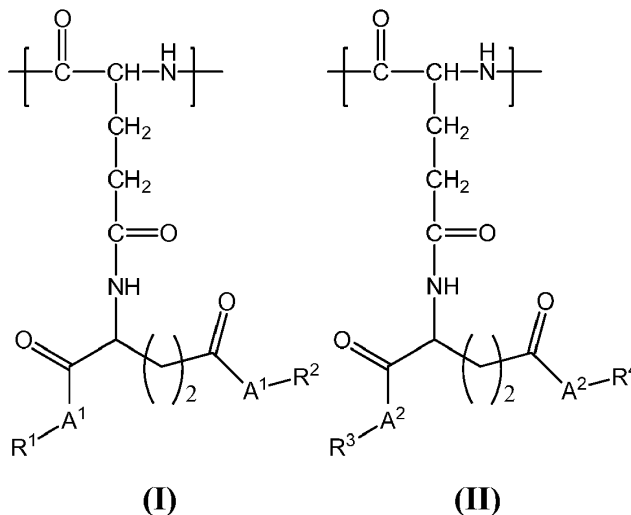
Los resultados se muestran en las figuras 5 y 6. La figura 5 ilustra que los ratones a los que se inyectó un conjugado polimérico que incluye una unidad recurrente de la fórmula (I), una unidad recurrente de la fórmula (II) y un ligador tal como se describe en el presente documento en comparación con el control de vehículo sobrevivían más tiempo. La figura 6 muestra que un conjugado polimérico con un ligador tal como se describe en el presente documento reduce el volumen tumoral en mayor medida que el control de vehículo.

25

REIVINDICACIONES

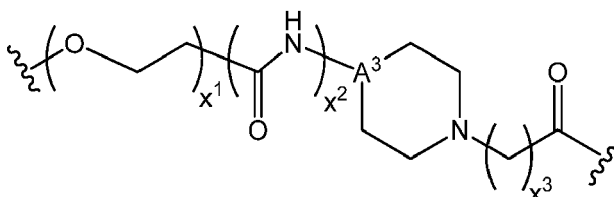
1. Conjugado polimérico que comprende una unidad recurrente de la fórmula (I) y una unidad recurrente de la fórmula (II):

5



en la que: cada A¹ y cada A² son independientemente oxígeno o NR⁵, en la que R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; cada R¹ y cada R² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₁₀, un grupo arilo C₆₋₂₀, amonio, un metal alcalino, y un compuesto que comprende un ligador y un fármaco antineoplásico, siempre que al menos uno de R¹ y R² sea un compuesto que comprende un ligador y un fármaco antineoplásico; en el que el ligador tiene la estructura:

10



15

en la que A³ es N o CH; X¹ es 1, 2, 3, 4, 5 ó 6; X² es 0 ó 1; y X³ es 1, 2 ó 3; y

cada R³ y cada R⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₁₀, un grupo arilo C₆₋₂₀, amonio, y un metal alcalino; y

20

en la que el metal alcalino se selecciona independientemente de manera opcional del grupo que consiste en litio, cesio, sodio, y potasio

2. Conjugado polimérico según la reivindicación 1,

25

en el que X¹ es 2, X² es 0, A³ es N, y X³ es 1; o

en el que X¹ es 2, X² es 0, A³ es N, y X³ es 2; o

30

en el que X¹ es 4, X² es 1, A³ es CH, y X³ es 1.

3. Conjugado polimérico según la reivindicación 1 ó 2, en el que el fármaco antineoplásico se selecciona del grupo que consiste en un taxano, una camptoteca y una antraciclina.

35

4. Conjugado polimérico según la reivindicación 1 ó 2, en el que el fármaco antineoplásico se selecciona del grupo que consiste en paclitaxel, docetaxel, camptotecina y doxorubicina.

5. Conjugado polimérico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el conjugado polimérico comprende una cantidad del fármaco antineoplásico en el intervalo de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 40 % (peso/peso) basado en la razón en masa del fármaco antineoplásico con respecto al conjugado polimérico.

40

6. Conjugado polimérico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el otro de R¹ y R² es un metal alcalino, cada R³ y cada R⁴ son un metal alcalino; o en el que el otro de R¹ y R² es hidrógeno, y cada R³ y cada R⁴ son hidrógeno.
- 5 7. Conjugado polimérico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que cada A¹ y cada A² son oxígeno.
8. Conjugado polimérico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el conjugado polimérico comprende aproximadamente del 1 % en moles a aproximadamente el 60 % en moles de la unidad recurrente de la fórmula (I) y/o comprende aproximadamente del 1 % en moles a aproximadamente el 70 % en moles de la unidad recurrente de la fórmula (II) basado en los moles totales de las unidades recurrentes de las fórmulas (I) y (II).
- 10 9. Conjugado polimérico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el peso molecular promedio en peso del conjugado polimérico está en el intervalo de aproximadamente 40 kDa a aproximadamente 150 kDa.
- 15 10. Conjugado polimérico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el número de unidades recurrentes de la fórmula (I) y/o fórmula (II) está en el intervalo de desde aproximadamente 50 hasta aproximadamente 2.000.
- 20 11. Conjugado polimérico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el conjugado polimérico libera al menos aproximadamente el 5 % más del fármaco antineoplásico en comparación con un conjugado poli(L-γ-glutamil-glutamina)-(fármaco antineoplásico) comparable que comprende sustancialmente la misma cantidad del fármaco antineoplásico.
- 25 12. Composición farmacéutica que comprende uno o más conjugados poliméricos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, y al menos uno seleccionado de un excipiente, un portador y un diluyente farmacéuticamente aceptables.
- 30 13. Conjugado polimérico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o composición farmacéutica según la reivindicación 12 para su uso en el tratamiento o mejora de una enfermedad o un estado, o para su uso en el diagnóstico de una enfermedad o un estado.
- 35 14. Conjugado polimérico o composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 13, en el que la enfermedad o el estado se selecciona del grupo que consiste en tumor de pulmón, tumor de mama, tumor de colon, tumor de ovarios, tumor de próstata, tumor de melanoma, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de ovarios, cáncer de próstata y melanoma.
- 40 15. Conjugado polimérico o composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 13, que se usa en forma de un líquido inyectable.

FIGURA 1

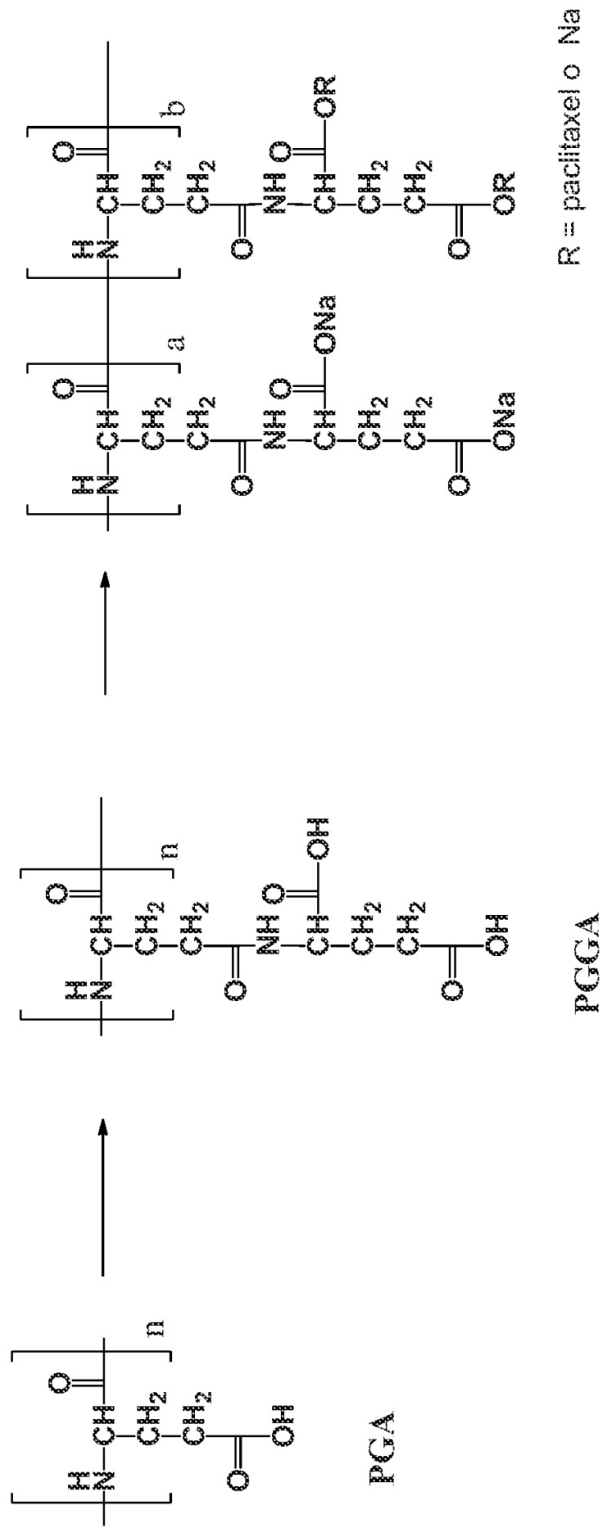


FIGURA 2

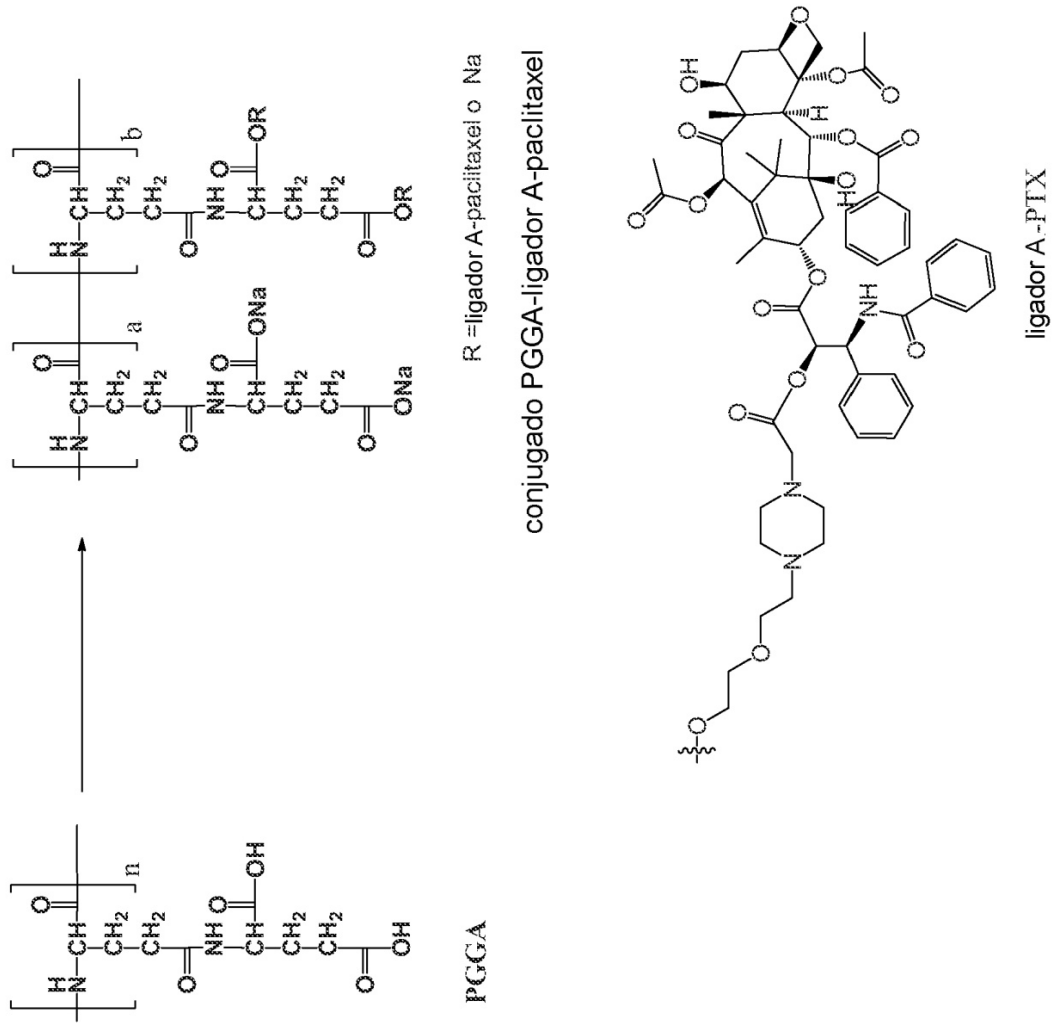


FIGURA 3

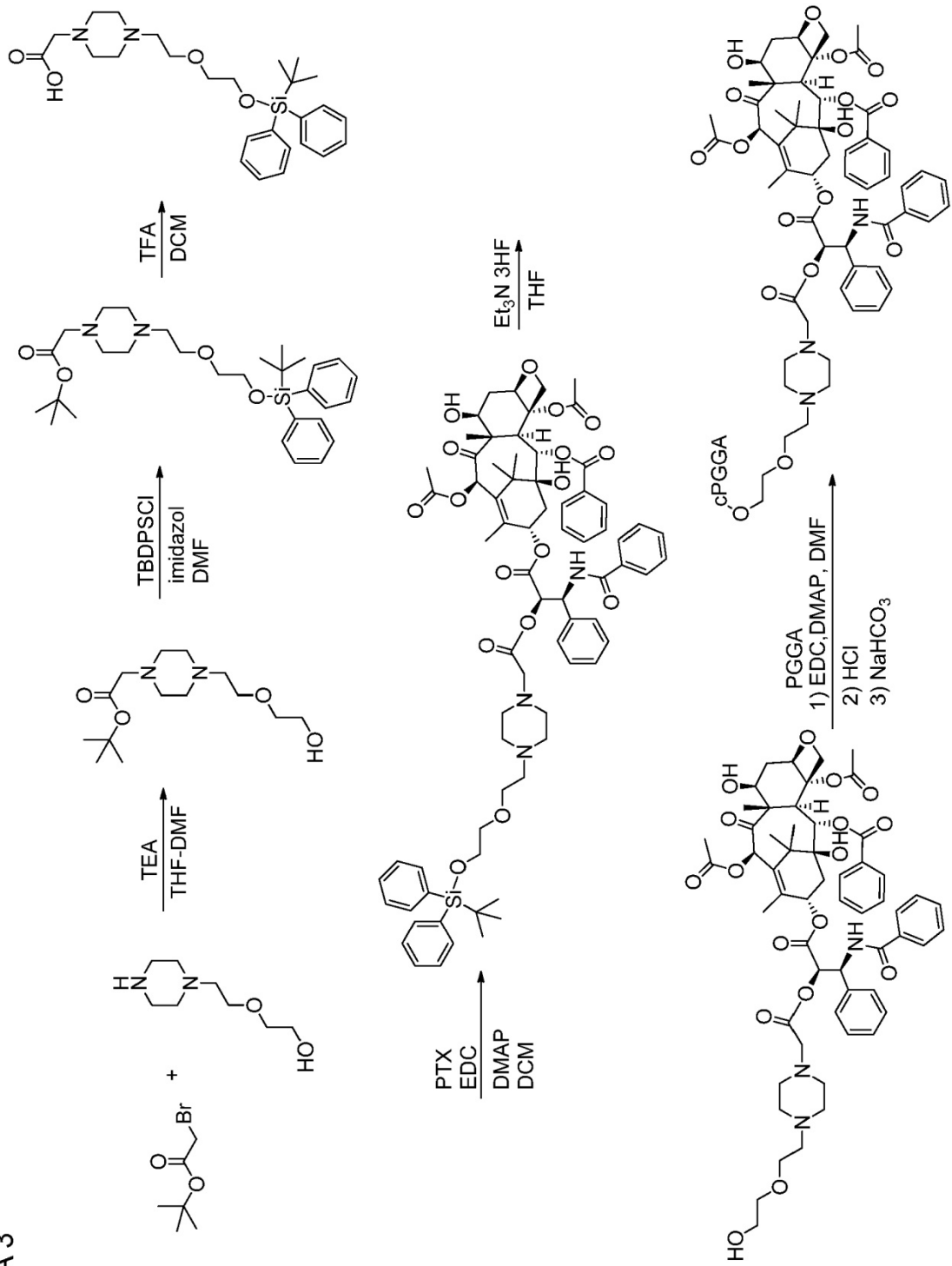


FIGURA 4

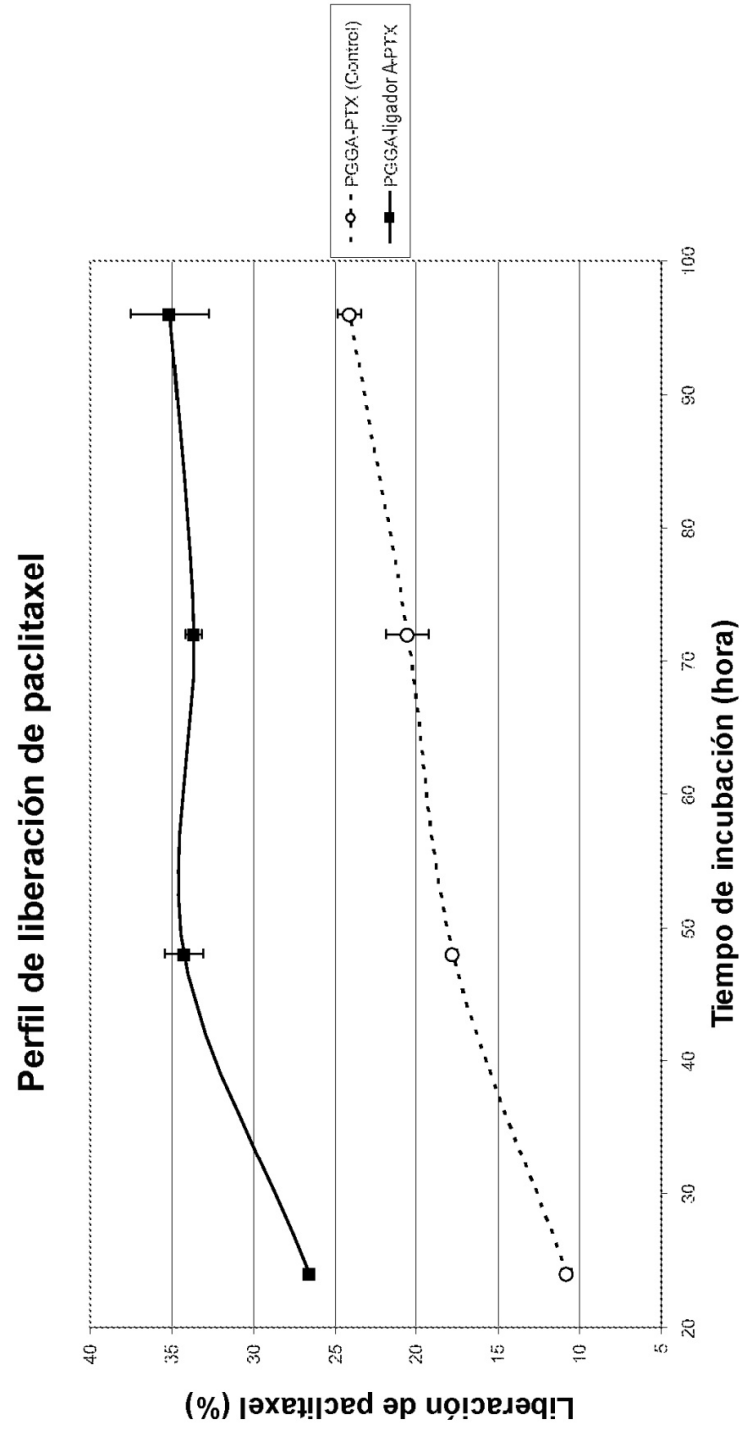


FIGURA 5

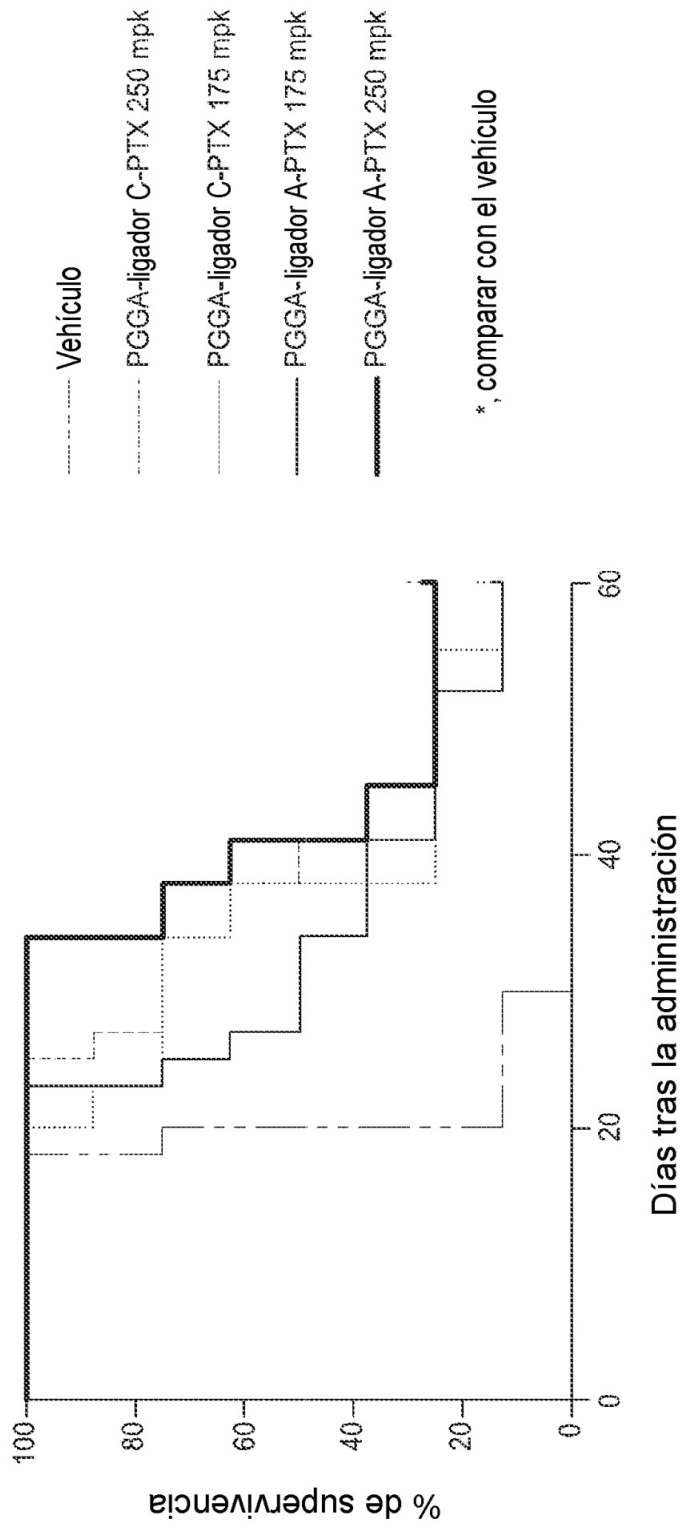


FIGURA 6

