

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 657 214**

51 Int. Cl.:

A61K 47/10 (2007.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/14 (2007.01)
A61K 47/34 (2007.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 9/127 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)
A61K 31/7088 (2006.01)
A61K 31/337 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.09.2008 PCT/US2008/076295**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **04.02.2010 WO10014117**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.09.2008 E 08822306 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.11.2017 EP 2323693**

54 Título: **Vehículos de fármacos**

30 Prioridad:

30.07.2008 US 84939 P
30.07.2008 US 84947 P
30.07.2008 US 84955 P
30.07.2008 US 84964 P
30.07.2008 US 84968 P
30.07.2008 US 84977 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.03.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

NIITSU, YOSHIRO;
YU, LEI;
ZHAO, GANG;
VAN, SANG y
CHEN, FU

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 657 214 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

Vehículos de fármacos

5 INFORMACIÓN SOBRE LA SOLICITUD RELACIONADA

Antecedentes**Campo**

10

En el presente documento se describen composiciones y métodos relacionados con los campos de la química orgánica, la química farmacéutica, la bioquímica, la biología molecular y la medicina. En particular, las realizaciones divulgadas en el presente documento se refieren a composiciones y composiciones para su uso en métodos para suministrar un agente activo a una célula y a composiciones para su uso en el tratamiento y alivio de enfermedades y trastornos caracterizados por fibrosis.

15

Descripción de la técnica relacionada

20

La fibrosis, o el desarrollo de exceso de tejido conectivo fibroso dentro del cuerpo, se ha asociado con una serie de enfermedades y trastornos, tal como fibrosis hepática, fibrosis pancreática, cicatrización de las cuerdas vocales y numerosas formas de cáncer.

25

Se han adoptado varios enfoques en un intento de inhibir la fibrosis en un órgano o tejido. Un enfoque puede ser inhibir la activación de una o más células estrelladas, en el que la activación de tales células se caracteriza por una producción incrementada de matriz extracelular (CME). Otros enfoques pueden estar relacionados con la inhibición de la producción de colágeno, tal como la estimulación de la degradación del colágeno o el control del metabolismo del colágeno. Sin embargo, puede ser difícil apuntar a un órgano o tejido particular que lo necesite.

30

Sumario

35

La invención proporciona una composición terapéutica que comprende un vehículo seleccionado del grupo que consiste en un vehículo polimérico no catiónico, un vehículo liposómico, un vehículo dendrítico, un vehículo de nanomaterial, un vehículo bioestructural y un vehículo micelar, un agente dirigido asociado operativamente con el vehículo, en el que el agente dirigido incluye un retinoide y un agente terapéutico asociado operativamente con el vehículo, en el que el agente terapéutico exhibe una actividad terapéutica tras la administración a un órgano o tejido objetivo, y en el que la actividad terapéutica se selecciona de entre inhibir la fibrosis dentro del órgano o tejido diana e inhibir el crecimiento de una célula cancerosa dentro del órgano o tejido diana.

40

Algunas realizaciones se refieren a una composición terapéutica como se describe en el presente documento, y que incluye además al menos una seleccionada de entre un excipiente y diluyente farmacéuticamente aceptable.

45

Algunas realizaciones proporcionan una composición terapéutica para su uso en un método para tratar una afección caracterizada, al menos en parte, por fibrosis anormal, que puede incluir administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición terapéutica descrita en el presente documento a un sujeto que lo necesite.

50

Otras realizaciones proporcionan una composición terapéutica descrita en el presente documento para su uso en el tratamiento de una afección caracterizada, al menos en parte, por fibrosis anormal.

Aún otras realizaciones proporcionan una composición terapéutica descrita en el presente documento para tratar una afección caracterizada, al menos en parte, por fibrosis anormal.

Estas y otras realizaciones se describen más detalladamente más adelante.

55

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 ilustra un esquema de reacción para la preparación de un vehículo polimérico no catiónico que incluye ácido poli-L-glutámico y un retinol.

La Figura 2 ilustra un esquema de reacción para la preparación de un vehículo polimérico no catiónico que incluye poli-(γ -L-glutamylglutamina) y un retinol.

60

La Figura 3 ilustra un esquema de reacción para la preparación de una composición terapéutica que incluye ácido poli-L-glutámico, un retinol y paclitaxel.

La Figura 4 ilustra un esquema de reacción para la preparación de una composición terapéutica que incluye poli-(γ -L-glutamylglutamina), un retinol y paclitaxel.

65

La Figura 5 ilustra un vehículo liposómico de ejemplo.

La Figura 6 ilustra dos vehículos dendríticos de ejemplo, respectivamente, un dendrímero y un dendrón.

La Figura 7 ilustra un vehículo de micelas de ejemplo.

La Figura 8 es un gráfico que ilustra la captación celular de un complejo de rojo Texas-vehículo polimérico no catiónico-retinoide en comparación con un complejo de rojo Texas-vehículo polimérico no catiónico-colesterol.

La Figura 9 es un gráfico que ilustra la captación celular de un complejo de rojo Texas-dextrano-retinoide en comparación con un complejo de rojo Texas-dextrano-ácido oleico.

5

Descripción detallada

A menos que defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos que se utilizan en el presente documento tienen el mismo significado que el normalmente entendido por alguien con una habilidad habitual en la técnica.

10

Tal como se usa en el presente documento, el término "vehículo" puede usarse para hacer referencia a diversos tipos de sustancias, incluyendo un vehículo polimérico no catiónico, un vehículo liposómico, un vehículo dendrítico, un vehículo de nanomaterial, un vehículo bioestructural o un vehículo micelar. Un vehículo puede asociarse operativamente con uno o más agentes, por ejemplo, un agente terapéutico y/o un agente dirigido. En este contexto, "asociado operativamente" se refiere a una interacción electrónica entre el transportista y el agente o agentes. Tal interacción puede tomar la forma de un enlace químico, incluyendo, pero sin limitaciones, un enlace covalente, un enlace covalente polar, un enlace iónico, una asociación electrostática, un enlace covalente coordinado, un enlace aromático, un enlace de hidrógeno, un dipolo o una interacción de van der Waals. Los expertos en la materia entienden que las fortalezas relativas de tales interacciones pueden variar ampliamente.

15

20

Un vehículo es una sustancia que facilita el transporte del uno o más agentes con los que está asociado operativamente desde una parte del cuerpo a una célula o tejido diana y/o a una célula o tejido diana. El vehículo puede estar cargado electrónicamente (por ejemplo, cargado negativamente o cargado positivamente) o electrónicamente neutro. Los expertos en la materia apreciarán que, al determinar si el vehículo es catiónico, aniónico o electrónicamente neutro, no se considera que ningún agente dirigido y/o agente terapéutico que esté operativamente asociado con el vehículo polimérico sea parte del vehículo. En otras palabras, cualquier carga transportada por cualquier agente dirigido y/o agente terapéutico asociado operativamente con el vehículo se ignora al determinar si el vehículo es catiónico, aniónico o electrónicamente neutro.

25

30

La expresión "vehículo polimérico no catiónico", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un polímero aniónico (es decir, cargado negativamente) o electrónicamente neutro, que puede estar operativamente asociado con uno o más agentes.

35

El término "lípidos", tal como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier molécula soluble en grasa (es decir, lipófila). Un lípido puede incluir, pero sin limitaciones, un aceite, cera, esteroles, monoglicéridos, diglicéridos, triglicéridos y fosfolípidos.

40

Un "vehículo liposómico" se refiere a una estructura de bicapa lipídica que contiene lípidos unidos a grupos hidrófilos polares, formando una estructura sustancialmente cerrada en medios acuosos que puede asociarse operativamente con uno o más agentes. En la Figura 5 se muestra un ejemplo de un vehículo liposómico. Un vehículo liposómico puede estar compuesto por una sola bicapa lipídica (es decir, unilamelar) o puede comprender dos o más bicapas lipídicas concéntricas (es decir, multilamelar). Un vehículo liposómico puede tener una forma aproximadamente esférica o elipsoidal.

45

La expresión "vehículo dendrítico" se refiere a un dendrímero, dendrón o derivados de los mismos que pueden asociarse operativamente con uno o más agentes.

50

El término "dendrímero" se refiere a una macromolécula que tiene un núcleo y que tiene múltiples capas de estructuras de ramificación que emanan del núcleo. El término "dendrón" es un tipo de dendrímero que tiene ramas que emanan de un punto focal. Los ejemplos ilustrados de un dendrímero y un dendrón se muestran en la Figura 6. Tanto para un dendrímero como para un dendrón, las ramas se pueden conectar al núcleo directamente o a través de un grupo enlazador. Un dendrímero incluye normalmente múltiples capas o "generaciones", por ejemplo, G1, G2, G3, etc. como se ilustra en la figura 6. A menudo se usa una secuencia de reacción repetida para añadir cada generación al dendrímero.

55

La forma y el tamaño de un vehículo dendrítico pueden variar. En algunos casos, el vehículo dendrítico puede tener una forma aproximadamente esférica o globular. Por otro lado, el vehículo dendrítico puede tener un diámetro en el intervalo de aproximadamente 15 angstroms (Å) a aproximadamente 250 Å, con un intervalo correspondiente de pesos moleculares, por ejemplo, de aproximadamente 500 Daltons a aproximadamente 2 millones de Daltons. Los dendrímeros pueden obtenerse comercialmente de diversas fuentes (por ejemplo, Dendritech, Midland, Michigan) o se sintetizan mediante métodos conocidos por los expertos en la materia.

60

65

La expresión "vehículo de nanomaterial", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un material que tiene una dimensión más larga que está en el intervalo de aproximadamente 100 nm a aproximadamente 1 nm y que puede asociarse operativamente con uno o más agentes. Ejemplos de vehículos de nanomateriales incluyen nanopartículas, nanopolímeros y nanoesferas.

"Nanopartícula" se refiere a una partícula que es aproximadamente de 100 nm a aproximadamente 1 nm en todas las dimensiones. Una nanopartícula puede tener cualquier forma y cualquier morfología. Los ejemplos de nanopartículas incluyen nanopolvos, nanoclúster, nanocristales, nanoesferas, nanofibras y nanotubos.

5 "Nanopolímero" se refiere a un polímero que al polimerizar se ensambla para formar una nanopartícula, tales como, por ejemplo, un nanohilo, nanofibra o nanoesfera.

10 "Nanoesfera" se refiere a un tipo de nanopartícula de forma aproximadamente esférica. En algunos casos, una nanoesfera puede tener un núcleo hueco dentro del cual uno o más agentes pueden estar asociados operativamente.

15 "Fulero" se refiere a un alótropo de moléculas de carbono que incluye, pero sin limitaciones, un fulereno esférico (por ejemplo, C₆₀), un nanotubo de carbono, derivados de fulereno y derivados de nanotubos. Dependiendo del tamaño del fulereno, puede ser una nanopartícula.

"Micropartícula" se refiere a una partícula que tiene un tamaño que está en el intervalo de aproximadamente 100 nm a aproximadamente 1000 nm en todas las dimensiones. Una micropartícula puede tener cualquier forma y cualquier morfología.

20 La expresión "vehículo bioestructural", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un polímero o compuesto en el que la mayoría de las unidades del vehículo bioestructural son aminoácidos y/o sacáridos, y que está operativamente asociado con uno o más agentes. Los ejemplos de vehículos bioestructural incluyen azúcares, proteínas y péptidos, así como derivados semisintéticos de los mismos.

25 El término "azúcar", tal como se usa en el presente documento, se refiere a monosacáridos, oligosacáridos y polisacáridos. Un "polisacárido" es un polímero compuesto por unidades de monosacáridos recurrentes unidas por enlaces glicosídicos. Un "oligosacárido" es un polisacárido compuesto por 2-10 unidades de monosacáridos unidas por enlaces glicosídicos. Un azúcar puede ser natural o sintético. Los ejemplos de azúcares incluyen, aunque sin limitaciones, glucosa (dextrosa), fructosa, galactosa, xilosa, ribosa, sacarosa, celulosa, ciclodextrina y almidón.

30 El término "ciclodextrina" se refiere a un polisacárido cíclico que está compuesto por unidades de glucopiranosas recurrentes unidas por enlaces α -(1,4) glicosídicos. Una ciclodextrina puede ser un oligosacárido. Las ciclodextrinas de ejemplo incluyen α -ciclodextrina, β -ciclodextrina y γ -ciclodextrina. Una ciclodextrina puede estar no sustituida o sustituida.

35 El término "proteína", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto natural o sintético compuesto por 50 o más unidades de aminoácidos unidas por enlaces peptídicos. Una proteína puede ser una cadena de aminoácidos que se pliega en una estructura tridimensional, por ejemplo, estructura terciaria. El término "péptido", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto natural o sintético compuesto por 2-49 unidades de aminoácidos unidas por enlaces peptídicos. Un péptido puede tener una conformación lineal o plegada. Los aminoácidos presentes en una proteína y un péptido pueden ser naturales y/o no naturales.

45 "Albúmina" se refiere a una clase de proteínas solubles en agua que se coagula al calentar. La albúmina se puede encontrar habitualmente en, por ejemplo, el suero sanguíneo, la leche y/o el huevo.

50 La expresión "vehículo micelar" se refiere a un agregado de moléculas anfífilas que pueden estar operativamente asociadas con uno o más agentes. Un vehículo micelar puede tener un núcleo hidrófobo o un núcleo hidrófilo. Un ejemplo de un vehículo micelar se muestra en la Figura 7. El vehículo micelar puede tener diversas formas, incluyendo aproximadamente esférica.

55 La expresión "agente dirigido" se refiere a un compuesto que exhibe selectividad para un órgano o tejido diana en particular. Un agente dirigido es capaz de dirigir una composición, con la que se asocia operativamente, a un órgano o tejido diana en particular. Un agente dirigido puede asociarse operativamente con un vehículo y/o al menos otro compuesto.

60 Un "retinoide" es un miembro de la clase de compuestos que consiste en cuatro unidades isoprenoides unidas de una manera cabeza a cola, véase G. P. Moss, "Biochemical Nomenclature and Related Documents," 2ª Ed. Portland Press, pág. 247-251 (1992). La "vitamina A" es el descriptor genérico de los retinoides que exhiben cualitativamente la actividad biológica del retinol. Tal como se usa en el presente documento, retinoide se refiere a retinoides naturales y sintéticos que incluyen retinoides de primera generación, segunda generación y tercera generación. Los ejemplos de retinoides naturales incluyen, aunque sin limitaciones, (1) 11-cis-retinal, (2) todo-trans retinol, (3) palmitato de retinilo, (4) ácido todo-trans retinoico y (5) ácidos 13-cis-retinoicos. Por otro lado, el término "retinoide" abarca retinoles, retinales y ácidos retinoicos.

65 El término "terapéutico" se refiere al alivio, prevención o inhibición de cualquier signo o síntoma no deseado de una enfermedad o afección, en cualquier medida. Dichos signos indeseados pueden incluir aquellos que empeoran la

sensación general de bienestar o aspecto del sujeto. Este término no necesariamente indica la curación total o la abolición de la enfermedad o afección. Un "agente terapéutico" es un compuesto que, tras la administración a un mamífero en una cantidad terapéuticamente eficaz, proporciona un beneficio terapéutico al mamífero. Un agente terapéutico se puede denominar en el presente documento fármaco. Los expertos en la técnica apreciarán que la expresión "agente terapéutico" no se limita a fármacos que han recibido la aprobación reguladora. Un "agente terapéutico" puede asociarse operativamente con al menos un vehículo y/u otro agente.

La "fibrosis" se usa en el presente documento en su sentido ordinario y se refiere al desarrollo de tejido conectivo fibroso similar a una cicatriz en un órgano o tejido como parte de un proceso reparador o reactivo. La "fibrosis anormal" se refiere al desarrollo de tejido conectivo fibroso similar a una cicatriz en un órgano o tejido en la medida que daña la función del órgano o tejido.

Tal como se usa en el presente documento, "enlazador" y "grupo enlazador" se refieren a uno o más átomos que conectan un resto químico a otro resto químico. Los ejemplos de grupos enlazadores incluyen grupos de peso molecular relativamente bajo, tales como amida, éster, carbonato y éter, así como grupos enlazadores de mayor peso molecular tales como polietilenglicol (PEG).

Tal como se usa en el presente documento, " C_m a C_n " en el que "m" y "n" son enteros se refiere al número de átomos de carbono en un grupo alquilo, alqueno o alquino o el número de átomos de carbono en el anillo de un grupo cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, arilo, heteroarilo o heteroalíclico. Es decir, el alquilo, alqueno, alquino, anillo del cicloalquilo, anillo del cicloalqueno, anillo del cicloalquino, anillo del arilo, anillo del heteroarilo o anillo del heteroalíclico puede contener de "m" a "n", ambos incluidos, átomos de carbono. Por lo tanto, por ejemplo, un grupo "alquilo C_1 - C_4 " se refiere a todos los grupos alquilo que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, es decir, CH_3 -, CH_3CH_2 -, $CH_3CH_2CH_2$ -, $(CH_3)_2CH$ -, $CH_3CH_2CH_2CH_2$ -, $CH_3CH_2CH(CH_3)$ - y $(CH_3)_3C$ -. Si no se designan "m" y "n" con respecto a un grupo alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, arilo, heteroarilo o heteroalíclico, debe suponerse el intervalo más amplio descrito en estas definiciones.

Tal como se usa en el presente documento, "alquilo" se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada completamente saturada (sin enlaces dobles o triples) de un grupo hidrocarbonado. El grupo alquilo puede tener de 1 a 50 átomos de carbono (siempre que aparece en el presente documento, un intervalo numérico, tal como "de 1 a 50" se refiere a cada número entero en el intervalo dado; *por ejemplo*, "de 1 a 50 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 incluido, 50 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la aparición del término "alquilo" cuando no se designa ningún intervalo numérico). El grupo alquilo puede ser también un alquilo de tamaño medio que tiene de 1 a 30 átomos de carbono. El grupo alquilo puede ser también un alquilo inferior que tiene de 1 a 5 átomos de carbono. El grupo alquilo de los compuestos descritos puede designarse como "alquilo C_1 - C_4 " o designaciones similares. Únicamente a modo de ejemplo, "alquilo C_1 - C_4 " indica que hay de uno a cuatro átomos de carbono en la cadena de alquilo, es decir, la cadena de alquilo se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y t-butilo. Los grupos alquilo típicos incluyen, pero no se limitan de ningún modo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo, hexilo y similares.

El grupo alquilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando están sustituidos, el grupo o grupos sustituyentes son uno o más grupos individualmente e independientemente seleccionados de entre alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, aralquilo, heteroaralquilo, (heteroalíclico) alquilo, hidroxilo, hidroxilo protegido, alcoxi, ariloxi, acilo, éster, mercapto, ciano, halógeno, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxi, C-carboxi protegido, O-carboxi, isocianato, tiocianato, isotiocianato, nitro, sililo, sulfenilo, sulfinilo, sulfonilo, haloalquilo (haloalquilo mono-, di- y tri-sustituido), haloalcoxi (haloalcoxi mono-, di- y tri-sustituido), trihalometanosulfonilo, trihalometanosulfonamido y amino, incluidos grupos amino monosustituidos y disustituidos, y los derivados protegidos de los mismos.

Tal como se usa en el presente documento, "alqueno" se refiere a un grupo alquilo que contiene en la cadena hidrocarbonada lineal o ramificada uno o más enlaces dobles. Un grupo alqueno puede estar no sustituido o sustituido. Cuando está sustituido, el sustituyente o sustituyentes pueden seleccionarse de los mismos grupos descritos anteriormente con respecto a la sustitución del grupo alquilo, a menos que se indique lo contrario.

Tal como se usa en el presente documento, "alquino" se refiere a un grupo alquilo que contiene en la cadena hidrocarbonada lineal o ramificada uno o más enlaces triples. Un grupo alquino puede estar no sustituido o sustituido. Cuando está sustituido, el sustituyente o sustituyentes pueden seleccionarse de los mismos grupos descritos anteriormente con respecto a la sustitución del grupo alquilo, a menos que se indique lo contrario.

Tal como se usa en el presente documento, "arilo" se refiere a un sistema de anillo aromático carbocíclico (de todo el carbono) monocíclico o multicíclico que tiene un sistema de electrones π completamente deslocalizados. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, aunque sin limitaciones, benceno, naftaleno y azuleno. El anillo del grupo arilo puede tener de 5 a 50 átomos de carbono. El grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, los átomos de hidrógeno están sustituidos por grupo o grupos sustituyentes son uno o más grupos

independientemente seleccionados de entre alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heteroalíciclico, aralquilo, heteroaralquilo, (heteroalíciclico) alquilo, hidroxilo, hidroxilo protegido, alcoxi, ariloxi, acilo, éster, mercapto, ciano, halógeno, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxi, C-carboxi protegido, O-carboxi, isocianato, tiocianato, isotiocianato, nitro, sililo, sulfenilo, sulfinilo, sulfonilo, haloalquilo (haloalquilo mono-, di- y tri-sustituido), haloalcoxi (haloalcoxi mono-, di- y tri-sustituido), trihalometanosulfonilo, trihalometanosulfonamido y amino, incluidos grupos amino monosustituídos y disustituídos, y los derivados protegidos de los mismos, a menos que se indique lo contrario.

Tal como se usa en el presente documento, "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo aromático monocíclico o multicíclico (un sistema de anillo con sistema de electrones pi completamente deslocalizados) que contiene uno o más heteroátomos, es decir, un elemento distinto de carbono, incluyendo, pero sin limitaciones, nitrógeno, oxígeno y azufre. El anillo del grupo heteroarilo puede tener de 5 a 50 átomos de carbono. El grupo heteroarilo puede estar sustituido o no sustituido. Los ejemplos de anillos heteroarilo incluyen, aunque sin limitaciones, furano, furazano, tiofeno, benzotiofeno, ftalazina, pirrol, oxazol, benzoxazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, tiazol, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,4-tiadiazol, benzotiazol, imidazol, bencimidazol, indol, indazol, pirazol, benzopirazol, isoxazol, benzoisoxazol, isotiazol, triazol, benzotriazol, tiadiazol, tetrazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, purina, pteridina, quinolina, isoquinolina, quinazolina, quinoxalina, cinnolina y triazina. Un grupo heteroarilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, los átomos de hidrógeno se reemplazan por grupos sustituyentes que son uno o más grupos seleccionados independientemente entre alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heteroalíciclico, aralquilo, heteroaralquilo, (heteroalíciclico)alquilo, hidroxilo, hidroxilo protegido, alcoxi, ariloxi, acilo, éster, mercapto, ciano, halógeno, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxi, C-carboxi protegido, O-carboxi, Isocianato, tiocianato, isotiocianato, nitro, sililo, sulfenilo, sulfinilo, sulfonilo, haloalquilo (haloalquilo monosustituido, disustituido y trisustituido), haloalcoxi (halo alcoxi monosustituido, disustituido y trisustituido), trihalometanosulfonilo, trihalometanosulfonamido y amino, incluyendo grupos amino mono y disustituídos, y los derivados protegidos de los mismos.

Tal como se usa en el presente documento, "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo monocíclico o multicíclico completamente saturado (sin dobles enlaces). Cuando está compuesto por dos o más anillos, los anillos pueden estar unidos uno a otro de forma condensada, por puentes o conectados por espiro. Los grupos cicloalquilo pueden variar de C₃ a C₁₀, en otras realizaciones, puede variar de C₃ a C₈. Un grupo cicloalquilo puede estar no sustituido o sustituido. Los grupos cicloalquilo típicos incluyen, pero no se limitan de ningún modo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares. Si está sustituido, el sustituyente o sustituyentes pueden ser un alquilo o seleccionarse de entre los sustituyentes indicados anteriormente con respecto a la sustitución de un grupo alquilo a menos que se indique lo contrario.

Tal como se usa en el presente documento, "cicloalquenilo" se refiere a un grupo cicloalquilo que contiene uno o más dobles enlaces en el anillo aunque, si hay más de uno, los dobles enlaces no pueden formar un sistema de electrones pi completamente deslocalizados en el anillo (de lo contrario, el grupo sería "arilo", como se define en el presente documento). Cuando está compuesto por dos o más anillos, los anillos pueden estar unidos uno a otro de forma condensada, por puentes o conectados por espiro. Un grupo cicloalquenilo puede estar no sustituido o sustituido. Cuando está sustituido, el sustituyente o sustituyentes pueden ser un alquilo o seleccionarse de entre los sustituyentes divulgados anteriormente con respecto a la sustitución de un grupo alquilo a menos que se indique lo contrario.

Tal como se usa en el presente documento, "cicloalquinilo" se refiere a un grupo cicloalquilo que contiene uno o más triples enlaces en el anillo. Cuando está compuesto por dos o más anillos, los anillos pueden estar unidos uno a otro de forma condensada, por puentes o conectados por espiro. Un grupo cicloalquinilo puede estar no sustituido o sustituido. Cuando está sustituido, el sustituyente o sustituyentes pueden ser un alquilo o seleccionarse de entre los sustituyentes divulgados anteriormente con respecto a la sustitución de un grupo alquilo a menos que se indique lo contrario.

Tal como se usa en el presente documento, "heterocíclico" y "heteroalíciclico" se refiere a un anillo estable de 3 o 18 miembros que consiste en átomos de carbono y uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. El "heterocíclico" o "heteroalíciclico" puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que pueden estar unidos de forma condensada, por puentes o conectados por espiro; y los átomos de nitrógeno, carbono y azufre en el "heterocíclico" o "heteroalíciclico" pueden estar opcionalmente oxidados; el nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y los anillos también pueden contener uno o más dobles enlaces, siempre que no formen un sistema de electrones pi completamente deslocalizados en todos los anillos. Los grupos heterocíclico y heteroalíciclico pueden estar no sustituidos o sustituidos. Cuando están sustituidos, el sustituyente o sustituyentes pueden ser uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heteroalíciclico, aralquilo, heteroaralquilo, (heteroalíciclico)alquilo, hidroxilo, hidroxilo protegido, alcoxi, ariloxi, acilo, éster, mercapto, alquiltio, ariltio, ciano, halógeno, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxi, C-carboxi protegido, O-

carboxi, Isocianato, tioclanato, isotiocianato, nitro, sililo, haloalquilo (haloalquilo monosustituido, disustituido y trisustituido), haloalcoxi (halo alcoxi monosustituido, disustituido y trisustituido), trihalometanosulfonilo, trihalometanosulfonamido y amino, incluyendo grupos amino mono y disustituidos, y los derivados protegidos de los mismos. Los ejemplos de tales "heterociclilo" o "heteroalíciclilo" incluyen, pero sin limitaciones, azepinilo, acridinilo, 5 carbazolilo, cinnolinilo, 1,3-dioxina, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, 1,2-dioxolanilo, 1,3-dioxolanilo, 1,4-dioxolanilo, 1,3-oxatiano, 1,4-oxatiina, 1,3-oxatiolano, 1,3-ditiol, 1,3-ditolano, 1,4-oxatiano, tetrahidro-1,4-tiazina, 2H-1,2-oxazina, maleimida, succinimida, ácido barbitúrico, ácido tiobarbitúrico, dioxopiperazina, hidantoína, dihidrouracilo, trioxano, hexahidro-1,3,5-triazina, imidazolinilo, imidazolidina, isoxazolina, isoxazolidina, oxazolina, oxazolidina, oxazolidinona, tiazolina, tiazolidina, morfolinilo, oxiranilo, *N*-óxido de piperidinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, pirrolidona, 10 pirrolidiona, 4-piperidonilo, pirazolina, pirazolidinilo, 2-oxopirrolidinilo, tetrahidropirano, 4H-pirano, tetrahidrotiopirano, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, tiamorfolinilo sulfona y sus análogos condensados a benzo (por ejemplo, benzimidazolidinona, tetrahydroquinolina, 3,4-metilendioxifenilo).

El término "éster" se usa en el presente documento en su sentido habitual y, por lo tanto, incluye un resto químico 15 con fórmula $-(R)_n-C(=O)OR'$, en la que R y R' se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través de un anillo de carbono) y heteroalícíclico (unido a través de un anillo de carbono o heteroátomo), y en la que n es 0 o 1.

El término "amida" se usa en el presente documento en su sentido habitual y, por tanto, incluye un resto químico con 20 la fórmula $-(R)_n-C(=O)NHR'$ o $-(R)_n-NHC(=O)R'$, en la que R y R' se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través de un anillo de carbono) y heteroalícíclico (unido a través de un anillo de carbono o heteroátomo), y en la que n es 0 o 1. Se puede incluir una amida en un aminoácido o una molécula peptídica unida a una molécula de fármaco, tal como se describe en la presente documento, formando de este modo un profármaco.

25 Cualquier cadena lateral de amina, hidroxilo o carboxilo en los compuestos divulgados en el presente documento puede esterificarse o amidificarse. Los procedimientos y grupos específicos que se utilizarán para lograr este fin son conocidos por los expertos en la materia y se pueden encontrar fácilmente en fuentes de referencia tales como Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 1999, que se 30 incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

Cuando un grupo se describe como "opcionalmente sustituido", dicho grupo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más de los sustituyentes indicados. Asimismo, cuando un grupo se describe como "no sustituido o 35 sustituido", si está sustituido, el sustituyente puede seleccionarse de entre uno o más de los sustituyentes indicados.

A menos que se indique lo contrario, cuando se considera que un sustituyente está "opcionalmente sustituido" o "sustituido", significa que el sustituyente es un grupo que puede estar sustituido con uno o más grupos 40 seleccionados individual e independientemente de entre alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, arilo, heteroarilo, heteroalíciclilo, aralquilo, heteroaralquilo, (heteroalícicli)alquilo, hidroxilo, hidroxilo protegido, alcoxi, ariloxi, acilo, éster, mercapto, ciano, halógeno, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxi, C-carboxi protegido, O-carboxi, Isocianato, tioclanato, isotiocianato, nitro, sililo, sulfenilo, sulfinilo, sulfonilo, haloalquilo (haloalquilo monosustituido, disustituido y trisustituido), haloalcoxi (halo alcoxi monosustituido, disustituido y trisustituido), trihalometanosulfonilo, trihalometanosulfonamido y amino, incluyendo grupos amino mono y disustituidos, y los 45 derivados protegidos de los mismos. Los grupos protectores que pueden formar los derivados protectores de los sustituyentes anteriores son conocidos por los expertos en la materia y se pueden encontrar en referencias tales como Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 1999, que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

50 Se entiende que, en cualquier compuesto descrito en el presente documento que tenga uno o más centros quirales, si una estereoquímica absoluta no está indicada expresamente, cada centro puede ser independientemente de configuración R o configuración S o una mezcla de las mismas. Por lo tanto, los compuestos divulgados en el presente documento pueden ser enantioméricamente puros o ser mezclas estereoisómeras. Además, se entiende que, en cualquier compuesto que tenga uno o más enlaces dobles que generen isómeros geométricos que se 55 pueden definir como E o Z, cada doble enlace puede ser, independientemente, E o Z o una mezcla de los mismos. Asimismo, también se pretende incluir todas las formas tautoméricas.

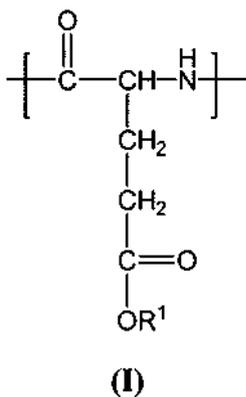
Tal como se usa en el presente documento, las abreviaturas para cualquier grupo protector, aminoácido y otros 60 compuestos, a menos que se indique lo contrario, de acuerdo con su uso habitual, son abreviaturas reconocidas, o se utiliza la Commission on Biochemical Nomenclature (véase Biochem. 11:942-944(1972)).

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a una composición terapéutica que puede incluir un 65 vehículo, un agente dirigido asociado operativamente con el vehículo, y un agente terapéutico asociado operativamente con el vehículo. Se pueden usar diversos vehículos en las composiciones descritas en el presente documento. En algunas realizaciones, el vehículo se puede seleccionar de un vehículo polimérico no catiónico, un vehículo liposómico, un vehículo dendrítico, un vehículo de nanomaterial, un vehículo bioestructural y un vehículo

micelar.

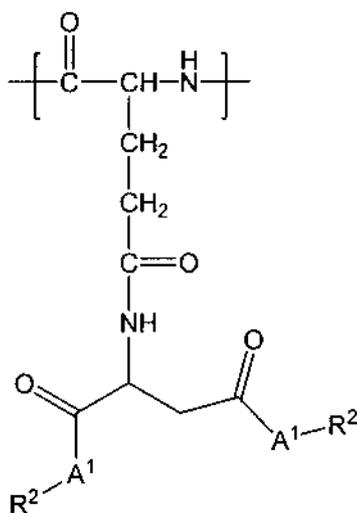
Vehículo polimérico no catiónico

- 5 En algunas realizaciones, el vehículo puede ser un vehículo polimérico no catiónico. Se pueden usar diversos vehículos poliméricos no catiónicos en las composiciones descritas en el presente documento. Los expertos en la materia conocen polímeros no catiónicos adecuados. En algunas realizaciones, el vehículo polimérico no catiónico puede ser aniónico (es decir, cargado negativamente). En otras realizaciones, el vehículo polimérico no catiónico puede ser electrónicamente neutro. En algunas realizaciones, el vehículo polimérico no catiónico puede ser lineal; en
 10 otras realizaciones, puede ser ramificado. En algunas realizaciones, el vehículo polimérico no catiónico puede ser soluble en agua. En otras realizaciones, el vehículo polimérico no catiónico puede ser insoluble en agua. El vehículo polimérico no catiónico puede ser biodegradable en algunas realizaciones. En otras realizaciones, el vehículo polimérico no catiónico puede ser no biodegradable. En algunas realizaciones, el vehículo polimérico no catiónico puede incluir un homopolímero. En una realización, el vehículo polimérico no catiónico puede ser ácido poli-L-glutámico (PGA). En otra realización, el vehículo polimérico no catiónico puede ser poli-(γ-L-glutamilglutamina) (PGGA). En aún otra realización, el vehículo polimérico no catiónico puede ser poli-(γ-L-aspartilglutamina) (PGAA). En una realización, el vehículo polimérico no catiónico puede ser un copolímero. Un copolímero de ejemplo es poli (ácido láctico-co-ácido glicólico) (PLGA). En todavía otras realizaciones, el vehículo polimérico no catiónico puede incluir una mezcla de al menos dos polímeros.
 20 En algunas realizaciones, el vehículo polimérico no catiónico puede estar en forma de una micropartícula. En otras realizaciones, el vehículo polimérico no catiónico puede estar en forma de una nanopartícula.
- El vehículo polimérico no catiónico puede incluir diversas unidades recurrentes. En una realización, el vehículo polimérico no catiónico puede incluir una unidad recurrente de fórmula (I):
 25



- 30 en la que el grupo R¹ puede ser hidrógeno, amonio o un metal alcalino. Cuando el grupo R¹ es hidrógeno, la unidad recurrente de la fórmula (I) es una unidad recurrente de ácido glutámico.

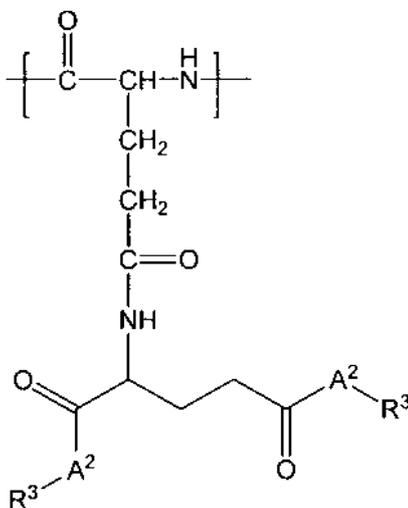
En otras realizaciones, el vehículo polimérico no catiónico puede incluir una unidad recurrente de la fórmula (II):



(II)

- 5 en la que cada A^1 puede ser oxígeno o NR^4 , cada R^4 puede ser hidrógeno o un alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido; y cada R^2 se selecciona independientemente de entre hidrógeno, un alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, un arilo C_{6-20} opcionalmente sustituido, amonio y un metal alcalino. En una realización, cada A^1 es oxígeno y cada R^2 se puede seleccionar independientemente de entre hidrógeno y un metal alcalino, por ejemplo, sodio. Cuando cada A^1 es oxígeno y cada uno de los grupos R^2 son hidrógeno, la unidad recurrente de fórmula (II) es una unidad recurrente de L-aspartil-glutamina.

- 10 En otras realizaciones, el vehículo polimérico no catiónico puede incluir una unidad recurrente de la fórmula (III):

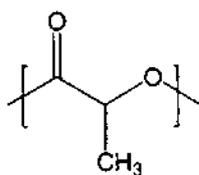


(III)

- 15 en la que cada A^2 puede ser oxígeno o NR^5 , cada R^5 puede ser hidrógeno o un alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido; y cada R^3 se selecciona independientemente de entre hidrógeno, un alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, un arilo C_{6-20} opcionalmente sustituido, amonio y un metal alcalino. En una realización, cada A^2 es oxígeno y cada R^3 se puede seleccionar independientemente de entre hidrógeno y un metal alcalino, por ejemplo, sodio. Cuando cada A^2 es oxígeno y cada uno de los grupos R^3 son hidrógeno, la unidad recurrente de fórmula (III) es una unidad recurrente de L-glutamil-glutamina. Los ejemplos de metales alcalinos incluyen litio (Li), sodio (Na), potasio (K), rubidio (Rb) y cesio (Cs). En una realización, el metal alcalino en la o las unidades recurrentes de las fórmulas (II) y/o (III) puede ser sodio.

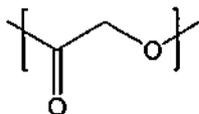
- 20

Una realización proporciona un vehículo polimérico no catiónico puede incluir una unidad recurrente de fórmula (IV):



(IV)

Otra realización proporciona un vehículo polimérico no catiónico puede incluir una unidad recurrente de fórmula (V):



(V)

5

En una realización, el vehículo polimérico no catiónico incluye una unidad recurrente seleccionada de la fórmula (IV) y la fórmula (V). En otra realización, el vehículo polimérico no catiónico incluye una unidad recurrente de la fórmula (IV) y una unidad recurrente de la fórmula (V). Cuando el vehículo polimérico no catiónico incluye tanto una unidad recurrente de la fórmula (IV) como una unidad recurrente de la fórmula (V), el vehículo puede ser PLGA.

10

Como se ha mencionado anteriormente, el vehículo polimérico no catiónico puede ser un homopolímero. Por ejemplo, el vehículo polimérico no catiónico puede consistir completamente en unidades recurrentes de fórmula (I). Como alternativa, el vehículo polimérico no catiónico puede consistir completamente en unidades recurrentes de fórmula (II). En una realización, el vehículo polimérico no catiónico puede consistir completamente en unidades recurrentes de fórmula (III). En otras realizaciones, el vehículo polimérico no catiónico puede consistir completamente en unidades recurrentes de fórmula (IV) o fórmula (V).

15

Sin embargo, el vehículo polimérico no catiónico puede ser un copolímero. Cuando el vehículo polimérico no catiónico es un copolímero, el copolímero puede incluir una, dos o más unidades recurrentes de las fórmulas (I), (II), (III), (IV) y (V). En algunas realizaciones, el vehículo polimérico no catiónico puede ser un copolímero que incluye al menos dos unidades recurrentes diferentes seleccionadas de las fórmulas (I), (II), (III), (IV) y (V). En algunas realizaciones, el vehículo polimérico no catiónico puede ser un copolímero que incluye otras unidades recurrentes, por ejemplo, unidades recurrentes formadas por métodos de copolimerización que usan monómeros que son fácilmente copolimerizables con los monómeros usados para formar las unidades recurrentes de las fórmulas (I), (II), (III), (IV) y (V). La experimentación rutinaria guiada por la descripción proporcionada en el presente documento se puede usar para identificar tales comonómeros y condiciones de polimerización.

20

25

El vehículo polimérico no catiónico puede contener uno o más átomos de carbono quirales. El carbono quiral (que puede estar indicado por un asterisco *) puede tener la configuración *rectus* (a la derecha) o *sinister* (hacia la izquierda) y, por lo tanto, la unidad recurrente puede ser racémica, enantiomérica o enantioméricamente enriquecida.

30

El porcentaje de la unidad recurrente de la fórmula (I) y/o la fórmula (II) en el vehículo polimérico no catiónico puede variar en un amplio intervalo. En una realización, el vehículo polimérico no catiónico puede incluir aproximadamente 1 % en moles a aproximadamente 99 % en moles de la unidad recurrente de fórmula (I) y/o la fórmula (II), basado en el total de moles de unidades recurrentes en el no vehículo polimérico no catiónico. En otra realización, el vehículo polimérico no catiónico puede incluir aproximadamente 1 % en moles a aproximadamente 50 % en moles de la unidad recurrente de fórmula (I) y/o la fórmula (II), basado en el total de moles de unidades recurrentes en el no vehículo polimérico no catiónico. En otra realización, el vehículo polimérico no catiónico puede incluir aproximadamente 1 % en moles a aproximadamente 30 % en moles de la unidad recurrente de fórmula (I) y/o la fórmula (II), basado en el total de moles de unidades recurrentes en el no vehículo polimérico no catiónico. En otra realización, el vehículo polimérico no catiónico puede incluir aproximadamente 1 % en moles a aproximadamente 20 % en moles de la unidad recurrente de fórmula (I) y/o la fórmula (II), basado en el total de moles de unidades recurrentes en el no vehículo polimérico no catiónico. En otra realización, el vehículo polimérico no catiónico puede incluir aproximadamente 1 % en moles a aproximadamente 10 % en moles de la unidad recurrente de fórmula (I) y/o la fórmula (II), basado en el total de moles de unidades recurrentes en el no vehículo polimérico no catiónico.

40

45

De forma análoga, el porcentaje de las unidades recurrentes de la fórmula (III) en el vehículo polimérico no catiónico puede variar en un amplio intervalo. En una realización, el vehículo polimérico no catiónico puede incluir aproximadamente 1 % en moles a aproximadamente 99 % en moles de la unidad recurrente de fórmula (III), basado en el total de moles de unidades recurrentes en el no vehículo polimérico no catiónico. En otra realización, el vehículo polimérico no catiónico puede incluir aproximadamente 1 % en moles a aproximadamente 50 % en moles de la unidad recurrente de fórmula (III), basado en el total de moles de unidades recurrentes en el no vehículo

50

vehículo polimérico no catiónico puede incluir aproximadamente 1 % en moles a aproximadamente 20 % en moles de la unidad recurrente de fórmula (IV), basado en el total de moles de unidades recurrentes de las fórmulas (IV) y (V). En otra realización, el vehículo polimérico no catiónico puede incluir aproximadamente 1 % en moles a aproximadamente 10 % en moles de la unidad recurrente de fórmula (IV), basado en el total de moles de unidades recurrentes de las fórmulas (IV) y (V).

En una realización, el vehículo polimérico no catiónico puede incluir aproximadamente 1 % en moles a aproximadamente 99 % en moles de la unidad recurrente de fórmula (V), basado en el total de moles de unidades recurrentes de las fórmulas (IV) y (V). En otra realización, el vehículo polimérico no catiónico puede incluir aproximadamente 1 % en moles a aproximadamente 50 % en moles de la unidad recurrente de fórmula (V), basado en el total de moles de unidades recurrentes de las fórmulas (IV) y (V). En otra realización, el vehículo polimérico no catiónico puede incluir aproximadamente 1 % en moles a aproximadamente 30 % en moles de la unidad recurrente de fórmula (V), basado en el total de moles de unidades recurrentes de las fórmulas (IV) y (V). En otra realización, el vehículo polimérico no catiónico puede incluir aproximadamente 1 % en moles a aproximadamente 20 % en moles de la unidad recurrente de fórmula (V), basado en el total de moles de unidades recurrentes de las fórmulas (IV) y (V). En otra realización, el vehículo polimérico no catiónico puede incluir aproximadamente 1 % en moles a aproximadamente 10 % en moles de la unidad recurrente de fórmula (V), basado en el total de moles de unidades recurrentes de las fórmulas (IV) y (V).

Los vehículos poliméricos no catiónicos descritos en el presente documento pueden estar disponibles comercialmente y/o pueden producirse de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica. En una realización, se puede producir un vehículo polimérico no catiónico que incluye una unidad recurrente de fórmula (II) comenzando con ácido poliglútamico y un aminoácido tal como ácido aspártico. Como alternativa, en otra realización, el vehículo polimérico no catiónico se puede crear convirtiendo primero el material de ácido poliglútamico de partida en su forma de sal. La forma de sal de poliglútamico puede obtenerse haciendo reaccionar ácido poliglútamico con una base adecuada, por ejemplo, bicarbonato sódico. Un resto de ácido aspártico se puede unir al ácido carboxílico colgante o grupo carboxilato del ácido poliglútamico. El peso molecular promedio en peso del ácido poliglútamico no está limitado, pero es, preferentemente, de aproximadamente 10.000 a aproximadamente 500.000 daltons, y, más preferentemente, de aproximadamente 25.000 a aproximadamente 300.000 daltons. Se puede preparar un vehículo polimérico no catiónico que incluye una unidad recurrente de fórmula (III) siguiendo el mismo procedimiento o uno similar usando ácido glutámico en lugar de ácido aspártico. Las reacciones mencionadas anteriormente se pueden usar para crear poli-(γ -L-aspartil-glutamina) o poli-(γ -L-glutamilglutamina). Se pueden encontrar más detalles con respecto a algunos de los vehículos poliméricos no catiónicos mencionados anteriormente y su síntesis en la publicación de patente de Estados Unidos N.º 2007/-0128118, titulado "CONJUGADOS DE POLIGLUTAMATO-AMINOÁCIDO Y MÉTODOS" presentada el 1 de diciembre de 2006 e incorporada en el presente documento por referencia en su totalidad.

Un vehículo polimérico no catiónico que incluye una unidad recurrente de la fórmula (IV) puede estar disponible comercialmente y puede producirse de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la materia. En una realización, se puede producir un vehículo polimérico no catiónico que incluye una unidad recurrente de fórmula (IV) comenzando con ácido láctico. Se puede hacer reaccionar el ácido láctico para obtener lactida, que después puede polimerizarse. Un vehículo polimérico no catiónico que incluye una unidad recurrente de la fórmula (V) también puede estar disponible comercialmente y puede producirse de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la materia. En una realización, se puede producir un vehículo polimérico no catiónico que incluye una unidad recurrente de fórmula (V) haciendo reaccionar ácido cloroacético con una base adecuada, por ejemplo, hidróxido sódico. Tal como se ha mencionado anteriormente, el vehículo polimérico no catiónico puede ser un copolímero que incluye una unidad recurrente de la fórmula (IV) y una unidad recurrente de la fórmula (V). Cuando el vehículo polimérico no catiónico incluye tanto una unidad recurrente de la fórmula (IV) como una unidad recurrente de la fórmula (V), el vehículo puede ser PLGA. Tal copolímero puede estar disponible comercialmente y puede prepararse de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la materia.

Los expertos en la materia apreciarán que para hacer que el vehículo sea no catiónico, se puede usar la forma de sal del monómero de partida. Asimismo, después de la polimerización, el polímero resultante se puede tratar con una base para neutralizar cualquier carga positiva residual.

Vehículo liposómico

En algunas realizaciones, el vehículo puede ser un vehículo liposómico. Se pueden usar diversos vehículos liposómicos en las composiciones descritas en el presente documento. Los vehículos liposómicos adecuados son conocidos por los expertos en la materia y pueden seleccionarse sobre la base de diversas propiedades, tales como la rigidez de la bicapa lipídica, la carga electrónica de la bicapa lipídica y/o la compatibilidad del vehículo liposómico con uno o ambos agentes. En algunas realizaciones, el vehículo liposómico puede incluir un fosfolípido. En una realización, el vehículo liposómico puede incluir un fosfolípido natural, tal como fosfatidilcolina de huevo, fosfatidiletanolamina de huevo, fosfatidilcolina de soja, lecitina y esfingomielina. En otras realizaciones, el vehículo liposómico puede incluir un fosfolípido sintético. Los fosfolípidos sintéticos incluyen, aunque sin limitaciones, fosfatidilcolina sintética, lisofosfatidilcolina, fosfatidilglicerol, ácido fosfátidico, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina y

derivados de los mismos. Los fosfolípidos sintéticos pueden derivarse de diversas maneras, por ejemplo, un fosfolípido sintético puede ser un denominado fosfolípido "PEGilado" que comprende uno o más restos de polietilenglicol.

- 5 En algunas realizaciones, el vehículo liposómico puede ser catiónico. En otras realizaciones, el vehículo liposómico puede ser electrónicamente neutro. En aún otras realizaciones, el vehículo liposómico puede ser aniónico. Los expertos en la materia reconocerán que se pueden seleccionar diversos lípidos para obtener una carga electrónica neta deseada para el vehículo liposómico.

10 Vehículo dendrítico

- En algunas realizaciones, el vehículo puede ser un vehículo dendrítico. Se pueden usar diversos vehículos dendríticos en las composiciones descritas en el presente documento. Los vehículos dendríticos adecuados son conocidos por los expertos en la materia y pueden seleccionarse dependiendo de los agentes con los que está asociado operativamente, así como de las propiedades deseadas del vehículo dendrítico. En algunas realizaciones, el vehículo dendrítico puede ser un dendrímero. En una realización, el vehículo dendrítico puede ser un dendrón.

- Tal como se ha tratado anteriormente, un vehículo dendrítico incluye una molécula central. Las moléculas centrales de ejemplo incluyen, aunque sin limitaciones, una alquildiamina tal como etilendiamina, 1,4-diaminobutano, 1,6-diaminohexano y 1,12-diaminodecano; una amina tal como amoniaco; cistamina; una alquilimina tal como poli(etilenimina) (PEI); y una molécula de fósforo clorado, tal como ciclotrifosfazeno y tiofosforilo. Un vehículo dendrítico normalmente incluye uno o más grupos de ramificación. Entre los ejemplos de grupos de ramificación se incluyen, aunque sin limitaciones, una alquilimina, tal como poli(propilenimina) (PPI) (por ejemplo, DAB-Am-16), una amina terciaria tal como una poli(amidoamina) (PAMAM), un poli(aminoácido), tal como poli(lisina) y fenoximetil(metilhidrazono) (PMMH).

- En algunas realizaciones, entre los grupos de ramificación no se pueden incluir poli(propilenimina). En otras realizaciones, los grupos de ramificación no pueden incluir poli(amidoamina). En aún otras realizaciones, los grupos de ramificación no pueden incluir poli(lisina). En algunas realizaciones, el vehículo dendrítico no puede incluir poli(propilenimina). En otras realizaciones, el vehículo dendrítico no puede incluir poli(amidoamina). En aún otras realizaciones, el vehículo dendrítico no puede incluir lisina y/o poli(lisina). En una realización, el vehículo dendrítico no puede ser PAMAM. En una realización, el vehículo dendrítico no puede ser DAB-Am-16. En una realización, el vehículo dendrítico no puede ser poli(lisina).

- El número de ramificaciones del vehículo dendrítico puede variar. En una realización, el vehículo dendrítico puede incluir dos o más ramificaciones. En otra realización, el vehículo dendrítico puede incluir tres o más ramificaciones. En aún otras realizaciones, el vehículo dendrítico puede incluir cuatro o más ramificaciones. Por otro lado, tal como se ha tratado anteriormente, el vehículo dendrítico puede incluir una o más generaciones. Cada generación de grupos de ramificación puede sintetizarse a través de una reacción química iterativa o repetida. En algunas realizaciones, el vehículo dendrítico puede incluir una generación de grupos de ramificación. En otras realizaciones, el vehículo dendrítico puede incluir dos generaciones de grupos de ramificación. En aún otras realizaciones, el vehículo dendrítico puede incluir dos o más generaciones de grupos de ramificación.

- En algunas realizaciones, al menos una porción del vehículo dendrítico puede ser hidrófoba. En algunas realizaciones, al menos una porción del vehículo dendrítico puede ser hidrófila. En una realización, una porción del vehículo dendrítico puede ser hidrófoba y una porción diferente del vehículo dendrítico puede ser hidrófila. En algunas realizaciones, el vehículo dendrítico puede ser catiónico. En otras realizaciones, el vehículo dendrítico puede ser electrónicamente neutro. En aún otras realizaciones, el vehículo dendrítico puede ser aniónico. Los expertos en la materia reconocerán que se pueden seleccionar diversos materiales de partida para obtener un vehículo dendrítico que exhiba las propiedades deseadas.

Vehículo de nanomaterial

- En algunas realizaciones, el vehículo puede ser un vehículo de nanomaterial. Se pueden usar diversos vehículos de nanomateriales en las composiciones descritas en el presente documento. Los vehículos de nanomateriales adecuados son conocidos por los expertos en la materia y se pueden seleccionar sobre una base informada por la guía proporcionada en el presente documento, dependiendo de los agentes con los que está asociado operativamente. En algunas realizaciones, el vehículo de nanomaterial puede ser una nanopartícula. En algunas realizaciones, la nanopartícula puede incluir un metal. En una realización, En una realización, la nanopartícula puede ser una nanopartícula de oro. En una realización, la nanopartícula de oro puede estar cargada positivamente. En otra realización, la nanopartícula de oro puede estar cargada positivamente. En algunas realizaciones, la nanopartícula puede ser una nanoesfera.

- En una realización, la nanopartícula puede ser un nanopolímero. Entre los ejemplos de polímeros que pueden ser nanopolímeros se incluyen, aunque sin limitaciones, poli (ácido láctico-co-glicólico) (PLGA), polialquiliacianoacrilato (PACA), poliepsilon-caprolactona (PCL) y polilactida (PLA). En una realización, el vehículo de nanomaterial incluye

PLGA y polietilenglicol (PEG).

En otras realizaciones, la nanopartícula puede ser un fullereno. Un fullereno puede existir en diversas formas, incluyendo, pero sin limitaciones, esféricas, elipsoides, cilíndricas y planas. En algunas realizaciones, la nanopartícula de fullereno de forma cilíndrica puede ser un nanotubo de carbono. En una realización, el nanotubo de carbono puede ser de paredes simples. En otra realización, el nanotubo de carbono puede ser de paredes simples. El nanotubo de carbono puede tener diversas orientaciones, incluyendo, pero sin limitaciones, sillón, zig-zag y quiral. El diámetro del nanotubo de carbono puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,1 nm a aproximadamente 10 nm. Un diámetro de ejemplo es aproximadamente 1 nm. En una realización, un grupo funcional adicional puede unirse al nanotubo de carbono. En algunas realizaciones, se puede unir un grupo funcional adicional al nanotubo de carbono para promover el transporte a través de una membrana celular. Por ejemplo, uno o más grupos hidrófilos pueden estar unidos a un extremo del nanotubo de carbono.

Vehículo bioestructural

En algunas realizaciones, el vehículo puede ser un vehículo bioestructural. Se pueden usar diversos vehículos bioestructurales en las composiciones descritas en el presente documento. Los vehículos bioestructurales adecuados son conocidos por los expertos en la materia y pueden seleccionarse sobre la base informada mediante la guía proporcionada en el presente documento, dependiendo de los agentes con los que está asociado operativamente.

En algunas realizaciones, la mayoría de las unidades en el vehículo bioestructural pueden ser unidades sacáridas. Uno de dichos vehículos bioestructurales en los que la mayoría de las unidades son sacáridos es un azúcar. En una realización, el vehículo bioestructural puede ser un monosacárido o un derivado semisintético del mismo. En otra realización, el vehículo bioestructural puede ser un oligosacárido o un derivado semisintético del mismo. En algunas realizaciones, el vehículo bioestructural puede incluir un polisacárido o un derivado semisintético del mismo, tal como un polisacárido cíclico, un polisacárido lineal y un polisacárido ramificado. Un ejemplo de polisacárido no cíclico es dextrano. En algunas realizaciones, el dextrano puede tener un peso molecular en el intervalo de aproximadamente 1 kilodalton (kDa) a aproximadamente 2.000 kDa. En otras realizaciones, el peso molecular puede variar en el intervalo de aproximadamente 1 kDa a aproximadamente 500 kDa. En aún otras realizaciones, el peso molecular puede variar en el intervalo de aproximadamente 10 kDa a aproximadamente 500 kDa. En algunas realizaciones, el peso molecular del dextrano puede seleccionarse de aproximadamente 1 kDa, aproximadamente 10 kDa, aproximadamente 20 kDa, aproximadamente 40 kDa, aproximadamente 60 kDa, aproximadamente 70 kDa y aproximadamente 500 kDa.

Un ejemplo de polisacárido cíclico es ciclodextrina. Ejemplos de ciclodextrinas incluyen, aunque sin limitaciones, α -ciclodextrina, β -ciclodextrina y γ -ciclodextrina. La ciclodextrina puede estar no sustituida o sustituida. En algunas realizaciones, uno o más grupos hidroxilo colgantes pueden sustituirse por otro sustituyente. Los sustituyentes de ejemplo incluyen, aunque sin limitaciones, un grupo alquilo, dialquilo, carboxialquilo, hidroxialquilo, alcoxi, sulfoalquilo y/o glucosa. Los vehículos bioestructurales de ciclodextrina sustituida de ejemplo incluyen, aunque sin limitaciones, metil- β -ciclodextrina, dimetil- β -ciclodextrina, carboximetil- β -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina, sulfobutiléter- β -ciclodextrina, tri-O-metil- β -ciclodextrina y glucosil- β -ciclodextrina. Los expertos en la materia apreciarán que la elección de un sustituyente particular así como el grado de sustitución puede variar de acuerdo con las propiedades deseadas del vehículo bioestructural, por ejemplo, polaridad y/o hidrofobicidad.

El número de unidades sacáridas presentes en un vehículo bioestructural puede variar. En algunas realizaciones, el vehículo bioestructural puede contener una o más unidades sacáridas. En otras realizaciones, el vehículo bioestructural puede contener cinco o más unidades sacáridas. En aún otras realizaciones, el vehículo bioestructural puede contener siete o más unidades sacáridas. En todavía incluso otras realizaciones, el vehículo bioestructural puede contener diez o más unidades sacáridas. En una realización, el vehículo bioestructural puede contener de cinco a cincuenta unidades sacáridas. En otra realización, el vehículo bioestructural puede contener de cinco a veinte unidades sacáridas. En aún otra realización, el vehículo bioestructural puede contener de cinco a quince unidades sacáridas.

En algunas realizaciones, la mayoría de las unidades en el vehículo bioestructural pueden ser unidades de aminoácido. En algunas realizaciones, las unidades de aminoácidos no son lisina, tal como L-lisina. Los ejemplos del vehículo bioestructural en el que la mayoría de las unidades son aminoácidos son proteínas y péptidos. En algunas realizaciones, el vehículo bioestructural puede incluir albúmina. Los tipos de ejemplo de albúmina incluyen, aunque sin limitaciones, proteína C reactiva, conalbúmina, lactoalbúmina, ovoalbúmina, parvalbúmina, seroalbúmina y albúmina agregada de tecnecio TC 99m. Los tipos de ejemplo de seroalbúmina incluyen, aunque sin limitaciones, seroalbúmina humana (HSA) y seroalbúmina bovina (BSA). En algunas realizaciones, la proteína o péptido puede derivar de forma natural; en otras realizaciones, la proteína o péptido puede ser sintética (por ejemplo, seroalbúmina humana recombinante (rHSA)). En algunas realizaciones, el vehículo bioestructural no incluye poli-L-lisina. En una realización, el vehículo bioestructural no puede ser poli-L-lisina.

El número de unidades de aminoácido presentes en un vehículo bioestructural puede variar. En algunas

realizaciones, el vehículo bioestructural puede incluir de 2 a 1500 unidades de aminoácido. En otras realizaciones, el vehículo bioestructural puede incluir de 2 a 50 unidades de aminoácido. En aún otras realizaciones, el vehículo bioestructural puede incluir de 8 a 35 unidades de aminoácido. En todavía incluso otras realizaciones, el vehículo bioestructural puede incluir de 15 a 30 unidades de aminoácido. En una realización, el vehículo bioestructural puede incluir de 80 a 1250 unidades de aminoácido. En otra realización, el vehículo bioestructural puede incluir de 100 a 1000 unidades de aminoácido. En aún otra realización, el vehículo bioestructural puede incluir de 200 a 700 unidades de aminoácido. En algunas realizaciones, al menos una porción del vehículo bioestructural puede ser hidrófoba. En algunas realizaciones, al menos una porción del vehículo bioestructural puede ser hidrófila. En una realización, una porción del vehículo bioestructural puede ser hidrófoba y una porción diferente del vehículo bioestructural puede ser hidrófila. En algunas realizaciones, el vehículo bioestructural puede ser catiónico. En otras realizaciones, el vehículo bioestructural puede ser electrónicamente neutro. En aún otras realizaciones, el vehículo bioestructural puede ser aniónico. Los expertos en la materia reconocerán que se pueden seleccionar diversos materiales de partida para obtener un vehículo bioestructural que exhiba las propiedades deseadas, según lo informa la guía proporcionada en el presente documento.

Se pueden usar diversos pesos moleculares del vehículo bioestructural en las composiciones descritas en el presente documento. Cuando el vehículo bioestructural incluye una mayoría de unidades sacáridas, el peso molecular puede variar desde aproximadamente 500 Daltons hasta aproximadamente 2.500 Daltons. En algunas realizaciones, el peso molecular puede variar desde aproximadamente 1.000 Daltons hasta aproximadamente 2.000 Daltons. En aún otras realizaciones, el peso molecular puede variar desde aproximadamente 1.000 Daltons hasta aproximadamente 1.500 Daltons. Cuando el vehículo bioestructural incluye una mayoría de unidades de aminoácido, el peso molecular puede variar desde aproximadamente 20.000 Daltons hasta aproximadamente 100.000 Daltons. En algunas realizaciones, el peso molecular puede variar desde aproximadamente 30.000 Daltons hasta aproximadamente 70.000 Daltons. En otras realizaciones, el peso molecular puede variar desde aproximadamente 50.000 Daltons hasta aproximadamente 100.000 Daltons. Los expertos en la materia apreciarán que, al determinar el peso molecular del vehículo bioestructural, el peso molecular del agente o agentes no se tiene en cuenta.

Vehículo micelar

En algunas realizaciones, el vehículo puede ser un vehículo micelar. Se pueden usar diversos vehículos micelares en las composiciones descritas en el presente documento. Los vehículos dendríticos adecuados son conocidos por los expertos en la materia y pueden seleccionarse dependiendo de los agentes con los que está asociado operativamente. En algunas realizaciones, el vehículo micelar puede incluir un lípido. Ejemplos de lípidos incluyen, aunque sin limitaciones, un ácido graso y un fosfolípido. En otras realizaciones, el vehículo micelar puede incluir un polímero. En una realización, el vehículo micelar puede incluir un homopolímero. Ejemplos de homopolímeros incluyen, aunque sin limitaciones, un poli(alquilenglicol), tal como poli(etilenglicol) (PEG), un poli(aminoácido), tal como poli(ácido aspártico) y poli(ácido glutámico) (PGA), poli-(γ -L-glutamilglutamina) (PGGA), poli(óxido de fenileno) (PPO), poli(ϵ -caprolactona) (PCL) y poli(ácido láctico). En una realización, el vehículo micelar puede incluir poli-(γ -L-glutamilglutamina) (PGGA). En otras realizaciones, el vehículo micelar puede incluir un copolímero, tal como poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA). En algunas realizaciones, el vehículo micelar puede incluir un copolímero de bloque. Un copolímero de bloque de ejemplo es un copolímero de dibloque. En algunas realizaciones, el copolímero de dibloque puede incluir una unidad recurrente no polar y una unidad recurrente polar. Las unidades recurrentes polares de ejemplo incluyen, aunque sin limitaciones, un alquilenglicol, tales como etilenglicol, un óxido de alquileno, tal como óxido de etileno, y un aminoácido hidrófilo. Las unidades recurrentes no polares de ejemplo incluyen, aunque sin limitaciones, γ -L-glutamilglutamina, ácido glutámico, ácido láctico-co-glicólico, óxido de fenileno, ϵ -caprolactona, ácido láctico, estireno, óxido de butileno, un hidrocarburo y un aminoácido hidrófobo, tal como ácido aspártico. Se pueden usar otros copolímeros de bloque con más de dos unidades recurrentes diferentes, tales como un copolímero de tribloque. En otras realizaciones, el vehículo micelar no puede incluir un polímero. En una realización, el vehículo micelar es un vehículo micelar no polimérico.

En algunas realizaciones, el vehículo micelar puede ser catiónico. En otras realizaciones, el vehículo micelar puede ser electrónicamente neutro. En aún otras realizaciones, el vehículo micelar puede ser aniónico. Los expertos en la materia reconocerán que se pueden seleccionar diversos lípidos para obtener una carga electrónica neta deseada para el vehículo micelar.

Como con el vehículo, se pueden usar diversos agentes dirigidos en una composición terapéutica. En la composición terapéutica de la presente invención, el agente dirigido incluye un retinoide, tal como los descritos en el presente documento. Los retinoides adecuados incluyen retinol, retinal, ácido retinoico, rexinoide o derivados o análogos de los mismos. Entre los ejemplos de retinoles se incluyen vitamina A, todo-trans retinol, palmitato de retinilo y acetato de retinilo. Un ejemplo de una retina es 11-cis-retinal. Los rexinoides son compuestos retinoides que son selectivos para los receptores retinoides X (RXR). Un rexinoide de ejemplo es bexaroteno. Otros derivados y análogos de retinoides incluyen etretinato, acitretina, tazaroteno, bexaroteno, adapaleno y fenretinida. En algunas realizaciones, el retinoide puede seleccionarse de retinol, retinal, ácido retinoico, todo-trans retinol, ácido todo-trans-retinoico, palmitato de retinilo, 11-cis-retinal y ácido 13-cis-retinoico. En una realización, el retinoide puede incluir vitamina A.

Como se ha mencionado anteriormente, el agente dirigido puede aumentar la selectividad de la liberación de la

composición terapéutica a un órgano o tejido diana en particular. Los órganos diana pueden incluir, por ejemplo, el hígado, el páncreas, el riñón, los pulmones, el esófago, la laringe, la médula ósea y el cerebro. En algunas realizaciones, el aumento en la selectividad de la liberación puede ser de al menos aproximadamente el doble en comparación con el de una composición terapéutica comparable de otro modo que carezca del agente dirigido. En una realización, el aumento en la selectividad de la liberación puede ser de, al menos, el triple. En algunas realizaciones, las composiciones terapéuticas descritas en el presente documento pueden aumentar la liberación del agente terapéutico en el órgano diana en al menos un 10 % más en comparación con la de una composición terapéutica, de otro modo comparable, que carezca del agente diana. En otras realizaciones, las composiciones terapéuticas descritas en el presente documento pueden aumentar la liberación del agente terapéutico en el órgano diana en al menos un 25% más en comparación con la de una composición terapéutica, de otro modo comparable, que carezca del agente diana. En todavía otras realizaciones, las composiciones terapéuticas descritas en el presente documento pueden aumentar la liberación del agente terapéutico en el órgano diana en al menos un 50% más en comparación con la de una composición terapéutica, de otro modo comparable, que carezca del agente diana. En todavía incluso otras realizaciones, las composiciones terapéuticas descritas en el presente documento pueden aumentar la liberación del agente terapéutico en el órgano diana en al menos un 75% más en comparación con la de una composición terapéutica, de otro modo comparable, que carezca del agente diana.

La cantidad de agente dirigido presente en la composición terapéutica puede variar en un amplio intervalo. En algunas realizaciones, el agente dirigido puede ser de aproximadamente 1 % a aproximadamente 50 % (peso/peso) de la masa total de la composición terapéutica (en la que la masa del agente dirigido está incluida en la masa total de la composición terapéutica). En otras realizaciones, el agente dirigido puede ser de aproximadamente 10 % a aproximadamente 30 % peso/peso de la masa total de la composición terapéutica (misma base). En aún otras realizaciones, el agente dirigido puede ser de aproximadamente 20 % a aproximadamente 40% peso/peso de la masa total de la composición terapéutica (misma base).

Se pueden incluir diversos agentes terapéuticos en las composiciones terapéuticas descritas en el presente documento. En algunas realizaciones, la actividad terapéutica del agente terapéutico puede inhibir el crecimiento de una célula cancerosa. El agente terapéutico puede inhibir directa y/o indirectamente el crecimiento de una célula cancerosa. Por ejemplo, el agente terapéutico puede inducir apoptosis al actuar directamente sobre la célula cancerosa. El agente terapéutico también puede inhibir indirectamente el crecimiento de una célula cancerosa teniendo como objetivo una o más células fibroblastos que soportan la célula cancerosa. En una realización, el agente terapéutico puede ser citotóxico.

En algunas realizaciones, la actividad terapéutica del agente terapéutico puede incluir inhibir la fibrosis dentro de un órgano o tejido diana, tal como los descritos anteriormente. Por ejemplo, el agente terapéutico puede inhibir la activación de una célula estrellada tras la liberación del agente terapéutico en un órgano o tejido diana. "Activación", tal como se usa el término en el presente documento, describe un estado anormal de una célula estrellada caracterizada por un aumento de la proliferación, una disminución de la concentración de vitamina A y/o un aumento de la producción de colágeno.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico puede ser un agente anticanceroso. Un ejemplo de agente anticanceroso es paclitaxel. En algunas realizaciones, el agente terapéutico puede ser un agente de molécula pequeña. En estas realizaciones, el agente terapéutico se puede seleccionar de entre un inhibidor del factor de crecimiento transformante beta (TGF β), un promotor de la metaloproteinasa de la matriz (MMP), un promotor del factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), un inhibidor tisular del inhibidor de la producción de metaloproteinasa (TIMP), un ligando del receptor activado por el proliferador de peroxisomas de tipo gamma (PPAR γ), un inhibidor de la actividad de la angiotensina, un inhibidor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), un inhibidor de los canales de sodio y un inductor de la apoptosis.

En otras realizaciones, el agente terapéutico puede incluir un aminoácido. En estas realizaciones, el agente terapéutico puede seleccionarse de ARNip, ADN, ARN y un ácido nucleico antisentido. En una realización, el agente terapéutico puede ser ARNip. En algunas realizaciones, el ARNip incluye ARN que tiene de 5 a 50 pares de bases, preferentemente de 10 a 35 pares de bases y, más preferentemente, de 19 a 27 pares de bases. El ARNip también puede incluir moléculas mixtas de ARN/ADN o moléculas mixtas de proteína/ARN. En una realización, el agente terapéutico puede inhibir la secreción de colágeno. El agente terapéutico puede, tras la liberación en un órgano diana, inhibir sustancialmente la actividad de un inhibidor tisular de metaloproteinasas (TIMP) o una chaperona molecular. En algunas realizaciones, la chaperona molecular que se inhibe mediante la liberación del agente terapéutico a un órgano diana puede ser específica de colágeno, tal como la proteína de choque térmico 47 (HSP47).

La cantidad de agente terapéutico presente en la composición terapéutica puede variar en un amplio intervalo. El agente terapéutico puede ser de aproximadamente 25 % a aproximadamente 75 % (peso/peso) de la masa total de la composición terapéutica (en la que la masa del agente terapéutico está incluida en la masa total de la composición terapéutica). En otras realizaciones, el agente terapéutico puede ser de aproximadamente 30 % a aproximadamente 60 % peso/peso de la masa total de la composición terapéutica (misma base). En aún otras realizaciones, el agente terapéutico puede ser de aproximadamente 40% a aproximadamente 70% peso/peso de la masa total de la

composición terapéutica (misma base).

Las composiciones terapéuticas descritas en el presente documento se pueden preparar de diversas maneras. Uno o más de los agentes dirigidos y/o agentes terapéuticos descritos en el presente documento pueden asociarse operativamente con el vehículo a través de una asociación electrostática. En una realización, el agente dirigido puede asociarse operativamente con el vehículo a través de una asociación electrostática. Asimismo, el agente dirigido puede asociarse operativamente con el vehículo a través de una asociación electrostática. En algunas realizaciones en las que el agente terapéutico está asociado con el vehículo a través de una asociación electrostática, el agente terapéutico puede incluir un aminoácido. Por ejemplo, el ARNip del agente terapéutico puede estar electrostáticamente asociado con el vehículo.

Como alternativa, en algunas realizaciones, uno o más de los agentes pueden estar asociados operativamente con el vehículo a través de un enlace covalente. Cuando se asocian operativamente a través de un enlace covalente, uno o más de los agentes se pueden unir directamente al vehículo. Se pueden usar diversos mecanismos conocidos por los expertos en la materia para formar el enlace covalente entre el uno o más agentes y el vehículo, tal como una reacción de condensación. Los expertos en la materia conocen métodos adicionales para unir directamente uno o más agentes a un vehículo y se pueden identificar mediante experimentación rutinaria notificada por la guía proporcionada en el presente documento.

En algunas realizaciones, el agente dirigido puede asociarse operativamente con el vehículo a través de un enlace covalente. Por ejemplo, cuando se usa un vehículo polimérico no catiónico, el retinol puede estar directamente unido a una o más de las unidades recurrentes (por ejemplo, fórmulas (I), (II), (III), (IV) y (V)) descritas en el presente documento a través de una reacción de condensación. En algunas realizaciones, el agente terapéutico puede asociarse operativamente con el vehículo a través de un enlace covalente. Por ejemplo, un agente anticanceroso se puede unir directamente al vehículo. En una realización, el paclitaxel puede asociarse operativamente con el vehículo en el átomo de oxígeno unido al carbono C2'. En otra realización, el paclitaxel puede asociarse operativamente con el vehículo en el átomo de oxígeno unido al carbono C7. En algunas realizaciones, el vehículo puede tener paclitaxel unido al átomo de oxígeno unido al carbono C2' y/o al átomo de oxígeno unido al carbono C7.

En otras realizaciones, uno o más de los agentes descritos en el presente documento pueden asociarse operativamente con el vehículo a través de un grupo enlazador. Los ejemplos de grupos enlazadores incluyen grupos de peso molecular relativamente bajo, tales como amida, éster, carbonato y éter, así como grupos enlazadores de mayor peso molecular tales como polietilenglicol (PEG). En una realización, el grupo enlazador puede ser lábil a ácidos. En algunas realizaciones, un resto o superficie interior y/o exterior de un vehículo puede modificarse para que incluya un grupo enlazador. El grupo o grupos enlazadores pueden introducirse modificando uno o más del agente dirigido, el agente terapéutico y el vehículo para que incluyan un resto que forma el grupo enlazador cuando el agente dirigido, el agente terapéutico y/o el vehículo reaccionan entre sí. Un resto de ejemplo es un doble enlace. El agente dirigido, el agente terapéutico y/o el vehículo modificados pueden hacerse reaccionar entre sí utilizando métodos conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo, mediante una reacción de Michael (véase J. March, *Advanced Organic Chemistry* 3ª Ed., págs. 711-712 (1985)). Los expertos en la materia conocen métodos alternativos para unir uno o más agentes a un vehículo a través de un grupo enlazador y se pueden identificar mediante experimentación rutinaria notificada por la guía proporcionada en el presente documento.

La asociación operativa del agente terapéutico y el vehículo, tal como se desvela en el presente documento, puede llevarse a cabo de varias maneras diferentes conocidas por los expertos en la materia. En algunas realizaciones, la asociación operativa puede tener lugar en solución. En otras realizaciones, la asociación operativa puede producirse en una fase sólida. Un método para asociar operativamente el agente terapéutico y el vehículo es mediante el uso de calor (por ejemplo, calor usando un método de microondas). En una realización, la reacción puede calentarse hasta una temperatura en el intervalo de aproximadamente 100 °C a aproximadamente 150 °C. En otra realización, el tiempo durante el cual se calientan los materiales varía de aproximadamente 5 a aproximadamente 40 minutos. Si se desea, la mezcla de reacción se puede enfriar a temperatura ambiente. Estas etapas se pueden llevar a cabo manualmente, mediante sistemas automatizados o mediante una combinación de ambos.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico y el agente dirigido por separado o en combinación pueden hacerse reaccionar con el vehículo para formar una mezcla. La mezcla se puede tratar (por ejemplo, incubar) en condiciones adecuadas para permitir que el agente diana y/o el agente terapéutico se asocien operativamente con el vehículo. Si es deseable, uno de los agentes y el vehículo pueden reaccionar antes de la adición del otro agente. En algunas realizaciones, el agente dirigido puede combinarse con el vehículo antes de la adición del agente terapéutico. En otras realizaciones, el agente terapéutico puede combinarse con el vehículo antes de la adición del agente dirigido. En aún otras realizaciones, el agente dirigido y el agente terapéutico se pueden combinar aproximadamente al mismo tiempo con el vehículo.

En algunas realizaciones, uno o más del agente dirigidos y el agente terapéutico puede asociarse operativamente con un resto antes de la formación del vehículo, en el que el resto forma parte del vehículo. Los ejemplos de restos incluyen un lípido, un azúcar, proteína o precursor peptídico (por ejemplo, un aminoácido o un monosacárido), una molécula anfifílica, un polímero o un monómero.

En algunas realizaciones en las que el vehículo es un vehículo polimérico no catiónico, el agente diana y/o el agente terapéutico se pueden unir a un monómero que se usará para formar parte del vehículo polimérico no catiónico. A continuación, el monómero puede polimerizarse usando métodos conocidos por los expertos en la materia para formar el vehículo polimérico no catiónico. Por ejemplo, un agente dirigido y/o agente terapéutico se puede unir al monómero de ácido glutámico antes de la polimerización. El monómero resultante con el agente dirigido y/o el agente terapéutico unido puede, a continuación, polimerizarse usando métodos conocidos por los expertos en la materia para formar el vehículo polimérico no catiónico.

En otras realizaciones, uno o más del agente dirigido y el agente terapéutico pueden asociarse operativamente con el vehículo después de que se forme. En algunas realizaciones, el vehículo puede estar operativamente asociado con el agente dirigido antes de que se asocie operativamente con el agente terapéutico. En otras realizaciones, el vehículo puede estar operativamente asociado con el agente dirigido después de que se haya asociado operativamente con el agente terapéutico. En algunas realizaciones, el agente dirigido y el agente terapéutico pueden estar ambos electrostáticamente asociados con el vehículo. En otras realizaciones, el agente dirigido y el agente terapéutico se pueden unir ambos covalentemente al vehículo. En aún otras realizaciones, un tipo de agente (por ejemplo, el agente dirigido o el agente terapéutico) puede estar asociado electrostáticamente con el vehículo y otro tipo de agente (por ejemplo, el agente terapéutico o agente dirigido) puede unirse covalentemente al vehículo.

En algunas realizaciones en las que se usa un vehículo de nanomaterial, uno o más del agente dirigido y el agente terapéutico pueden asociarse operativamente al vehículo de nanomaterial a través de síntesis en emulsión. En una realización, uno o más del agente dirigido y el agente terapéutico pueden asociarse operativamente con el vehículo de nanomaterial mediante un método de difusión de disolvente de doble emulsión, tal como el método de difusión de disolvente de emulsión de agua en aceite en agua. En otra realización, se puede usar un método de evaporación en emulsión.

Los vehículos bioestructurales que incluyen un azúcar pueden asociarse operativamente con el agente dirigido y/o el agente terapéutico mediante diversos métodos, incluyendo, pero sin limitaciones, trituración conjunta, amasado, dispersión de sólidos, evaporación del disolvente, coprecipitación, secado por pulverización, calentamiento por microondas y liofilización. Asimismo, cuando el vehículo bioestructural es una proteína o péptido, se pueden usar diversos métodos para asociar operativamente el vehículo bioestructural con el agente dirigido y/o el agente terapéutico. Los métodos de ejemplo para asociar operativamente un agente con una proteína o péptido incluyen ultrasonidos, cavitación y emulsión ultrasónica.

Las reacciones mencionadas anteriormente pueden tener lugar a cualquier temperatura adecuada, tal como la temperatura ambiente. Los disolventes, agentes de acoplamiento, catalizadores y/o tampones apropiados, tal como generalmente los conocen los expertos en la materia y/o tal como se describen en el presente documento se pueden usar para asociar operativamente el agente terapéutico, el agente dirigido y el vehículo.

Además, pueden usarse métodos adecuados conocidos por los expertos en la materia para aislar y/o purificar la composición terapéutica. Por ejemplo, una mezcla de reacción puede filtrarse en una solución de agua ácida. Cualquier precipitado que se forme puede filtrarse y lavarse con agua. Opcionalmente, el precipitado puede purificarse mediante cualquier método adecuado conocido por los expertos en la materia. Por ejemplo, el precipitado puede transferirse a acetona y disolverse, y la solución resultante puede filtrarse nuevamente en una solución de bicarbonato de sodio. Si se desea, la solución de reacción resultante se puede dializar en agua usando una membrana de celulosa y el polímero se puede liofilizar y aislar. Después de la formación de la composición terapéutica, también se puede medir cualquier cantidad libre de agente dirigido o agente terapéutico que no esté asociado operativamente con el vehículo. Por ejemplo, se puede usar cromatografía en capa fina (TLC) para confirmar la ausencia sustancial de un agente terapéutico libre que permanece en la composición terapéutica.

El agente dirigido y al agente terapéutico pueden estar asociados operativamente con el vehículo en diversas posiciones con respecto al vehículo. Dichas posiciones pueden ser fijas (por ejemplo, en las cadenas centrales, finales o laterales de un vehículo polimérico no catiónico) o relativas, por ejemplo, el vehículo puede exhibir una configuración en un medio en particular (tal como un medio acuoso), de modo que tiene porciones interiores y exteriores. En una realización, uno o más del agente dirigido y el agente terapéutico puede asociarse operativamente con un resto o superficie exterior del vehículo. En algunas realizaciones, uno o más del agente dirigido y el agente terapéutico puede asociarse operativamente con un resto o superficie interior del vehículo. En una realización, uno o más del agente dirigido y el agente terapéutico puede estar contenido, al menos parcialmente, en el interior del vehículo. En otra realización, uno o más del agente dirigido y el agente terapéutico puede estar contenido de forma sustancialmente completa en el interior del vehículo.

En algunas realizaciones en las que el vehículo es un vehículo polimérico no catiónico, uno o más del agente dirigido y el agente terapéutico puede asociarse operativamente con un resto de la cadena lateral del vehículo polimérico no catiónico. En otras realizaciones, uno o más del agente dirigido y el agente terapéutico puede asociarse operativamente con una unidad recurrente final o terminal del vehículo polimérico no catiónico. En todavía otras realizaciones, uno o más del agente dirigido y el agente terapéutico puede asociarse operativamente con el medio del vehículo polimérico no catiónico. En todavía otras realizaciones, uno o más del agente dirigido y el agente

terapéutico puede asociarse operativamente con el la estructura del vehículo polimérico no catiónico.

En algunas realizaciones en las que el vehículo es un vehículo liposómico, uno o más del agente dirigido y el agente terapéutico puede estar contenido parcial o completamente en el interior de la bicapa lipídica. Por ejemplo, el agente dirigido y/o el agente terapéutico puede estar contenido parcial o completamente entre dos capas lipídicas de la bicapa lipídica del vehículo liposómico.

En algunas realizaciones en las que el vehículo es un vehículo dendrítico, uno o más del agente dirigido y el agente terapéutico puede asociarse operativamente con un resto exterior de una ramificación del vehículo dendrítico. En algunas realizaciones, uno o más del agente dirigido y el agente terapéutico puede asociarse operativamente con un resto interior de una ramificación o el núcleo del vehículo dendrítico.

En algunas realizaciones en las que el vehículo se selecciona de un vehículo de nanomaterial, un vehículo bioestructural y un vehículo micelar, uno o más del agente dirigido y el agente terapéutico puede asociarse operativamente con una superficie exterior del vehículo. En otra realización, uno o más del agente dirigido y el agente terapéutico puede asociarse operativamente con una superficie interior del vehículo. Como ejemplo, uno o más del agente dirigido y el agente terapéutico puede estar encapsulado parcial o completamente dentro del vehículo.

En algunas realizaciones, un tipo de agente (por ejemplo, el agente terapéutico o el agente dirigido) puede estar asociado operativamente con el vehículo en una parte, mientras que otro tipo de agente (por ejemplo, el agente terapéutico o el agente dirigido) puede estar asociado operativamente con el vehículo en otra parte. Como ejemplo, el agente dirigido puede asociarse operativamente con un resto o superficie exterior del vehículo y el agente terapéutico puede asociarse operativamente con un resto o superficie interior del vehículo. En la alternativa, el agente terapéutico puede asociarse operativamente con una superficie exterior del vehículo y el agente dirigido puede asociarse operativamente con una superficie interior o resto interior, tal como un núcleo) del vehículo. En otras realizaciones, un tipo de agente (por ejemplo, el agente terapéutico o el agente dirigido) puede estar asociado operativamente con el vehículo aproximadamente en la misma parte. Como ejemplo, ambos agentes pueden estar asociados con un resto o superficie interior del vehículo. En la alternativa, ambos agentes pueden estar asociados con un resto o superficie exterior del vehículo. Cuando uno o más de los agentes están asociados con un resto o superficie interior, cada agente puede estar parcialmente o completamente encapsulado dentro del vehículo. Los expertos en la materia reconocerán que la ubicación y la orientación de la asociación pueden variar dependiendo de las propiedades del agente dirigido, agente terapéutico y vehículo específicos.

Los vehículos poliméricos no catiónicos descritos en el presente documento se pueden preparar de acuerdo con diversos métodos, además de los descritos anteriormente. Muchos de los vehículos descritos en el presente documento, tales como PGA, PGGA y PLGA, pueden estar disponibles comercialmente o prepararse usando métodos conocidos por los expertos en la materia.

Los vehículos liposómicos descritos en el presente documento pueden estar disponibles, por ejemplo, en NDF Corporation con el nombre comercial Coatsome EL. Como alternativa, los vehículos liposómicos descritos en el presente documento se pueden preparar usando métodos conocidos por los expertos en la materia. Véanse, por ejemplo, Liposome Technology, 3ª Ed., Informa Healthcare, Nueva York (2006), que se incorpora como referencia en su totalidad en el presente documento.

Los vehículos dendríticos pueden estar disponibles en el mercado a partir de diversas fuentes, por ejemplo, Dendritech, Midland, Michigan. En la alternativa, los vehículos dendríticos descritos en el presente documento se pueden preparar usando métodos conocidos por los expertos en la materia, incluyendo, pero sin limitaciones, síntesis divergente y síntesis convergente. Véase, por ejemplo, J. Peterson, et al., Synthesis and CZE Analysis of PAMAM Dendrimers with an Ethylenediamene Core, Proc. Estonian Acad. Sci. Chem., 50 (3): 156-166 (2001); C.J. Hawker, J.M.J. Frechet, Preparation of Polymers with Controlled Molecular Architecture, A New Convergent Approach to Dendritic Macromolecules, J. Am. Chem. Soc. 112: 7638-7647 (1990).

Los vehículos de nanomaterial descritos en el presente documento se pueden preparar de acuerdo con diversos métodos. Muchos de los vehículos de nanomaterial descritos en el presente documento, tal es como PLGA, nanopartículas de oro y nanotubos de carbono, pueden estar disponibles comercialmente o prepararse usando métodos conocidos por los expertos en la materia. Un nanotubo de carbono, por ejemplo, puede obtenerse a partir de fuentes comerciales o prepararse mediante diversos métodos, incluyendo, pero sin limitaciones, descarga de arco, ablación con láser, monóxido de carbono a alta presión y deposición de vapor químico.

Los vehículos bioestructurales descritos en el presente documento pueden estar disponibles comercialmente o se pueden preparar usando métodos conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, la ciclodextrina y muchos de sus derivados pueden estar disponibles comercialmente en diversas fuentes, tales como Cyclodextrin Technologies Development, Inc., High Springs, Florida. Se puede usar uno cualquiera de diversos métodos para expresar, purificar y generar proteínas. Los métodos para expresar, purificar y generar proteínas son conocidos en la materia, como se ilustra en Current Protocols in Protein Science, John Wiley and Sons, Inc. (2007), que se incorpora

en el presente documento como referencia para el propósito limitado de describir métodos de expresión, purificación y generación de proteínas. Los expertos en la materia pueden conocer métodos para la preparación de nanopartículas de albúmina. por ejemplo, Das, Saikat, et al., Aspirin Loaded Albumin Nanoparticles by Coacervation: Implications in Drug Delivery, Trends Biomater. Artif. Organs, 18(2):203-212 (2005).

5 Los vehículos micelares descritos en el presente documento pueden estar disponibles comercialmente o se pueden preparar usando métodos conocidos por los expertos en la materia. Los expertos en la materia reconocerán que muchos vehículos micelares pueden autoensamblarse a partir de sus moléculas anfífilas iniciales, tales como lípidos y/o polímeros, a la concentración micelar crítica (cmc) de las moléculas anfífilas y a la temperatura micelar crítica (tmc).

10 Los agentes dirigidos descritos en el presente documento pueden estar disponibles comercialmente o se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la materia. Además, los agentes terapéuticos descritos en el presente documento se pueden preparar de acuerdo con diversos métodos conocidos por los expertos en la materia. Ciertos agentes terapéuticos, tales como paclitaxel, pueden estar disponibles comercialmente. En algunas realizaciones, el agente terapéutico puede incluir un ácido nucleico, tal como ARNip, ADN, ARN o un ácido nucleico antisentido. En algunas realizaciones, un ácido nucleico puede adaptarse específicamente para estimular la degradación de una molécula en particular. Dicha molécula puede ser, por ejemplo, un inhibidor tisular de metaloproteinasas (TIMP) o una chaperona molecular. La chaperona molecular que se inhibe mediante la liberación del agente terapéutico a un órgano o tejido diana puede ser específica de colágeno, tal como la proteína de choque térmico 47 (HSP47). En algunas realizaciones, el ARNip se puede diseñar con una secuencia particular para reconocer HSP47. Los expertos en la materia reconocerán que están disponibles diversas técnicas de diseño de ácidos nucleicos de esta manera y que los ácidos nucleicos sintetizados químicamente pueden estar disponibles comercialmente.

25 Otra realización proporciona una composición farmacéutica que puede incluir una o más composiciones terapéuticas descritas en el presente documento y que incluye además al menos una seleccionada de un excipiente farmacéuticamente aceptable, un vehículo farmacéutico (distinguido del vehículo descrito en el presente documento) y un diluyente. En algunas realizaciones, se proporcionan profármacos, metabolitos, estereoisómeros, hidratos, solvatos, polimorfos y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en el presente documento (por ejemplo, la composición terapéutica que puede incluir un agente dirigido y un agente terapéutico).

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

35 En diversas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento (por ejemplo, la composición terapéutica que puede incluir un agente dirigido y un agente terapéutico) se pueden usar solos, en combinación con otros compuestos descritos en el presente documento o en combinación con uno o más agentes activos en los campos terapéuticos descritos en el presente documento.

40 En otro aspecto, la presente descripción se refiere a una composición farmacéutica que comprende uno o más agentes tensioactivos, vehículos farmacéuticos, diluyentes, excipientes, agentes suavizantes, agentes de suspensión, sustancias formadoras de película y auxiliares de recubrimiento fisiológicamente aceptables o una combinación de los mismos; y una composición (por ejemplo, la composición terapéutica que puede incluir un agente dirigido y un agente terapéutico) divulgado en el presente documento. Los vehículos o diluyentes adicionales aceptables para uso terapéutico son bien conocidos en la técnica farmacéutica y se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA (1990), que se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad. Los conservantes, estabilizantes, colorantes, edulcorantes, fragancias, agentes aromatizantes y similares se pueden proporcionar en la composición farmacéutica. Por ejemplo, se pueden añadir benzoato de sodio, ácido ascórbico y ésteres de ácido p-hidroxibenzoico como conservantes. Además, se pueden usar antioxidantes y agentes de suspensión. En diversas realizaciones, se pueden usar alcoholes, ésteres, alcoholes alifáticos sulfatados y similares como agentes tensioactivos; sacarosa, glucosa, lactosa, almidón, celulosa cristalizada, manitol, silicato anhidro ligero, aluminato de magnesio, aluminato metasilicato de magnesio, silicato de aluminio sintético, carbonato cálcico, carbonato ácido de sodio, hidrógenofosfato cálcico, carboximetilcelulosa de calcio y similares pueden usarse como excipientes; estearato de magnesio, talco, aceite endurecido y similares se pueden usar como agentes suavizantes; aceite de coco, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de cacahuete, aceite de soja se pueden usar como agentes de suspensión o lubricantes; ftalato de acetato de celulosa como un derivado de un hidrato de carbono, tal como celulosa o azúcar, o copolímero de acetato de metilo-

45
50
55
60

La expresión "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de una composición descrita en el presente documento (por ejemplo, la composición terapéutica que puede incluir un agente dirigido y un agente terapéutico) con otros componentes químicos, tales como diluyentes o vehículos farmacéuticos adicionales. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo. En la materia existen múltiples técnicas de

65

administración de una composición farmacéutica, incluyendo, pero sin limitaciones, administración oral, inyección, aerosol, parenteral y tópica. Las composiciones farmacéuticas también se pueden obtener haciendo reaccionar compuestos con ácidos inorgánicos u orgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares.

La expresión "vehículo farmacéutico" se refiere a un segundo compuesto químico, diferente y además del vehículo, que facilita la incorporación de un compuesto en células o tejidos. Por ejemplo, el sulfóxido de dimetilo (DMSO) es un vehículo utilizado habitualmente, ya que facilita la absorción de muchos compuestos orgánicos en las células o tejidos de un organismo.

El término "diluyente" se refiere a compuestos químicos diluidos en agua que disolverán la composición de interés (por ejemplo, la composición terapéutica que puede incluir un agente dirigido y un agente terapéutico), así como estabilizar la forma biológicamente activa del compuesto. Las sales disueltas en soluciones tamponadas se utilizan como diluyentes en la materia. Una solución tamponada habitualmente utilizada es solución salina tamponada con fosfato porque imita las condiciones de sal de la sangre humana. Dado que las sales tampón pueden controlar el pH de una solución a bajas concentraciones, un diluyente tamponado rara vez modifica la actividad biológica de un compuesto. Tal como se usa en el presente documento, un "excipiente" se refiere a una sustancia inerte que se agrega a una composición para proporcionar, sin limitaciones, volumen, consistencia, estabilidad, capacidad de unión, lubricación, capacidad de desintegración, etc., a la composición. Un "diluyente" es un tipo de excipiente.

La expresión "fisiológicamente aceptable" se refiere a un vehículo o diluyente farmacéutico que no anula la actividad biológica y las propiedades del compuesto.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden administrarse a un paciente humano *per se* o en composiciones farmacéuticas donde se mezclan con otros ingredientes activos, como en terapia de combinación, o vehículos o excipientes farmacéuticamente adecuados. Las técnicas para la formulación y administración de los compuestos de la presente solicitud se pueden encontrar en "Remington's Pharmaceutical Sciences," Mack Publishing Co., Easton, PA, 18ª Edición, 1990.

Las vías de administración adecuadas pueden incluir, por ejemplo, administración oral, rectal, transmucosa, tópica o intestinal; administración parenteral, incluyendo inyecciones intramusculares, subcutáneas, intravenosas e intramedulares, así como inyecciones intratecales, intraventriculares directas, intraperitoneales, intranasales o intraoculares. Los compuestos (por ejemplo, la composición terapéutica que puede incluir un agente dirigido y un agente terapéutico) también se pueden administrar en formas de dosificación de liberación sostenida o controlada, incluyendo inyecciones de depósito, bombas osmóticas, píldoras, parches transdérmicos (incluyendo electrotransporte) y similares, para administración pulsada prolongada y/o temporizada a una velocidad predeterminada.

Las composiciones farmacéuticas se pueden fabricar de una manera que se conoce por sí misma, por ejemplo, por medio de mezclado convencional, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento o formación de comprimidos.

Las composiciones farmacéuticas se pueden formular de un modo convencional usando uno o más vehículos fisiológicamente aceptables, que comprenden excipientes y adyuvantes que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. La formulación adecuada depende de la vía de administración escogida. Se puede usar cualquiera de las técnicas, vehículos farmacéuticos y excipientes bien conocidos, como adecuados y tal como se conocen en la materia; *por ejemplo*, en Remington's Pharmaceutical Sciences, en lo que antecede.

Los inyectables se pueden preparar en formas convencionales, ya sea como soluciones líquidas o suspensiones, formas sólidas adecuadas para solución o suspensión en líquidos antes de la inyección, o como emulsiones. Los excipientes adecuados son, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa, manitol, lactosa, lecitina, albúmina, glutamato de sodio, clorhidrato de cisteína y similares. Además, si se desea, las composiciones farmacéuticas inyectables pueden contener cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas, tales como agentes humectantes, agentes tamponantes del pH y similares. Los tampones fisiológicamente compatibles incluyen, aunque sin limitaciones, solución de Hank, solución de Ringer o tampón salino fisiológico. Si se desea, se pueden utilizar preparaciones potenciadoras de la absorción.

Para administración transmucosa, se pueden usar penetrantes apropiados de la barrera a atravesar en la formulación.

Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral, *por ejemplo*, mediante inyección en bolo o infusión continua, incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma hidrosoluble. Adicionalmente, se pueden preparar suspensiones de los compuestos activos como suspensiones oleosas para inyección adecuadas. Las suspensiones inyectables acuosas pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales

como carboximetilcelulosa sódica, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes o agentes adecuados para aumentar la solubilidad de los compuestos y permitir la preparación de soluciones muy concentradas. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones
5 pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el principio activo puede estar en forma de polvo para su reconstitución con un vehículo adecuado, *por ejemplo*, agua apirógena estéril, antes del uso.

10 Para administración oral, la composición se puede formular fácilmente combinando las composiciones de interés (por ejemplo, la composición terapéutica que puede incluir un agente dirigido y un agente terapéutico) con vehículos farmacéuticos bien conocidos en la materia. Dichos vehículos farmacéuticos, que se pueden usar además del vehículo o vehículos divulgados anteriormente, permiten que las composiciones se formulen como comprimidos,
15 píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, suspensiones acuosas, suspensiones y similares, para la ingestión oral por un paciente que se va a tratar. Las preparaciones farmacéuticas para su uso oral pueden obtenerse combinando los compuestos activos con un excipiente sólido, moliendo opcionalmente una mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir sustancias auxiliares adecuadas, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados son, en particular, cargas, tales como azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa tales como, por ejemplo,
20 almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, y/o polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, pueden añadirse agentes disgregantes, tales como polivinilpirrolidona reticulada, agar, o ácido alginico, o una sal del mismo tal como alginato sódico. Los núcleos de pastillas se proporcionan con recubrimientos adecuados. Para ello se pueden utilizar soluciones de azúcar concentradas, que pueden contener opcionalmente goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, gel
25 de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Se pueden añadir colorantes o pigmentos a los recubrimientos de comprimidos o grageas para identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis del compuesto activo. Para ello se pueden utilizar soluciones de azúcar concentradas, que pueden contener opcionalmente goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, gel
30 de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Se pueden añadir colorantes o pigmentos a los recubrimientos de comprimidos o grageas para identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis del compuesto activo.

Las preparaciones farmacéuticas que se pueden usar por vía oral incluyen cápsulas de ajuste a presión hechas de gelatina, así como cápsulas blandas selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las
35 cápsulas de ajuste a presión pueden contener los ingredientes activos en mezcla con la carga, tal como lactosa, aglutinantes tales como almidones y/o lubricantes, tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, pueden añadirse estabilizantes. Todas las formulaciones para administración oral deberán estar en dosis adecuadas para dicha
40 administración.

Para administración bucal, las composiciones puede tomar la forma de comprimidos o pastillas formulados de forma convencional.

45 Para la administración por inhalación, la composición se puede administrar convenientemente en forma de una presentación de pulverización en aerosol en envases presurizados o un nebulizador, usando un propulsor adecuado, *por ejemplo*, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, o dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una
50 válvula la cual administra una cantidad medida. Las cápsulas y cartuchos de, *por ejemplo*, gelatina para su uso en un inhalador o insuflador pueden formularse conteniendo una mezcla de polvo del compuesto y una base de polvo adecuada, tal como lactosa o almidón.

En el presente documento se describen adicionalmente diversas composiciones farmacéuticas bien conocidas en la técnica farmacéutica para usos que incluyen administración intraocular, intranasal e intraauricular. Los penetrantes
55 adecuados para estos usos son generalmente conocidos en la materia. Tales formulaciones farmacéuticas adecuadas se formulan con mayor frecuencia y, preferentemente, para que sean estériles, isotónicas y tamponadas para estabilidad y comodidad. Las composiciones farmacéuticas para administración intranasal también pueden incluir gotas y aerosoles preparados a menudo para simular en muchos aspectos secreciones nasales para asegurar el mantenimiento de la acción ciliar normal. Como se revela en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Ed., Mack
60 Publishing Co., Easton, PA (1990), que se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad y bien conocidas por los expertos en la materia, las formulaciones adecuadas son más a menudo y, preferentemente, isotónicas, ligeramente tamponadas para mantener un pH de 5,5 a 6,5, y, con mayor frecuencia y, preferentemente, incluyen conservantes antimicrobianos y estabilizadores de fármacos adecuados. Las formulaciones farmacéuticas para administración intraauricular incluyen suspensiones y ungüentos para aplicación tópica en el oído. Los
65 disolventes habituales para tales formulaciones aurales incluyen glicerina y agua.

Las composiciones también se pueden formular en composiciones rectales, tales como supositorios o enemas de retención, *por ejemplo*, que contienen bases para supositorio convencionales, tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

- 5 Además de las formulaciones descritas anteriormente, las composiciones también se pueden formular en forma de una preparación depot. Dichas formulaciones de acción prolongada pueden administrarse mediante implantación (por ejemplo subcutánea o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. Por lo tanto, por ejemplo, los compuestos se pueden formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo en forma de una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o en forma de derivados escasamente solubles, por ejemplo, como una sal escasamente soluble.

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

25 En el presente documento se describen métodos para tratar una afección caracterizada por fibrosis anormal, que puede incluir administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de composiciones terapéuticas como se describe en el presente documento. Las afecciones caracterizadas por fibrosis anormal pueden incluir cáncer y/o una enfermedad fibrótica. Los tipos de cáncer que pueden tratarse o mejorarse mediante una composición terapéutica descrita en el presente documento incluyen, aunque sin limitaciones, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de hígado, cáncer de estómago y cáncer de colon. En una realización, el cáncer que puede tratarse o mejorarse es cáncer de páncreas. En otra realización, el cáncer que puede tratarse o mejorarse es cáncer de pulmón. Los tipos de enfermedad fibrótica que pueden tratarse o mejorarse mediante una composición terapéutica descrita en el presente documento incluyen, aunque sin limitaciones, fibrosis hepática, cirrosis hepática, pancreatitis, fibrosis pancreática, fibrosis quística, cicatrización de las cuerdas vocales, fibrosis de la mucosa de las cuerdas vocales, fibrosis laríngea, fibrosis pulmonar, fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis quística, mielofibrosis, fibrosis retroperitoneal y fibrosis sistémica nefrogénica. En una realización, la afección que puede tratarse o mejorarse es fibrosis hepática.

40 Las composiciones o composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se pueden administrar al sujeto por cualquier medio adecuado. Los ejemplos no limitantes de métodos de administración incluyen, entre otros, (a) administración a través de vías orales, cuya administración incluye la administración en cápsulas, comprimidos, gránulos, pulverización, jarabes u otras formas similares; (b) administración a través de vías no orales tales como rectal, vaginal, intrauretral, intraocular, intranasal o intraauricular, cuya administración incluye la administración como una suspensión acuosa, una preparación oleosa o similar o como un goteo, pulverización, supositorio, bálsamo, pomada o similar; (c) administración mediante inyección, subcutánea, intraperitoneal, intravenosa, intramuscular, intradérmica, intraorbital, intracapsular, intraespinal, intraesternal o similar, incluida administración en bomba de infusión; (d) administración local, tal como mediante inyección directamente en el área renal o cardíaca, por ejemplo, mediante implantación de depósito; así como (e) administración tópica; tal como los expertos en la materia consideren adecuado para poner en contacto el compuesto activo con el tejido vivo.

50 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración incluyen composiciones en las que los ingredientes activos están contenidos en una cantidad eficaz para alcanzar el propósito previsto. La cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos descritos en el presente documento requeridos como dosis dependerá de la vía de administración, el tipo de animal, incluyendo seres humanos, que se está tratando y las características físicas del animal específico en consideración. La dosis se puede adaptar para lograr el efecto deseado, pero dependerá de factores tales como el peso, la dieta, la medicación concurrente y otros factores que los expertos en la medicina reconocerán. Más específicamente, una cantidad terapéuticamente eficaz significa una cantidad de un compuesto eficaz para prevenir, aliviar o mejorar uno o más síntomas de una enfermedad o prolongar la supervivencia del sujeto que se está tratando. La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz entra bien en de la capacidad de los expertos en la técnica, especialmente a la luz de la descripción detallada proporcionada en el presente documento.

60 Como será fácilmente evidente para el experto en la técnica, la dosificación útil in vivo a administrar y el modo particular de administración variarán dependiendo de la edad, el peso y las especies de mamíferos tratadas, los compuestos particulares empleados y el uso específico para el que se emplean estos compuestos. La determinación de los niveles de dosificación eficaces, es decir los niveles de dosificación necesarios para lograr el resultado deseado, puede realizarla un experto en la materia usando métodos farmacológicos de rutina. Normalmente, las aplicaciones clínicas humanas de productos se inician a niveles de dosificación más bajos, aumentándose el nivel de

dosificación hasta que se consigue el efecto deseado. Como alternativa, se pueden usar estudios *in vitro* aceptables para establecer dosis útiles y rutas de administración de las composiciones identificadas por los presentes métodos usando métodos farmacológicos establecidos.

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

- 15 La formulación exacta, la vía de administración y la dosificación para las composiciones farmacéuticas pueden ser elegidas por el médico individual a la vista del estado del paciente. (Véase, por ejemplo, Fingl et al. 1975, en "The Pharmacological Basis of Therapeutics", que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad, con referencia concreta al Cap. 1, pág. 1). Normalmente, el intervalo de dosis de la composición administrada al paciente puede ser de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1000 mg/kg del peso corporal del paciente. La dosificación puede ser una sola o una serie de dos o más administradas en el transcurso de uno o más días, según lo necesite el paciente. En casos en los que las dosificaciones humanas para compuestos se han establecido para al menos alguna afección, las dosificaciones serán aproximadamente las mismas, o dosificaciones que son de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 500 %, más preferentemente de aproximadamente 25 % a aproximadamente 250 % de la dosificación humana establecida. Cuando no se establece una dosificación en seres humanos, como será el caso para las composiciones farmacéuticas descubiertas recientemente, se puede deducir una dosificación humana adecuada de los valores de DE50 o DI50 u otros valores apropiados derivados de estudios *in vitro* o *in vivo*, según lo calificado por los estudios de toxicidad y eficacia en animales.

- 30 Cabe señalar que el médico tratante sabría cómo y cuándo finalizar, interrumpir o ajustar la administración debido a la toxicidad o disfunciones orgánicas. Por el contrario, el médico encargado del tratamiento también sabrá cómo ajustar el tratamiento a niveles mayores si la respuesta clínica no fuera la adecuada (excluyendo la toxicidad). La magnitud de una dosis administrada en el tratamiento del trastorno de interés variará con la gravedad de la afección que se va a tratar y con la vía de administración y similares. La gravedad de la afección se puede evaluar, por ejemplo, en parte, mediante procedimientos de evaluación pronóstica convencionales. Además, la dosis, y quizá la frecuencia de la dosis, también variarán de acuerdo con la edad, el peso corporal y la respuesta del paciente individual. Un programa comparable al tratado anteriormente se puede usar en medicina veterinaria.

- 35 Aunque la dosificación exacta se determinará según el fármaco, en la mayoría de los casos, se pueden hacer 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 aproximadamente 0,1 mg a 2000 mg de cada ingrediente activo, preferentemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg, por ejemplo de 5 a 200 mg. En otras realizaciones, una dosis intravenosa, subcutánea o intramuscular de cada ingrediente activo de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg, preferentemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 60 mg, por ejemplo, se usa de aproximadamente 1 a aproximadamente 40 mg. En los casos de administración de una sal farmacéuticamente aceptable, las dosificaciones pueden calcularse como la base libre. En algunas realizaciones, la composición se administra de 1 a 4 veces al día. Como alternativa, las composiciones pueden administrarse mediante infusión intravenosa continua, preferentemente a una dosis de cada ingrediente activo hasta aproximadamente 1000 mg al día. Como apreciarán los expertos en la materia, en ciertas situaciones puede ser necesario administrar los compuestos descritos en el presente documento en cantidades que excedan, o incluso que excedan mucho, el intervalo de dosis preferido indicado anteriormente para tratar eficaz y agresivamente particularmente enfermedades o infecciones agresivas. En algunas realizaciones, los compuestos se administrarán durante un período de terapia continua, por ejemplo, durante una semana o más, o durante meses o años.

- 50 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 moduladores o la concentración efectiva mínima (CME). La CME variará para cada compuesto pero puede estimarse a partir de datos *in vitro*. Las dosis necesarias para lograr la CME dependerán de las características individuales y la vía de administración. Sin embargo, los ensayos o bioensayos de HPLC se pueden usar para determinar las concentraciones en plasma.

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

En casos de administración local o captación selectiva, la concentración local efectiva del fármaco puede no estar relacionada con la concentración plasmática.

- 65 La cantidad de composición administrada puede depender del sujeto que se está tratando, del peso del sujeto, la gravedad de la afección, la forma de administración y el juicio del médico que prescribe.

Las composiciones descritas en el presente documento (por ejemplo, la composición terapéutica que puede incluir un agente dirigido y un agente terapéutico) se pueden evaluar para determinar su eficacia y toxicidad usando métodos conocidos. Por ejemplo, la toxicología de un compuesto particular o de un subconjunto de los compuestos, que comparten ciertos restos químicos, puede establecerse determinando la toxicidad *in vitro* hacia una línea celular, tal como una línea celular de mamífero y, preferentemente, humana. Los resultados de tales estudios a menudo son predictivos de toxicidad en animales, tales como mamíferos, o más específicamente, seres humanos. Como alternativa, la toxicidad de compuestos particulares en un modelo animal, tales como ratones, ratas, conejos o monos, se puede determinar usando métodos conocidos. La eficacia de un compuesto particular puede establecerse utilizando varios métodos reconocidos, tales como métodos *in vitro*, modelos animales o ensayos clínicos en seres humanos. Existen modelos *in vitro* reconocidos para casi todas las clases de afecciones, incluyendo, aunque sin limitaciones, cáncer, enfermedades cardiovasculares y diversas disfunciones inmunológicas. De forma análoga, se pueden usar modelos animales aceptables para establecer la eficacia de los productos químicos para tratar tales afecciones. Cuando se selecciona un modelo para determinar la eficacia, el experto en la técnica puede guiarse por el estado de la técnica para elegir un modelo, la dosis y la vía de administración y el régimen apropiados. Es evidente que, los ensayos clínicos en seres humanos también se pueden usar para determinar la eficacia de un compuesto en seres humanos.

Las composiciones pueden presentarse, si se desea, en un envase o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas de dosificación unitaria que contiene el ingrediente activo. El envase puede comprender, por ejemplo, papel de aluminio de metal o plástico, tal como un envase de tipo blíster. El envase o dispositivo dispensador puede estar acompañado de instrucciones para administración. El envase o dispositivo dispensador también se acompaña de una nota asociada con el contenedor en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos o productos biológicos, en la que se refleja la aprobación de la agencia de la forma del fármaco para administración en seres humano. Dicha nota puede ser, por ejemplo, el etiquetado aprobado por la Food and Drug Administration de EE.UU. para fármacos de prescripción médica o el prospecto aprobado. Las composiciones que comprenden un compuesto formulado en un vehículo farmacéutico aceptable también se pueden preparar, introducir en un recipiente adecuado y etiquetarse para el tratamiento de una afección para la que están indicadas.

30 Ejemplos

Los siguientes ejemplos se proporcionan con el fin de describir adicionalmente las realizaciones descritas en el presente documento y no limitan el alcance de la invención.

35 Ejemplo 1

Se preparó una composición de poli-ácido L-glutámico (PGA)-retinol según el esquema general ilustrado en la Figura 1 como sigue: se disolvió ácido poli-L-glutámico (PGA, 200 mg) en DMF (10 ml). A la solución se añadieron retinol (10 mg) y EDC (30 mg) y DMAP (5 mg). La solución se colocó en un estado de microondas durante 5 minutos. La mezcla de reacción se vertió en una solución de HCl 0,2N. El precipitado blanco se aisló mediante centrifugación. El precipitado se volvió a disolver en una solución de bicarbonato sódico 0,5 M. La solución se colocó en diálisis frente a agua. El producto PGA-retinol se liofilizó. La identidad del producto se confirmó mediante RMN de ¹H. También se obtuvo el mismo producto, PGA-retinol, y se confirmó mediante RMN de ¹H comenzando con 5 mg de retinol.

45 Ejemplo 2

Se preparó una composición de poli(L-γ-glutamylglutamina) (PGGA)-retinol según el esquema general ilustrado en la Figura 2 como sigue: se disolvió poli(L-γ-glutamylglutamina) (PGGA, 200 mg) en DMF (10 ml). A la solución se añadieron retinol (5 mg) y EDC (30 mg) y DMAP (5 mg). La solución se colocó en un estado de microondas durante 5 minutos. La mezcla de reacción se vertió en una solución de HCl 0,2 N. El precipitado blanco se aisló mediante centrifugación. El precipitado se volvió a disolver en una solución de bicarbonato sódico 0,5 M. La solución se colocó en diálisis frente a agua. El producto PGA-retinol se liofilizó. La identidad del producto se confirmó mediante RMN de ¹H.

55 Ejemplo 3

Se preparó una composición de paclitaxel-PGA-retinol según el esquema general ilustrado en la Figura 3 como sigue: el PGA-retinol del ejemplo 1 (150 mg) se acidificó con una solución de HCl 0,2 N. La forma ácida de PGA-retinol se aisló mediante centrifugación y se liofilizó. La forma ácida (100 mg) se disolvió a continuación en DMF (10 ml). A la solución se añadieron paclitaxel (10 mg), EDC (30 mg) y DMAP (5 mg). La solución se colocó en un estado de microondas durante 5 minutos. La mezcla de reacción se vertió en una solución de HCl 0,2 N. El precipitado blanco se aisló mediante centrifugación. El precipitado se volvió a disolver en una solución de bicarbonato sódico 0,5 M. La solución se colocó en diálisis frente a agua. Se liofilizó el producto. La identidad del producto se confirmó mediante RMN de ¹H.

Ejemplo 4

Se preparó una composición de paclitaxel-PGGA-retinol según el esquema general ilustrado en la Figura 4 como sigue: el PGGA-retinol del ejemplo 2 (150 mg) se acidificó con una solución de HCl 0,2 N. La forma ácida de PGGA-retinol se aisló mediante centrifugación y se liofilizó. La forma ácida (100 mg) se disolvió a continuación en DMF (10 ml). A la solución se añadieron paclitaxel (10 mg), EDC (30 mg) y DMAP (5 mg). La solución se colocó en un estado de microondas durante 5 minutos. La mezcla de reacción se vertió en una solución de HCl 0,2 N. El precipitado blanco se aisló mediante centrifugación. El precipitado se volvió a disolver en una solución de bicarbonato sódico 0,5 M. La solución se colocó en diálisis frente a agua. Se liofilizó el producto. La identidad del producto se confirmó mediante RMN de ¹H.

Ejemplo 5Síntesis de Rojo Texas-Poli(ácido L-glutámico) -colesterol (TR-PGA-colesterol)

Se introdujo ácido poli-L-glutámico (PGA, 99,7 mg) en un matraz redondo de 50 ml. A la mezcla se añadió DMF anhidro (15ml) y la suspensión se agitó durante 30 minutos. Se agregaron colesterol (5,9 mg), EDC (10,7 mg) y una cantidad traza de DMAP. La mezcla se agitó durante 40 horas. Se añadieron rojo Texas (1 mg en 1 ml de DMF), EDC (300 µl, 5 mg/ml de DMF) y HOBt (300 µl, 1 mg/ml de DMF) a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó durante 15 horas. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa de HCl 0,2 N (75 ml). La mezcla resultante se transfirió a tubos de centrifuga y se centrifugó. Se descartó el sobrenadante. El sólido se disolvió en una solución acuosa de NaHCO₃ 0,5N (aproximadamente 60 ml). A continuación, la solución se dializó frente a agua desionizada, se filtró a través de un filtro de jeringa de acetato de celulosa de 0,45 µm y se liofilizó. Se obtuvo TR-PGA-colesterol (90 mg) y se caracterizó mediante RMN de ¹H y espectroscopia UV-Vis.

Ejemplo 6Síntesis de Rojo Texas-Poli(ácido L-glutámico) -retinoide (TR-PGA-retinoide)

Se introdujo ácido poli-(L-glutámico) (PGA, 95,6 mg) en un matraz redondo de 50ml. Se añadió DMF anhidro (15 ml) al matraz y la suspensión se agitó durante 30 minutos. Se agregaron retinol (5,5 mg), EDC (12,7 mg) y una cantidad traza de DMAP. La mezcla se agitó durante 40 horas. Se añadieron rojo Texas (1 mg en 1 ml de DMF), EDC (300 µl, 5 mg/ml de DMF) y HOBt (300 µl, 1 mg/ml de DMF) a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó durante 15 horas. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa de HCl 0,2 N (75 ml). La mezcla resultante se transfirió a tubos de centrifuga y se centrifugó. Se descartó el sobrenadante. El sólido se disolvió en una solución acuosa de NaHCO₃ 0,5 N (aproximadamente 60 ml). A continuación, la solución se dializó frente a agua desionizada, se filtró a través de un filtro de jeringa de acetato de celulosa de 0,45 µm y se liofilizó. Se obtuvo TR-PGA-retinoide (93 mg) y se caracterizó mediante RMN de ¹H y espectroscopia UV-Vis.

Ejemplo 7Síntesis de Rojo Texas-Poli(L-γ-glutamylglutamina)-retinoide (TR-PGGA-retinoide)

Se introdujo poli(L-γ-glutamylglutamina) (PGGA, 95,5 mg) en un matraz redondo de 50 ml. Se añadió DMF anhidro (6 ml) al matraz y la suspensión se agitó durante 30 minutos. Se agregaron retinol (5,0 mg), EDC (16,3 mg) y una cantidad traza de DMAP. La mezcla se agitó durante 40 horas. Se añadieron rojo Texas (1 mg en 1 ml de DMF), EDC (300 µl, 5 mg/ml de DMF) y HOBt (300 µl, 1 mg/ml de DMF) a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó durante 15 horas. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa de HCl 0,2 N (75 ml). La mezcla resultante se transfirió a tubos de centrifuga y se centrifugó. Se descartó el sobrenadante. El sólido se disolvió en una solución acuosa de NaHCO₃ 0,5N (aproximadamente 60 ml). La solución luego se dializó frente a agua desionizada, se filtró a través de un filtro de jeringa de acetato de celulosa de 0,45 µm y se liofilizó. Se obtuvo TR-PGGA-retinoide (91 mg) y se caracterizó mediante RMN de ¹H y espectroscopia UV-Vis.

Ejemplo 8Síntesis de Rojo Texas-Dextrano-Ácido oleico (TR-Dextrano-Ácido oleico)

Las siguientes concentraciones de compuestos se prepararon en DMF:

[EDC y HOBt] en DMF = 5 mg/ml
 [TR-Dextrano-Lys] en DMF = 5 mg/ml
 [Ácido oleico] en DMF = 3,2 mg/ml

Se añadió una solución de ácido oleico (25 µl, 3,2 mg/ml en DMF) a una solución de EDC y HOBt (500 µl, 5 mg/ml en DMF). La reacción se agitó durante 25 minutos. Se añadió una suspensión de TR-Dextrano-Lys (1000 µl, 5 mg/ml en DMF) a la mezcla de reacción y se agitó durante 10 minutos. Se añadió agua (1 ml) y la mezcla de reacción se

agitó durante 15 horas. La solución se dializó frente a agua desionizada, se filtró a través de un filtro de jeringa de acetato de celulosa de 0,22 μm y se liofilizó. Se obtuvo ácido TR-dextrano-oleico (5 mg) y se caracterizó mediante espectroscopia UV-Vis.

5 Ejemplo 9

Síntesis de Rojo Texas-Dextrano-retinoide (TR-Dextrano-retinoide)

Las siguientes concentraciones de compuestos se prepararon en DMF:

10 [EDC y HOBt] en DMF = 5 mg/ml [TR-Dextrano-Lys] en DMF = 5 mg/ml [ácido retinoico] en DMF = 1,2 mg/ml

15 Se añadió una solución de ácido retinoico (100 μl , 1,2 mg/ml en DMF) a una solución de EDC y HOBt (500 μl , 5 mg/ml en DMF). La reacción se agitó durante 25 minutos. Se añadió una suspensión de TR-Dextrano-Lys (1000 μl , 5 mg/ml en DMF) a la mezcla de reacción y se agitó durante 10 minutos. Se añadió agua (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 horas. La solución se dializó frente a agua desionizada. La solución se filtró a través de un filtro de jeringa de acetato de celulosa de 0,22 μm y se liofilizó. Se obtuvo ácido TR-dextrano-retinoide (5 mg) y se caracterizó mediante espectroscopia UV-Vis.

20 Ejemplo 10

Captación de células HSC-T6 de compuestos retinoides

25 Las células HSC-T6, que expresan un receptor de proteína de unión a vitamina A, se sembraron un día antes del experimento en una placa de 96 pocillos (100 μl de medio de cultivo por pocillo). Se disolvieron TR-PGA-colesterol, TR-PGA-retinoide, TR-PGGA-retinoide, TR-Dextrano-ácido oleico y TR-Dextrano-retinoide, como se preparó en los Ejemplos 5-9, en agua para obtener aproximadamente 2-4 mg/ml de soluciones madre. Las soluciones se diluyeron con medio de cultivo y se incubaron durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron 15 μl a las células. Después de incubar las células en solución, se retiró el medio de cultivo. Las células se lavaron una vez con DPBS y se añadió medio de cultivo nuevo (100 μl de medio de cultivo por pocillo). La absorbancia (las longitudes de onda de excitación y emisión fueron de 560 nm y 590 nm, respectivamente) se leyó con un lector de fluorescencia de placa BioTek FLx800 de 96 pocillos y se registró. Los resultados se muestran en las Figuras 8-9.

35 La Figura 8 compara la captación celular de un complejo de rojo Texas-vehículo polimérico no catiónico-retinoide con la captación celular de rojo Texas-vehículo polimérico no catiónico-colesterol. Una mayor absorbancia indica una mayor densidad óptica y una mayor captación celular. Por lo tanto, la Figura 8 ilustra que las composiciones de retinoides dieron como resultado una mayor captación celular que la composición de colesterol. La Figura 9 compara la captación celular de rojo Texas-dextrano-retinoide con la captación celular de rojo Texas-dextrano-oleico. Similar a la figura 8, una mayor absorbancia indica una mayor densidad óptica y una mayor captación celular. Por lo tanto, la
40 Figura 9 ilustra que la composición de retinoide dio como resultado una mayor captación celular que la composición de colesterol.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende:

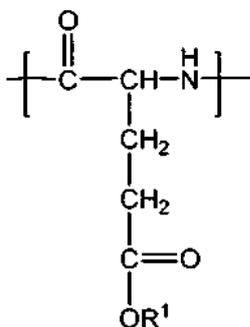
5 un vehículo seleccionado del grupo que consiste en un vehículo polimérico no catiónico, un vehículo liposómico, un vehículo dendrítico, un vehículo de nanomaterial, un vehículo bioestructural y un vehículo micelar;
 un agente dirigido asociado operativamente al vehículo, en donde el agente dirigido comprende un retinoide; y un
 10 agente dirigido asociado operativamente al vehículo, en donde el agente terapéutico exhibe una actividad terapéutica tras la administración a un órgano o un tejido diana, y en donde la actividad terapéutica se selecciona de entre el grupo que consiste en inhibir la fibrosis dentro del órgano o del tejido diana e inhibir el crecimiento de una célula cancerosa dentro del órgano o del tejido diana.

2. La composición terapéutica de la reivindicación 1, en la que el retinoide se selecciona del grupo que consiste en retinol, retinal y ácido retinoico, o en donde el retinoide se selecciona del grupo que consiste en todo-trans retinol, ácido todo-trans-retinoico, palmitato de retinilo, 11-cis-retinal y ácido 13-cis-retinoico.

3. La composición terapéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde el órgano diana se selecciona de entre el grupo que consiste en el hígado, el páncreas, el riñón, los pulmones, el esófago, la laringe, la médula ósea y el cerebro.

4. La composición terapéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el agente dirigido proporciona un aumento en la selectividad de administración de la composición terapéutica, tras la administración al órgano o al tejido diana, que es de al menos aproximadamente el doble en comparación con el de una composición terapéutica comparable de otro modo sin el agente dirigido.

5. La composición terapéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el vehículo polimérico es un vehículo polimérico no catiónico que comprende una unidad recurrente de la fórmula (I):

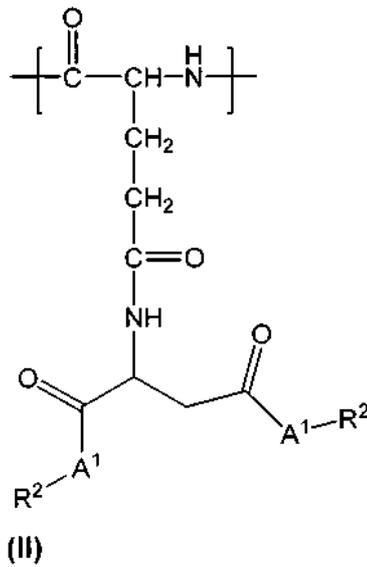


(I)

30

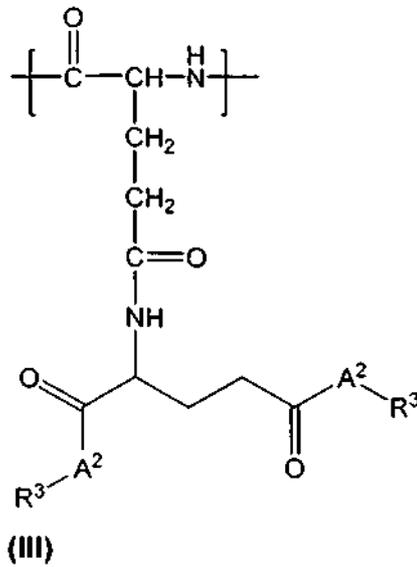
en la que:

35 cada R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, amonio y un metal alcalino;
 o en donde el vehículo es un vehículo polimérico no catiónico que comprende una unidad recurrente de la fórmula (II):



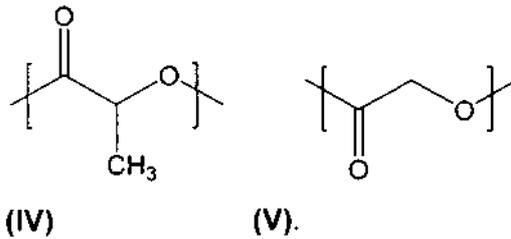
en la que:

- 5 cada A¹ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en oxígeno y NR⁴;
 cada R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo C₁₋₁₀
 opcionalmente sustituido, un arilo C₆₋₂₀ opcionalmente sustituido, amonio y un metal alcalino; y
 R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;
 10 o en donde el vehículo es un vehículo polimérico no catiónico que comprende una unidad recurrente de la
 fórmula (II):



en la que:

- 15 cada A² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en oxígeno y NR⁵;
 cada R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo C₁₋₁₀
 opcionalmente sustituido, un arilo C₆₋₂₀ opcionalmente sustituido, amonio y un metal alcalino; y
 R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;
 20 o en donde el vehículo polimérico no catiónico comprende una unidad recurrente seleccionada del grupo que
 consiste en la fórmula (IV) y la fórmula (V):



- 5 6. La composición terapéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el vehículo es un vehículo polimérico no catiónico que comprende ácido poli-glutámico (PGA).
7. La composición terapéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el vehículo es un vehículo polimérico no catiónico que comprende uno o más de poli(γ -L-glutamilglutamina) (PGGA), poli(γ -L-aspartilglutamina) (PGAA) y poli(ácido láctico-ácido coglicólico (PLGA).
- 10 8. La composición terapéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 5-7, en donde el vehículo polimérico no catiónico comprende una micropartícula o una nanopartícula.
9. La composición terapéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde el agente terapéutico inhibe sustancialmente la activación de células estrelladas tras la liberación al tejido u órgano diana.
- 15 10. La composición terapéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde el agente terapéutico comprende un agente seleccionado del grupo que consiste en un ácido nucleico y un agente anticanceroso.
- 20 11. La composición terapéutica de la reivindicación 10, en la que el agente terapéutico, tras la administración al órgano o tejido diana, inhibe sustancialmente la actividad de HSP47.
12. La composición terapéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 10-11, en la que el agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en ARNip, ADN, ARN y un ácido nucleico antisentido.
- 25 13. Uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de una o más de las composiciones terapéuticas de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 en la preparación de un medicamento para tratar un estado caracterizado al menos en parte por fibrosis anormal.
- 30 14. Una composición terapéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 12 para su uso en el tratamiento de una afección caracterizada al menos en parte por fibrosis anormal.
15. El uso de la reivindicación 13 o la composición terapéutica de la reivindicación 14, en el que dicha afección se selecciona del grupo que consiste en una enfermedad fibrótica y cáncer.

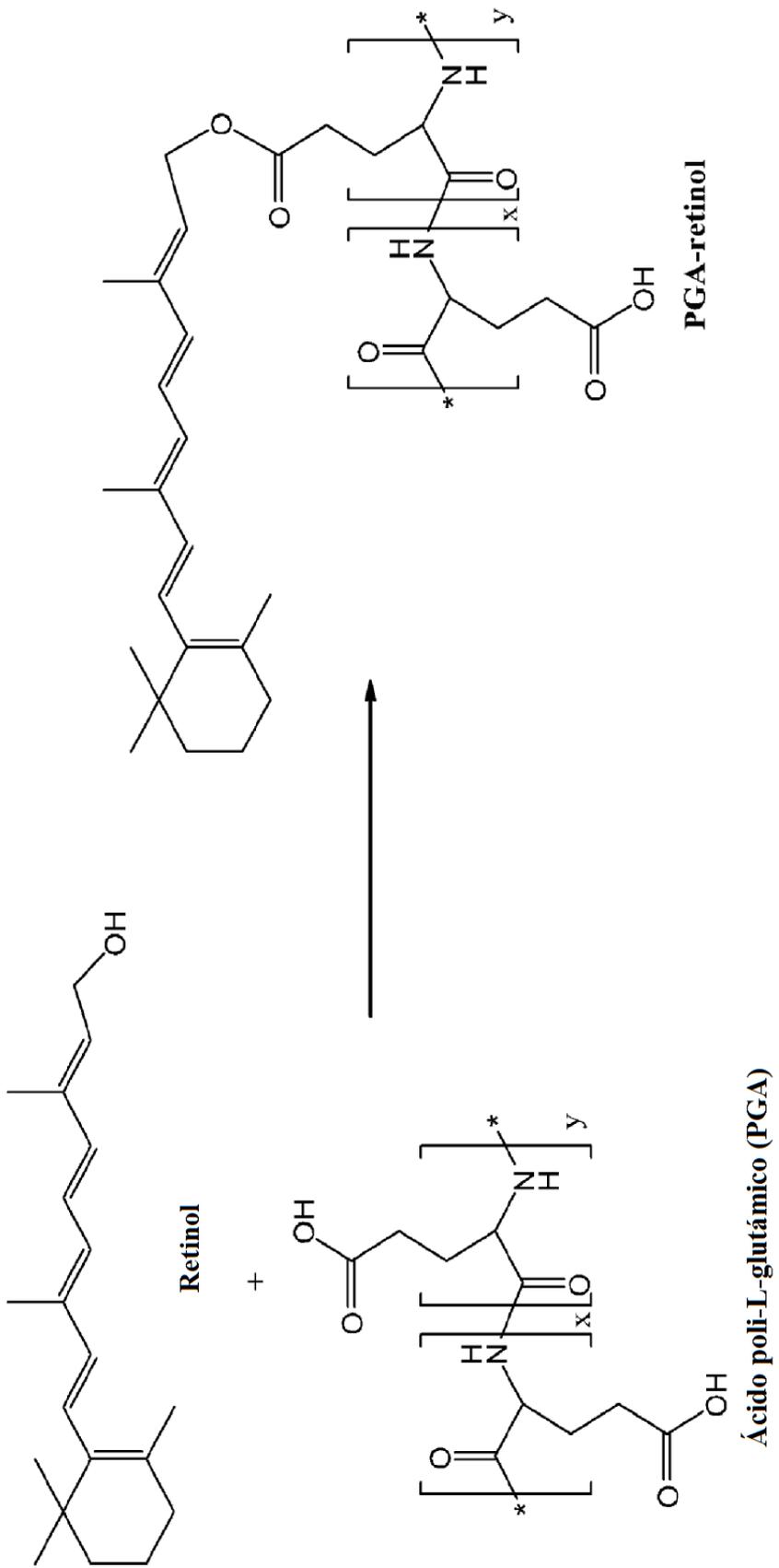


FIG. 1

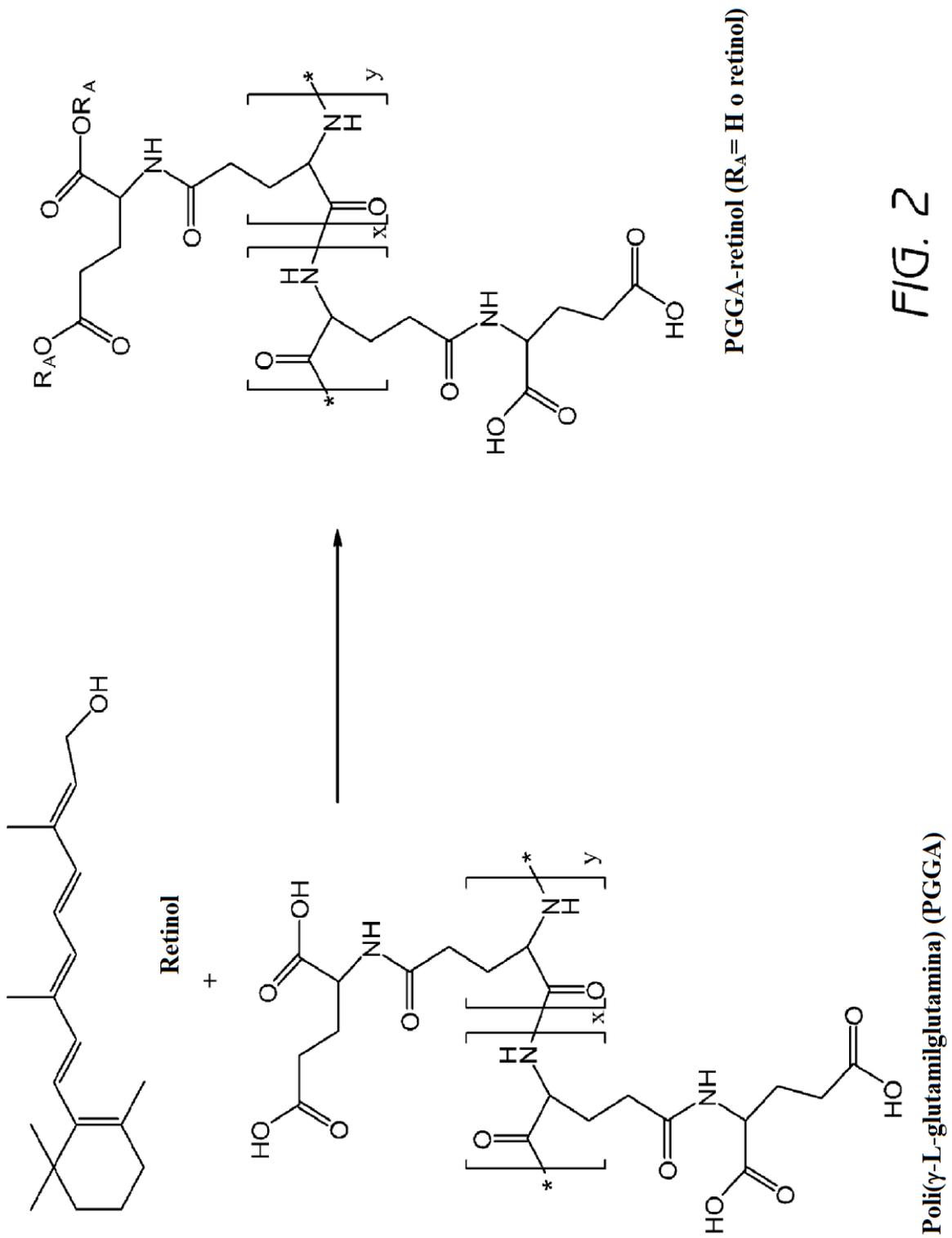


FIG. 2

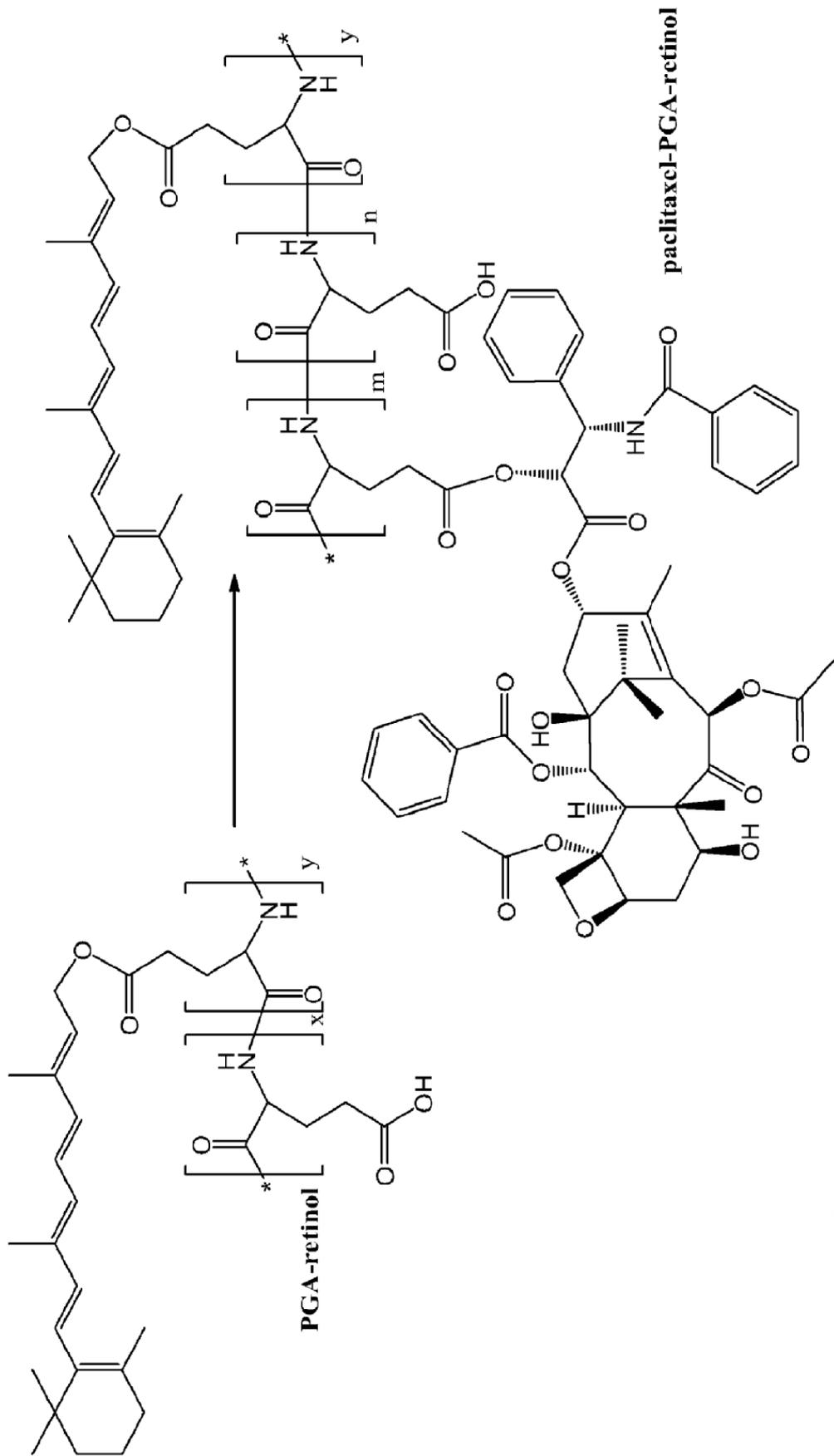


FIG. 3

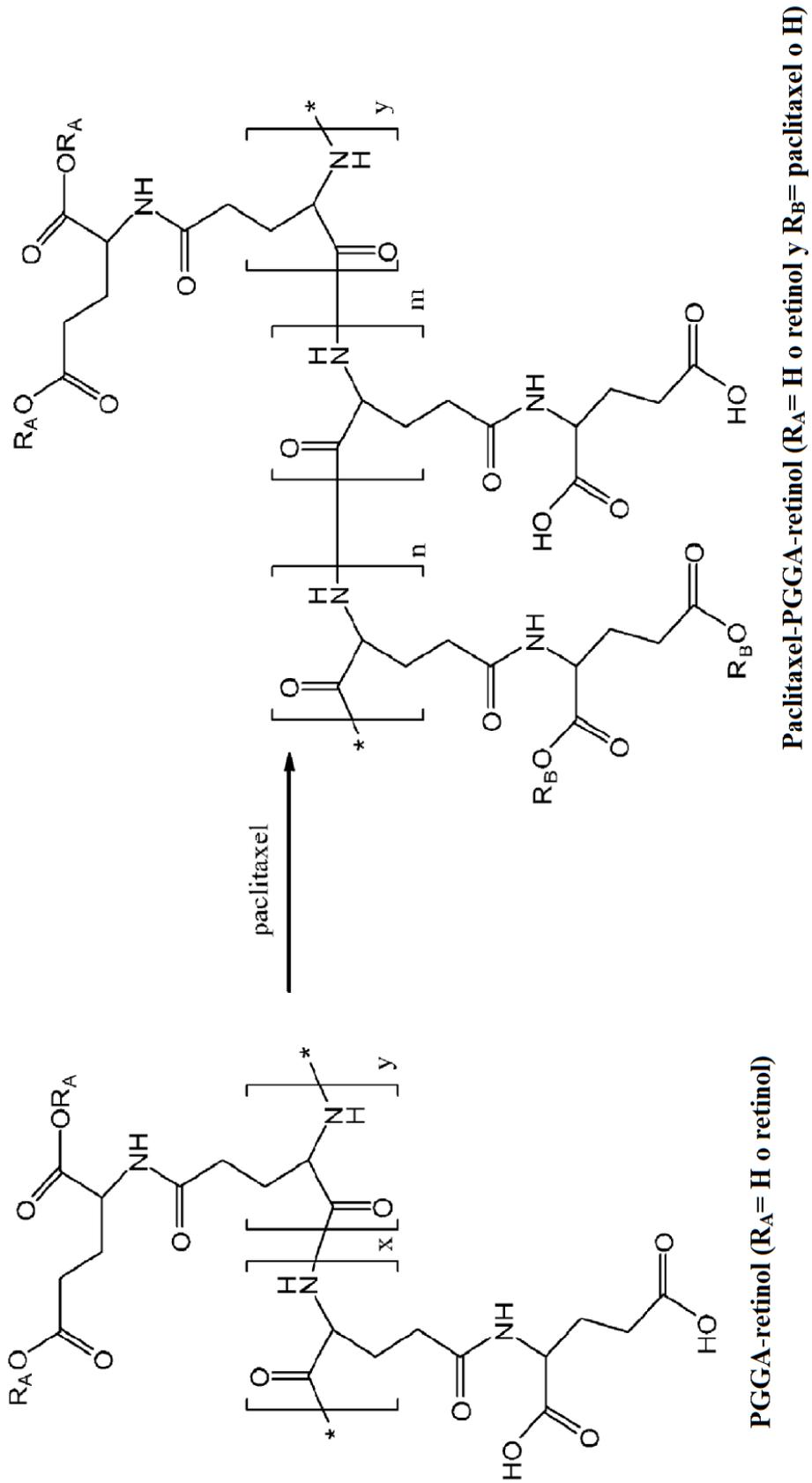


FIG. 4

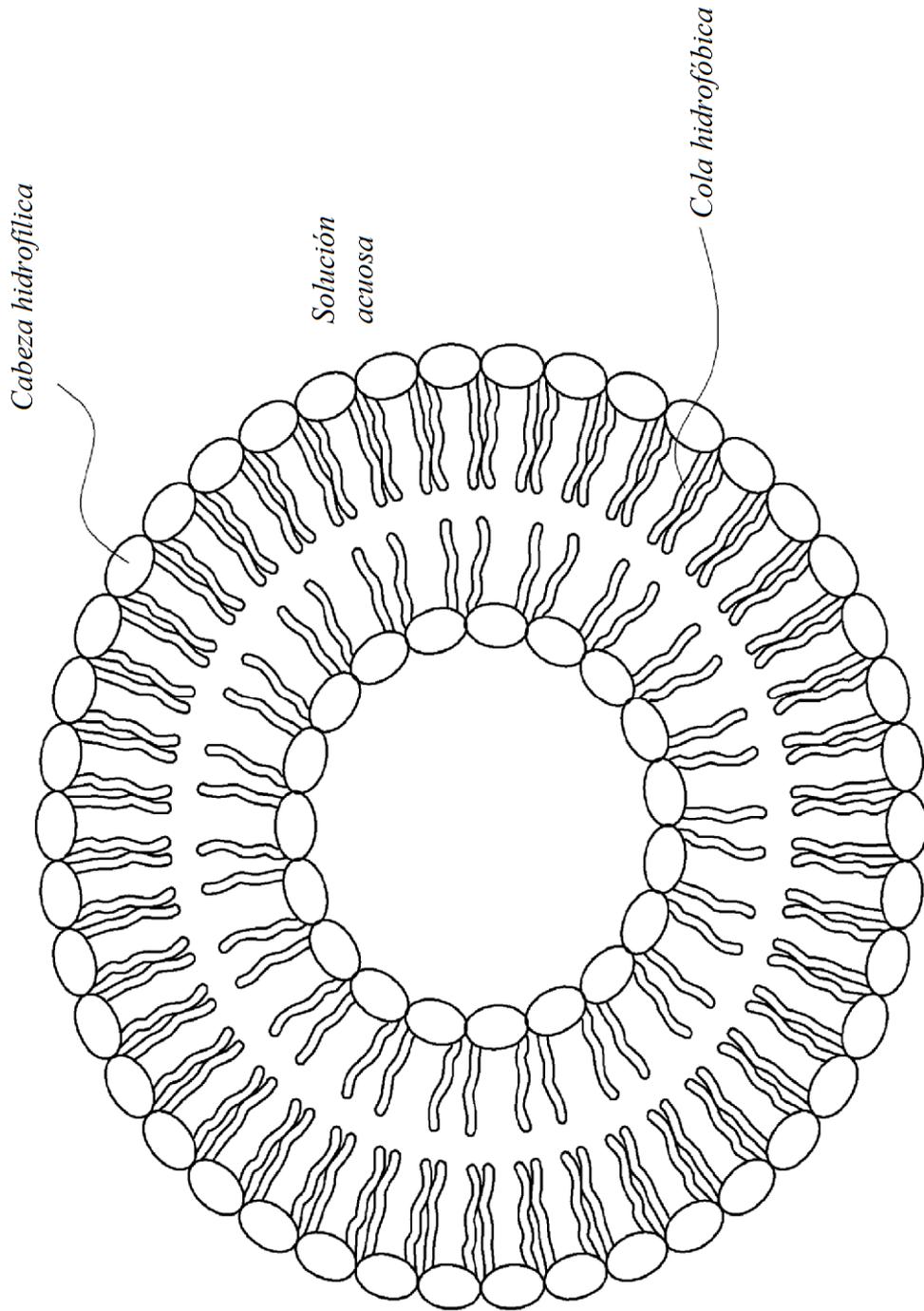


FIG. 5

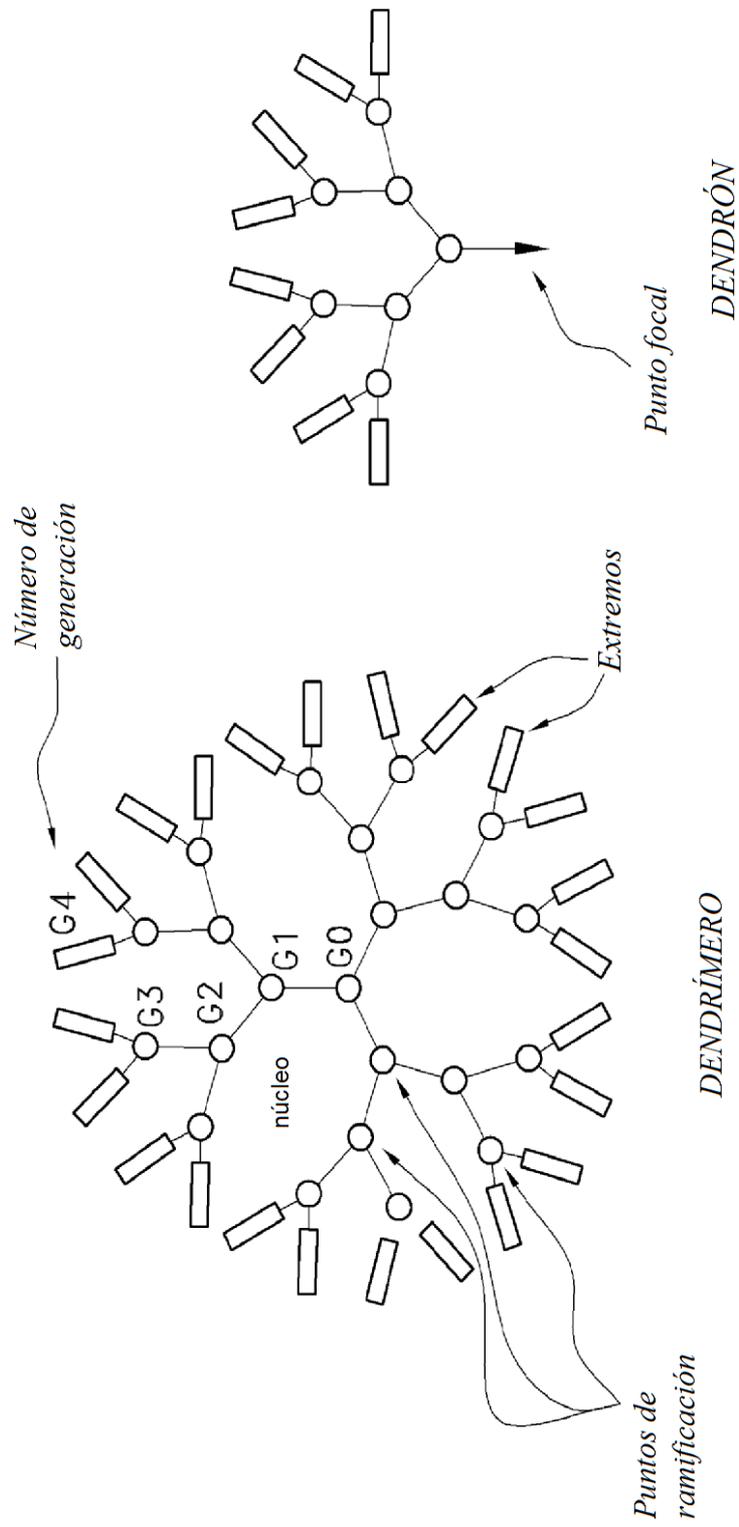


FIG. 6

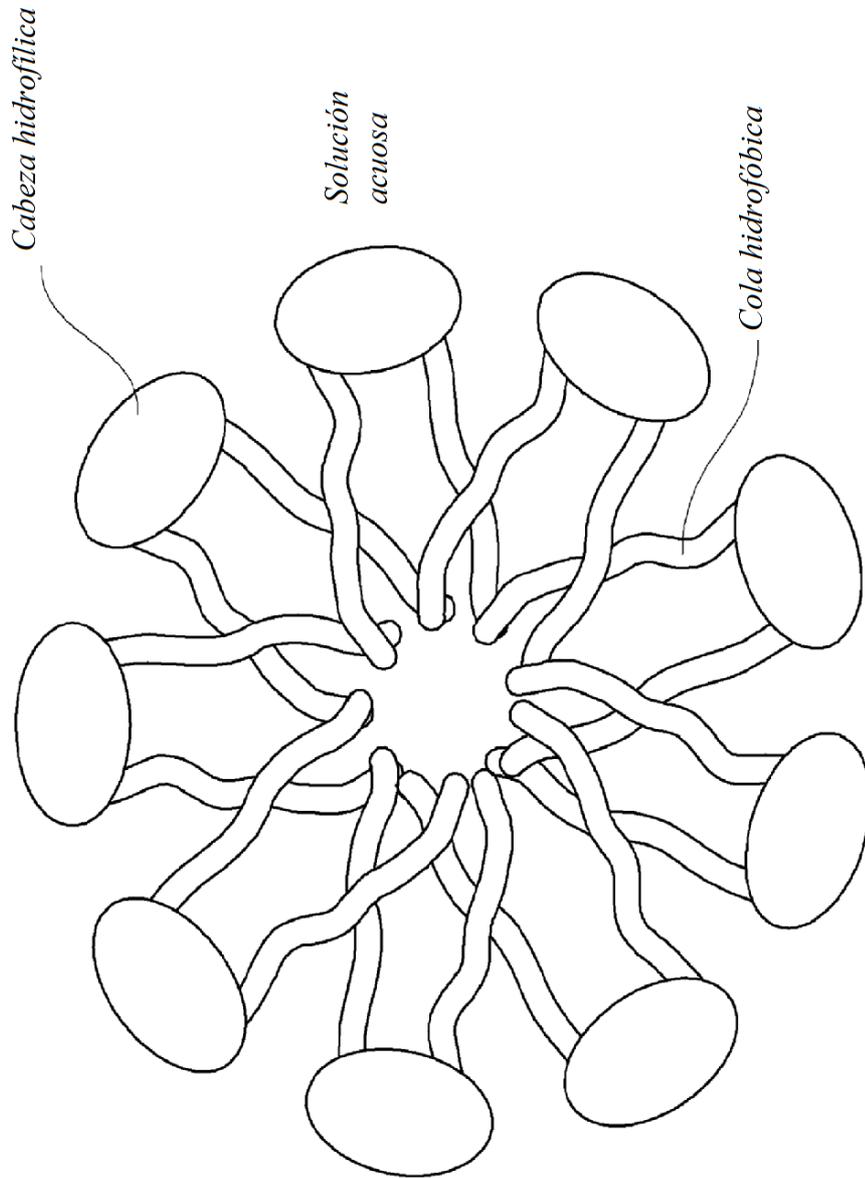


FIG. 7

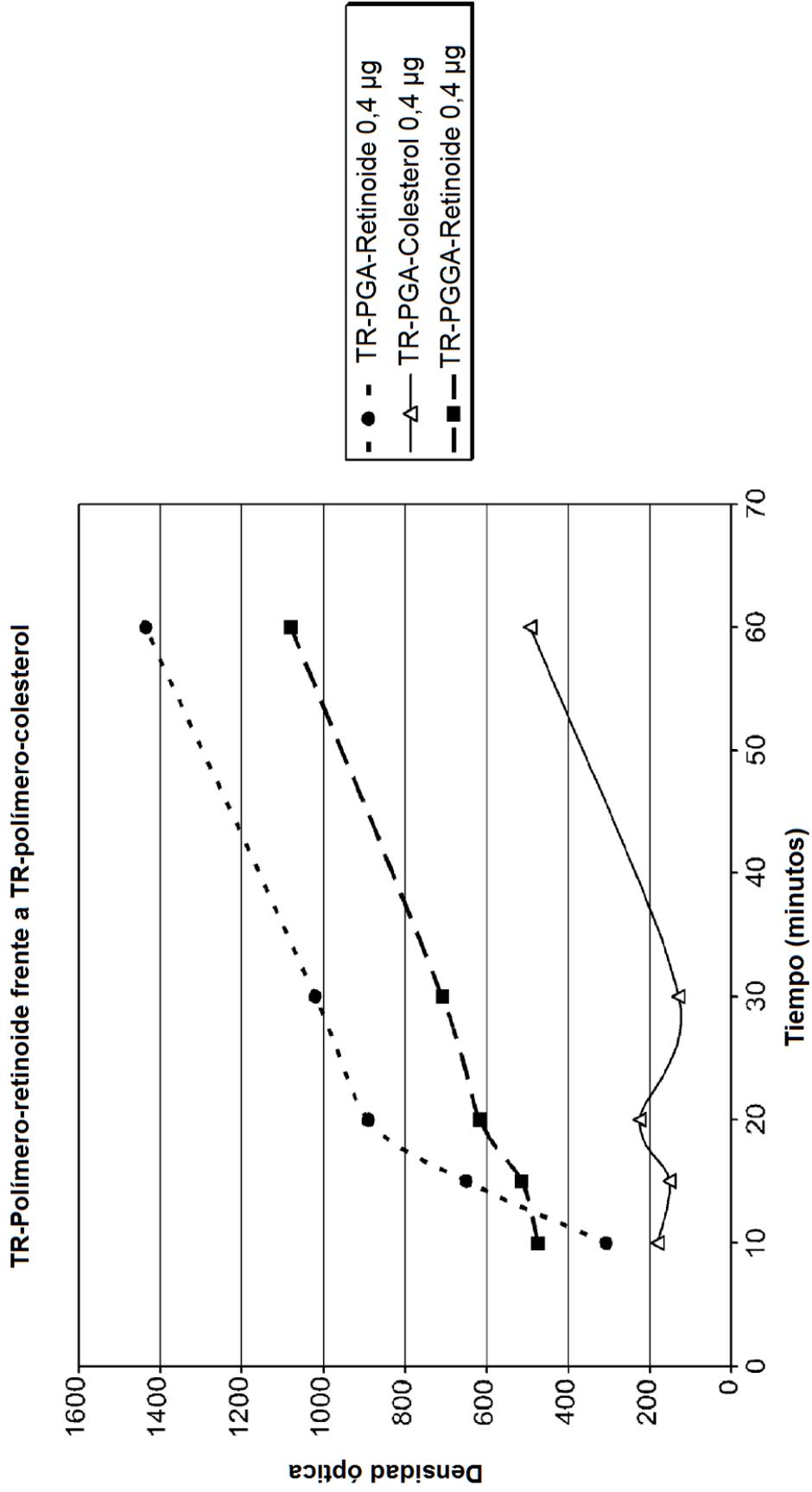


FIG. 8

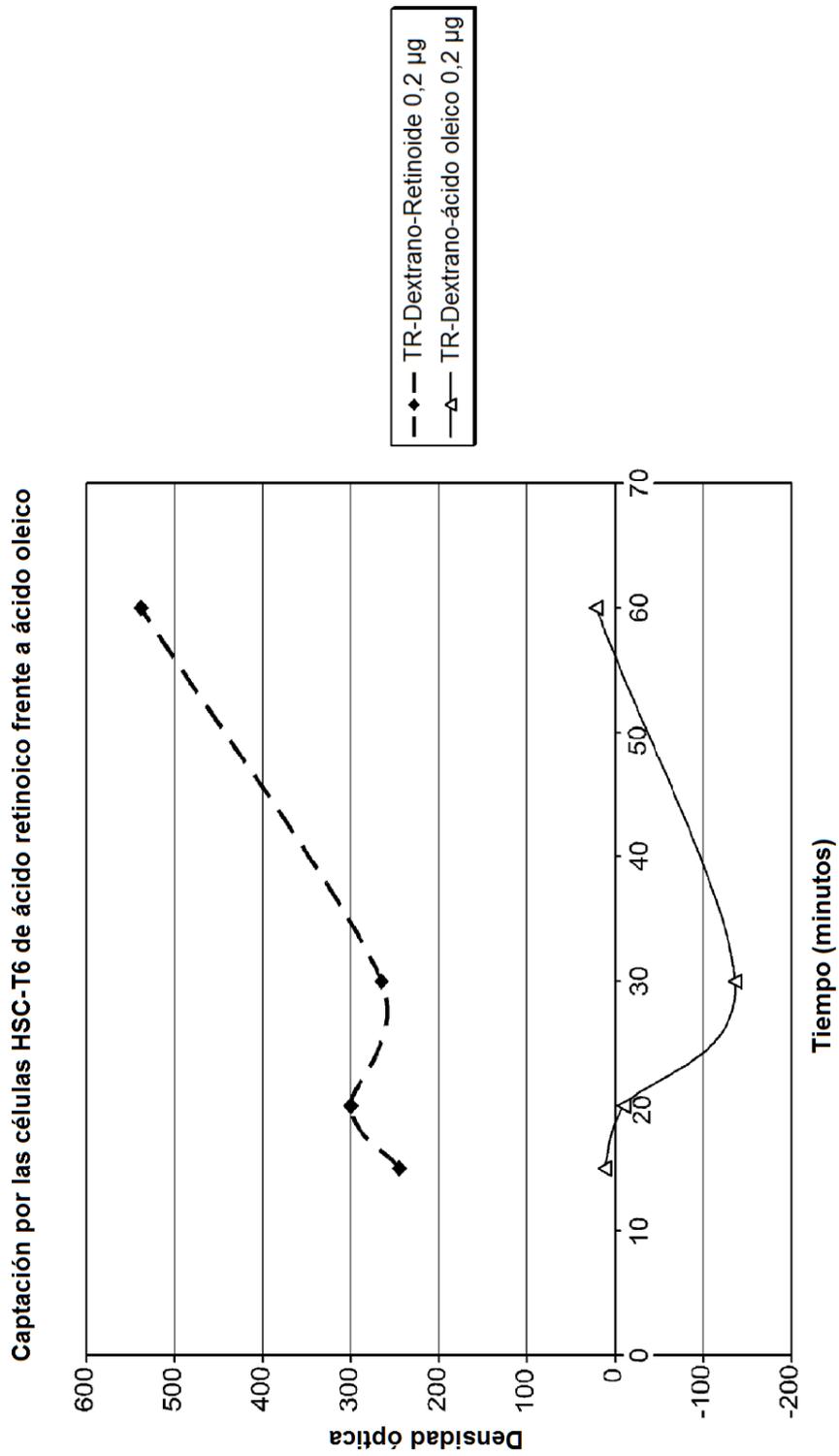


FIG. 9