

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 657 601**

51 Int. Cl.:

C07C 217/20 (2006.01)

A61K 31/575 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.08.2013 PCT/US2013/056221**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.02.2014 WO14031874**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.08.2013 E 13753508 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.11.2017 EP 2888224**

54 Título: **Compuestos de fenoxi alquil dietanolamina y diisopropanolamina para la administración de agentes activos**

30 Prioridad:

23.08.2012 US 201261692554 P

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

06.03.2018

73 Titular/es:

**EMISPHERE TECHNOLOGIES, INC. (100.0%)
4 Becker Farm Road
Roseland, New Jersey 07068, US**

72 Inventor/es:

**MUSTATA, GABRIELA;
PAN, DAHUA y
GSCHNEIDNER, DAVID**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 657 601 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

Compuestos de fenoxi alquil dietanolamina y diisopropanolamina para la administración de agentes activos

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de fenoxi alquil dietanolamina y diisopropanolamina particulares para la administración de agentes biológicamente activos a un objetivo. Estos compuestos son muy adecuados para formar mezclas no covalentes con agentes activos para vía oral, intracolónica, pulmonar y otras vías de administración a animales.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 Los medios convencionales para la administración de agentes activos a menudo están severamente limitados por barreras biológicas, químicas y físicas. Por lo general, estas barreras son impuestas por el entorno a través del cual ocurre la administración, el entorno del objetivo para la administración y/o el objetivo en sí. Los agentes biológica y químicamente activos son particularmente vulnerables a tales barreras.

20 En la administración a los animales de agentes farmacológicos y terapéuticos químicamente activos y biológicamente activos, el cuerpo impone barreras. Ejemplos de barreras físicas son la piel, las bicapas lipídicas y varias membranas de órganos que son relativamente impermeables a ciertos agentes activos pero que deben atravesarse antes de alcanzar un objetivo, tal como el sistema circulatorio. Las barreras químicas incluyen, pero no se limitan a, variaciones de pH en el tracto gastrointestinal (GI) y enzimas degradantes.

25 Estas barreras son de particular importancia en el diseño de sistemas de administración oral. La administración oral de muchos agentes biológica o químicamente activos sería la ruta de elección para la administración a animales si no fuera por barreras biológicas, químicas y físicas. Entre los numerosos agentes que por lo general no son susceptibles de administración oral están los péptidos biológica o químicamente activos, tales como calcitonina e insulina; polisacáridos, y en particular mucopolisacáridos que incluyen, pero no se limitan a, heparina; heparinoides; antibióticos; y otras sustancias orgánicas. Estos agentes se pueden hacer rápidamente ineficaces o destruirse en el tracto gastrointestinal mediante hidrólisis ácida, enzimas y similares. Además, el tamaño y la estructura de los fármacos macromoleculares pueden prohibir la absorción.

35 Se han usado ciertos aminoácidos modificados para la administración de productos farmacéuticos. Véanse, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos Nos. 5,629,020; 5,643,957; 5,766,633; 5,776,888; y 5,866,536. Las Publicaciones de Patentes Internacionales Nos. WO 01/32130 y WO 01/32596 describen compuestos de ácido fenil amino carboxílico particulares y compuestos de ácido fenoxicarboxílico para la administración de agentes activos. La publicación internacional No. WO 00/50386 también describe agentes de administración de amina. La patente de los Estados Unidos No. 7,297,794 describe una serie de compuestos de fenoxilamina y composiciones para la administración de agentes activos.

40 El documento WO 2005/115406 describe 8-(2-hidroxifenoxi)octildietanolamina y las sales del mismo como agentes de administración para agentes farmacéuticamente activos. Este agente de administración se describe como adecuado para formar mezclas no covalentes con agentes activos para vía oral, intracolónica, pulmonar y otras vías de administración a animales.

45 El documento US 2009/253702 se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen naratriptán y un compuesto seleccionado del grupo que consiste en que consiste en 8-(2-hidroxifenoxi)octildietanolamina, 6-(2-hidroxifenoxi)hexilmorfolina, 2-(4-fenoxifenil) etildietanolamina, 2-(bifen-4-il)etildietanolamina y 2-(2-fenoxifenil)etildietanolamina. Los últimos compuestos se usan para mejorar las concentraciones máximas de naratriptán.

50 El documento US 2007/105953 se refiere en general a composiciones farmacéuticas de galio, que incluyen complejos de galio que tienen una biodisponibilidad oral aumentada con respecto a sales de galio no complejos. Los complejos se describen i.a. en combinación con 8-(2-hidroxifenoxi)-octildietanolamina como agente de administración.

55 El documento WO 2011/156563 se refiere a métodos para normalizar los niveles de hierro y tratar la deficiencia de hierro y los trastornos relacionados con los mismos, tales como la anemia. Los compuestos de hierro utilizados para el tratamiento se pueden administrar con ácido N-[8-(2-hidroxibenzoil) amino] caprílico (NAC) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (tal como ácido N-[8-(2-hidroxibenzoil) amino] caprílico monosódico (SNAC) como agente de administración.

60 El documento WO 2006/072070 se refiere a formulaciones farmacéuticas que contienen una sal de galio farmacéuticamente aceptable (tal como nitrato de galio), un agente de administración, y opcionalmente, uno o más agentes quimioterapéuticos y/o agentes quimioterapéuticos adyuvantes. Como agentes de administración preferidos

el documento WO 2006/072070 se refiere a SNAC, ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]-amino) decanoico (SNAD), ácido 8-(N-2-hidroxi-5-clorobenzoil)aminocaprílico, ácido 8-(N-2-hidroxi-4-metoxibenzoil)-amino-caprílico, ácido 4-[(4-cloro-2-hidroxi-benzoil)amino]-butanoico (4-CNAB), y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

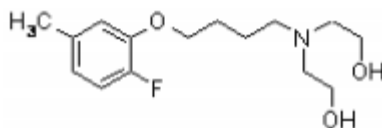
5 El documento WO 2007/121318 se refiere a formulaciones de insulina oral que contienen insulina y uno o más agentes de administración, y a métodos para el tratamiento de la diabetes. Como agentes de administración de ejemplo, el documento WO 2007/121318 menciona ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]-amino)caprílico, ácido 4-[(4-cloro-2-hidroxi-benzoil)amino]butanoico, ácido N-(8-[2-hidroxi-5-clorobenzoil]-amino)-octanoico y ácido 8-(N-2-hidroxi-4-metoxibenzoil)-aminocaprílico y así como las respectivas sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 Sin embargo, aún existe la necesidad de sistemas de administración simples, económicos y seguros que se preparen fácilmente y que puedan suministrar una amplia gama de agentes activos por diversas rutas.

15 RESUMEN DE LA INVENCIÓN

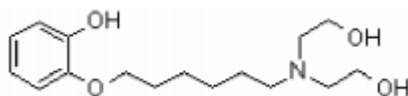
Los presentes inventores han descubierto compuestos del agente de administración que contienen amina con una actividad de hERG reducida. La inhibición de hERG está asociada con la prolongación de QT, un efecto no deseado. Los compuestos del agente de administración de la presente invención incluyen los que se muestran a continuación las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

20 Compuesto 1



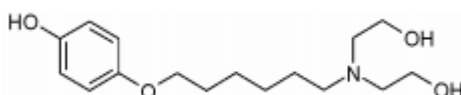
25 (4-(2-fluoro-5-metilfenoxi)butildietanolamina o 2-FPBD)

Compuesto 2



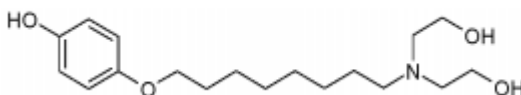
(6-(2-hidroxifenoxi)hexildietanolamina o 2-HPHD)

30 Compuesto 3



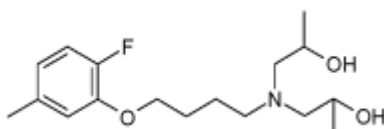
(6-(4-hidroxifenoxi)hexildietanolamina o 4-HPHD)

Compuesto 4



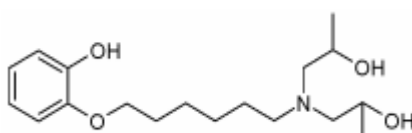
35 ((8-(4-hidroxifenoxi)octildietanolamina o 4-HPOD)

Compuesto 5



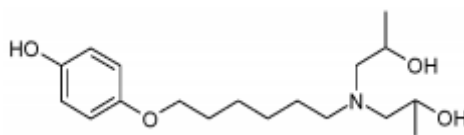
40 (4-(2-fluoro-5-metilfenoxi)butildiisopropanolamina o 2-FPBDIP)

Compuesto 6



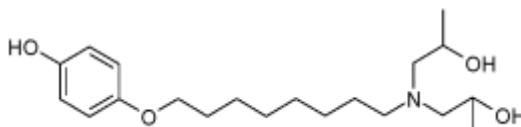
(6-(2-hidroxifenoxi)hexildiisopropanolamina o 2-HPHDIP)

Compuesto 7



5 (6-(4-hidroxifenoxi)hexildiisopropanolamina o 4-HPHDIP)

Compuesto 8



10 (8-(4-hidroxifenoxi)octildiisopropanolamina o 4-HPODIP)

Según una realización, el compuesto es 4-(2-fluoro-5-metilfenoxi)-butildietanolamina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 Según otra realización, el compuesto es 6-(2-hidroxifenoxi)-hexildietanolamina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Según otra realización, el compuesto es 6-(4-hidroxifenoxi)-hexildietanolamina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 Según otra realización, el compuesto es 8-(4-hidroxifenoxi)-octildietanolamina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Según una realización, el compuesto es 4-(2-fluoro-5-metilfenoxi)-butildiisopropanolamina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 Según otra realización, el compuesto es 6-(2-hidroxifenoxi)-hexildiisopropanolamina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 Según otra realización, el compuesto es 6-(4-hidroxifenoxi)-hexildiisopropanolamina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Según otra realización, el compuesto es 8-(4-hidroxifenoxi)-octildiisopropanolamina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un agente biológicamente activo y al menos un compuesto seleccionado entre 4-(2-fluoro-5-metilfenoxi)butildietanolamina, 6-(2-hidroxifenoxi)hexildietanolamina, 6-(4-hidroxifenoxi)hexildietanolamina, 8-(4-hidroxifenoxi)octildietanolamina, 4-(2-fluoro-5-metilfenoxi)butildiisopropanolamina, 6-(2-hidroxifenoxi)hexildiisopropanolamina, 6-(4-hidroxifenoxi)hexildiisopropanolamina, 8-(4-hidroxifenoxi)octildiisopropanolamina y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

40 En una realización, el agente biológicamente activo comprende al menos una proteína, polipéptido, péptido, hormona, polisacárido, mucopolisacárido, carbohidrato o lípido y cualquier combinación de los mismos.

45 En otra realización, el agente biológicamente activo se selecciona de: triptanos, BIBN-4096BS, hormonas de crecimiento, hormonas de crecimiento humano, hormonas de crecimiento humano recombinante (rhGH), hormonas de crecimiento bovino, hormonas de crecimiento porcino, hormonas liberadoras de la hormona de crecimiento, factor de liberación de la hormona del crecimiento, interferones, interferón α , interferón β , interferón γ , interleucina-1, interleucina-2, insulina, insulina porcina, insulina bovina, insulina humana, insulina humana recombinante, factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), IGF-1, heparina, heparina no fraccionada, heparinoides, dermatanos, condroitinas, heparina de bajo peso molecular, heparina de muy bajo peso molecular, heparina de ultra bajo peso molecular, calcitonina, calcitonina de salmón, calcitonina de anguila, calcitonina humana; eritropoyetina (EPO), factor natriurético auricular, antígenos, anticuerpos monoclonales, somatostatina, inhibidores de la proteasa, adrenocorticotropina, hormona liberadora de la gonadotropina, oxitocina, hormona liberadora de la hormona luteinizante, hormona estimulante del folículo, glucocerebrosidasa, trombopoyetina, filgrastim, prostaglandinas,

50 ciclosporina, vasopresina, cromolina sódica, cromoglicato sódico, cromoglicato disódico, vancomicina, desferrioxamina (DFO), hormona paratiroidea (PTH), fragmentos de PTH, antimicrobianos, agentes antifúngicos,

vitaminas; análogos, fragmentos, miméticos y derivados de estos compuestos modificados con polietilenglicol (PEG); y cualquier combinación de estos.

5 En otra realización más, el agente biológicamente activo comprende insulina, BIBN-4096BS, calcitonina, hormona paratiroidea, eritropoyetina, hormonas de crecimiento y cualquier combinación de los mismos.

En otra realización más, el agente biológicamente activo comprende insulina.

10 En otra realización más, el agente biológicamente activo es un bisfosfonato. Por ejemplo, el bisfosfonato se puede seleccionar entre alendronato, tiludronato, etidronato, clodronato, pamidronato, olpadronato, incadronato y mezclas de los mismos.

15 En otra realización más, el agente biológicamente activo es un triptano, tal como sumatriptán, rizatriptán, naratriptán, zolmitriptán, eletriptán, almotriptán, frovatriptán y avitriptán.

En otra realización más, el agente biológicamente activo es la eritropoyetina.

En otra realización más, el agente activo es la hormona estimulante del foliculo.

20 La presente invención también proporciona una forma de unidad de dosificación (tal como una forma de dosificación sólida) que comprende (a) al menos un compuesto seleccionado entre 4-(2-fluoro-5-metilfenoxi)butildietanol-amina, 6-(2-hidroxifenoxi)hexildietanolamina, 6-(4-hidroxifenoxi)hexildietanolamina, 8-(4-hidroxifenoxi)octildietanolamina, 4-(2-fluoro-5-metilfenoxi) butildiisopropanolamina, 6-(2-hidroxifenoxi)hexildiisopropanolamina, 6-(4-hidroxifenoxi)hexildiisopropanolamina, 8-(4-hidroxifenoxi)octildiisopropanolamina, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y (b) al menos uno de un excipiente, un diluyente, un desintegrante, un lubricante, un plastificante, un colorante, un vehículo de dosificación, o cualquier combinación de estos. La forma de unidad de dosificación puede ser, por ejemplo, un comprimido, cápsula, polvo o líquido. El vehículo de dosificación puede ser un líquido, tal como agua, 1,2-propanodiol, etanol, o cualquier combinación de los mismos.

30 La presente invención también proporciona un procedimiento para la administración de un agente biológicamente activo a un animal (tal como un mamífero, particularmente un ser humano) que necesita el agente mediante la administración al animal de una composición farmacéutica de la presente invención. En una realización preferida, la composición farmacéutica se administra por vía oral.

35 La presente invención también proporciona un procedimiento de preparación de una composición que comprende (a) al menos un agente biológicamente activo, (b) al menos un compuesto seleccionado de 4-(2-fluoro-5-metilfenoxi)butildietanolamina, 6-(2-hidroxifenoxi) hexildietanolamina, 6-(4-hidroxifenoxi)hexildietanolamina, 8-(4-hidroxifenoxi)octildietanolamina, 4-(2-fluoro-5-metilfenoxi)butildiisopropanolamina, 6-(2-hidroxifenoxi)hexildiisopropanolamina, 6-(4-hidroxifenoxi)hexildiisopropanolamina, 8-(4-hidroxifenoxi)octildiisopropanolamina y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y (c) opcionalmente, un vehículo de dosificación.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

45 Compuestos del agente de administración

Los compuestos del agente de administración pueden estar en forma de la base libre o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Las sales farmacéuticamente aceptables apropiadas incluyen, pero no se limitan a, sales orgánicas e inorgánicas, por ejemplo, amonio, sal de acetato, sal de citrato, haluro (preferiblemente clorhidrato), hidróxido, sulfato, nitrato, fosfato, alcoxi, perclorato, tetrafluoroborato, carboxilato, mesilato, fumarato, malonato, succinato, tartrato, acetato, gluconato y maleato. En una realización, el agente de administración es una sal de citrato o sal mesilato.

55 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos del agente de administración de la presente invención se pueden preparar por métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, las sales de citrato y las sales de mesilato se pueden preparar en etanol, tolueno y ácido cítrico.

60 Los compuestos del agente de administración se pueden preparar por alquilación del material de partida de fenol correspondiente con un exceso de 3 veces de un dibromuro de alquilo no ramificado de la longitud apropiada. El bromuro fenoxi éter de monoalquilo resultante se hace reaccionar con un exceso de dietanolamina para formar los compuestos de amina libres que luego se tratan con un ácido apropiado para formar la sal de amina.

65 El compuesto de agente de administración se puede purificar por recristalización o por fraccionamiento en uno o más soportes cromatográficos sólidos, solos o unidos en tándem. Los sistemas solventes de recristalización apropiados incluyen, pero no se limitan a, etanol, agua, heptano, acetato de etilo, metil t-butil éter, acetonitrilo, acetona, metanol y tetrahidrofurano (THF) y mezclas de los mismos. El fraccionamiento se puede realizar en un

soporte cromatográfico adecuado tal como alúmina, usando mezclas de metanol/n-propanol como la fase móvil; cromatografía de fase reversa usando mezclas de ácido trifluoroacético/acetonitrilo como fase móvil; y cromatografía de intercambio iónico usando agua o una solución reguladora apropiada como fase móvil. Cuando se realiza la cromatografía de intercambio aniónico, preferiblemente se emplea un gradiente de cloruro de sodio 0-500 mM.

El agente de administración puede contener un polímero conjugado con él por un grupo de unión seleccionado del grupo que consiste en -NHC(O)NH-, -C(O)NH-, -NHC(O), -OOC-, -COO-, -NHC(O)O-, -OC(O)NH-, -CH₂NH -NHCH₂-, -CH₂NHC(O)O-, -OC(O)NHCH₂-, -CH₂NHCOCH₂O-, -OCH₂C(O)NHCH₂-, -NHC(O)CH₂O-, -OCH₂C(O)NH-, -NH-, -O-, y enlace carbono-carbono, con la condición de que el agente de administración polimérico no sea un polipéptido o un poliaminoácido. El polímero puede ser cualquier polímero que incluye, pero no se limita a, copolímeros alternantes, copolímeros de bloques y copolímeros al azar, que son seguros para su uso en mamíferos. Los polímeros apropiados incluyen, pero no se limitan a, polietileno; poliacrilatos; polimetacrilatos; poli(oxietileno); poli(propileno); polipropilenglicol; polietilenglicol (PEG); y derivados de los mismos y combinaciones de los mismos. El peso molecular del polímero puede variar de aproximadamente 100 a aproximadamente 200,000 dalton. En una realización, el peso molecular del polímero varía desde aproximadamente 200 a aproximadamente 10,000 dalton. En otra realización, el peso molecular del polímero varía desde aproximadamente 200 a aproximadamente 600 dalton o desde aproximadamente 300 a aproximadamente 550 dalton.

Agentes biológicamente activos

Los agentes biológicamente activos apropiados para uso en la presente invención incluyen agentes farmacológicos y agentes terapéuticos. Los agentes activos apropiados incluyen aquellos que se hacen menos efectivos, ineficaces o se destruyen en el tracto gastrointestinal por hidrólisis ácida, enzimas y similares. También se incluyen como agentes activos apropiados aquellos agentes macromoleculares cuyas características fisicoquímicas, tales como tamaño, estructura o carga, prohíben o impiden la absorción cuando se dosifican por vía oral.

Por ejemplo, los agentes biológicamente activos apropiados para usar en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, proteínas; polipéptidos; péptidos; hormonas; polisacáridos, y particularmente mezclas de mucopolisacáridos; carbohidratos; lípidos; pequeñas moléculas orgánicas polares (esto es, moléculas orgánicas polares que tienen un peso molecular de 500 dalton o menos); otros compuestos orgánicos; y particularmente compuestos que por sí mismos no pasan (o que pasan solo una fracción de la dosis administrada) a través de la mucosa gastrointestinal y/o son susceptibles a la escisión química por ácidos y enzimas en el tracto gastrointestinal; o cualquier combinación de los mismos

Otros ejemplos incluyen, pero no se limitan a, los siguientes, incluyendo fuentes sintéticas, naturales o recombinantes de los mismos: hormonas de crecimiento, incluyendo hormonas de crecimiento, hormonas de crecimiento humano, hormonas de crecimiento humano recombinante (rhGH), hormonas de crecimiento bovino, hormonas de crecimiento porcino, hormonas liberadoras de la hormona de crecimiento, factor de liberación de la hormona del crecimiento, interferones, interferón α (por ejemplo, interferón alfacon-1 (disponible como Infergen® de InterMune, Inc. de Brisbane, CA)), β y γ , interleucina-1, interleucina-2, insulina, incluyendo porcina, bovina, humana, humana recombinante, que opcionalmente tiene contraiones que incluyen zinc, sodio, calcio y amonio; factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), incluyendo IGF-1, heparina, incluyendo heparina no fraccionada, heparinoides, dermatanos, condroitinas, heparina de bajo peso molecular, heparina de muy bajo peso molecular, heparina de ultra bajo peso molecular, calcitonina, incluyendo de salmón, de anguila, de porcino, humana; eritropoyetina, factor natriurético auricular, antígenos, anticuerpos monoclonales, somatostatina, inhibidores de la proteasa, adrenocorticotropina, hormona liberadora de la gonadotropina, oxitocina, hormona liberadora de la hormona luteinizante, hormona estimulante del folículo, glucocerebrosidasa, trombopoyetina, filgrastim, prostaglandinas, ciclosporina, vasopresina, cromolina sódica, (cromoglicato sódico o disódico), vancomicina, desferrioxamina (DFO), bisfosfonatos, que incluyen alendronato, tiludronato, etidronato, clodronato, pamidronato, olpadronato e incadronato; hormona paratiroidea (PTH), incluidos sus fragmentos; agentes antimigrañosos tales como BIBN-4096BS y otros antagonistas de proteínas relacionadas con el gen de calcitonina; péptido 1 similar al glucagón (GLP-1); antimicrobianos, incluidos antibióticos, antibacterianos y agentes antifúngicos; vitaminas; análogos, fragmentos, miméticos o derivados de estos compuestos modificados con polietilenglicol (PEG); o cualquier combinación de los mismos. Los ejemplos no limitantes de antibióticos incluyen antibióticos peptídicos de acción grampositiva, bactericidas, lipopeptídicos y cíclicos, tales como daptomicina y análogos de los mismos. Los ejemplos no limitantes de triptanos incluyen sumatriptán, rizatriptán, naratriptán, zolmitriptán, eletriptán, almotriptán, frovatriptán y avitriptán.

Sistemas de administración

La composición de la presente invención comprende uno o más compuestos del agente de administración de la presente invención, y uno o más agentes biológicamente activos. En una realización, uno o más de los compuestos del agente de administración, o sales de estos compuestos, se puede usar como un agente de administración mezclándolo con el agente activo antes de la administración para formar una composición de administración.

- Las composiciones de administración pueden estar en forma de un líquido. El medio de solución puede ser agua (por ejemplo, para calcitonina de salmón, hormona paratiroidea y eritropoyetina), propilenglicol acuoso al 25% (por ejemplo, para heparina) y solución reguladora de fosfato (por ejemplo, para rhGH). Otros vehículos de dosificación incluyen polietilenglicol. Las soluciones de dosificación se pueden preparar mezclando una solución del compuesto de agente de administración con una solución del agente activo, justo antes de la administración. Alternativamente, una solución del compuesto de agente de administración (o agente activo) se puede mezclar con la forma sólida del agente activo (o compuesto de agente de administración). El compuesto de agente de administración y el agente activo también se pueden mezclar como polvos secos. El compuesto de agente de administración y el agente activo también se pueden mezclar durante el proceso de fabricación.
- Las soluciones de dosificación pueden contener opcionalmente aditivos tales como sales de solución reguladora de fosfato, ácido cítrico, glicoles u otros agentes dispersantes. Los aditivos estabilizantes se pueden incorporar a la solución, preferiblemente a una concentración que varía entre aproximadamente 0.1 y 20% (p/v).
- Las composiciones de administración pueden estar alternativamente en forma de un sólido, tal como un comprimido, cápsula o partícula, tal como un polvo o bolsita. Se pueden preparar formas de dosificación sólidas mezclando la forma sólida del compuesto con la forma sólida del agente activo. Alternativamente, se puede obtener un sólido a partir de una solución de compuesto y agente activo por métodos conocidos en la técnica, tales como secado por congelación (liofilización), precipitación, cristalización y dispersión sólida.
- Las composiciones de administración de la presente invención también pueden incluir uno o más inhibidores de enzimas. Tales inhibidores enzimáticos incluyen, pero no se limitan a, compuestos tales como actinonina o epiactinonina y derivados de los mismos. Otros inhibidores de enzimas incluyen, pero no se limitan a, aprotinina (Trasyol) e inhibidor de Bowman-Birk.
- La cantidad de agente activo utilizada en una composición de administración de la presente invención es una cantidad eficaz para lograr el propósito del agente activo particular para la indicación diana. La cantidad de agente activo en las composiciones por lo general es una cantidad farmacológica, biológica, terapéutica o químicamente eficaz. Sin embargo, la cantidad puede ser menor que esa cantidad cuando la composición se usa en forma de unidad de dosificación porque la forma de unidad de dosificación puede contener una pluralidad de composiciones de compuesto de agente de administración/agente activo o puede contener una cantidad eficaz farmacológicamente, biológicamente, terapéuticamente o químicamente dividida. La cantidad eficaz total se puede administrar luego en unidades acumulativas que contienen, en total, una cantidad eficaz del agente activo.
- La cantidad total de agente activo que se va a usar se puede determinar por métodos conocidos para los expertos en el arte. Sin embargo, debido a que las composiciones de la invención pueden administrar agentes activos más eficazmente que las composiciones que contienen el agente activo solo, se pueden administrar al sujeto cantidades menores de agentes biológica o químicamente activos que las usadas en formas de unidades de dosificación anteriores o sistemas de administración, mientras que todavía alcanza los mismos niveles sanguíneos y/o efectos terapéuticos. En una realización, la relación molar del agente de administración al agente activo varía desde aproximadamente 0.5:1 a aproximadamente 500:1. En una realización, la relación molar del agente de administración al agente activo es aproximadamente 250:1.
- Los compuestos del agente de administración descritos en la presente facilitan la administración de agentes biológicamente activos, particularmente en administración oral, intranasal, sublingual, intraduodenal, subcutánea, bucal, intracolónica, rectal, vaginal, mucosa, pulmonar, transdérmica, intradérmica, parenteral, intravenosa, intramuscular y sistemas oculares, así como atravesar la barrera del cerebro.
- Las formas de unidades de dosificación también pueden incluir uno o una combinación de excipientes, diluyentes, disgregantes, lubricantes, plastificantes, colorantes, aromatizantes, agentes de enmascaramiento del sabor, azúcares, edulcorantes, sales y vehículos de dosificación, que incluyen, pero no se limitan a, agua, 1,2-propanodiol, etanol, aceite de oliva o cualquier combinación de los mismos.
- Los compuestos y composiciones de la presente invención son útiles para la administración de agentes biológicamente activos a cualquier animal, que incluyen, pero no se limitan a aves tales como pollos; mamíferos, tales como roedores, vacas, cerdos, perros, gatos, primates y particularmente humanos; e insectos
- El sistema es particularmente ventajoso para la administración de agentes químicamente activos que de otro modo serían destruidos o resultarían menos efectivos por las condiciones encontradas antes de que el agente activo alcance su zona diana (esto es, el área en la que se liberará el agente activo de la composición de administración) y dentro del cuerpo del animal al que se les administra. Particularmente, los compuestos y las composiciones de la presente invención son útiles para la administración oral de agentes activos, especialmente aquellos que normalmente no se pueden administrar por vía oral, o aquellos para los que se desea una administración mejorada.
- Las composiciones de la presente invención proporcionan una biodisponibilidad aumentada o mejorada del agente activo en comparación con la administración del agente activo sin el agente de administración. La administración se

puede mejorar entregando más agente activo durante un período de tiempo, o entregando el agente activo en un período de tiempo particular (tal como, para efectuar una administración más rápida o retrasada), o entregando el agente activo en un momento específico, o durante un período de tiempo (como administración sostenida).

- 5 Otra realización de la presente invención es una composición farmacéutica para uso en el tratamiento, supresión o prevención de una enfermedad o para lograr un efecto fisiológico deseado, tal como los enumerados en la tabla a continuación, en un animal mediante la administración de la composición de la presente invención. Preferiblemente, se administra una cantidad eficaz de la composición para el tratamiento, supresión o prevención de la enfermedad deseada o para lograr el efecto fisiológico deseado. Las indicaciones específicas para los agentes activos se pueden encontrar en Physicians' Desk Reference (64th Ed., 2009, PDR Network, LLC). Los agentes activos en la tabla a continuación incluyen sus análogos, fragmentos, miméticos y derivados modificados con polietilenglicol.

Agente activo	Enfermedad y efecto fisiológico
Hormonas de crecimiento (incluida la hormona de crecimiento recombinante humana y los factores de liberación de la hormona de crecimiento y sus análogos)	Trastornos del crecimiento
Interferones, incluidos α , β y γ .	Infección viral, incluyendo cáncer crónico y esclerosis múltiple
Interleucina-1; interleucina-2.	Infección viral; cáncer
Insulina; Factor de crecimiento similar a la insulina IGF-1.	Diabetes
Heparina	Prevención de la coagulación sanguínea
Calcitonina.	Osteoporosis; enfermedades del hueso
Eritropoyetina	Anemia
Factor natriurético auricular	Vasodilatación
Antígenos	Infección
Anticuerpos monoclonales	Para prevenir el rechazo de injertos; cáncer
Somatostatina	Sangrado ulceroso; gastritis erosiva
Inhibidores de la proteasa	AIDS
Adrenocorticotropina	Colesterol alto (para reducir el colesterol)
Hormona liberadora de gonadotropina	Disfunción ovulatoria (para estimular la ovulación)
Oxitocina	Disfunción del trabajo (para estimular las contracciones)
Hormona liberadora de la hormona luteinizante; hormona estimulante del folículo	Regula la función reproductora
Glucocerebrosidasa	Enfermedad de Gaucher (para metabolizar lipoproteínas)
Trombopoyetina	Trombocitopenia
Filgrastim	Reduce la infección en pacientes de quimioterapia
Prostaglandinas	Hipertensión
Ciclosporina	Rechazo de trasplante
Vasopresina	Enuresis; antidiurético
Cromolina sódica; Vancomicina	Asma; alergias
Desferrioxamina (DFO)	Sobrecarga de hierro
Hormona paratiroidea (PTH), incluidos sus fragmentos.	Osteoporosis; Enfermedades del hueso
Antimicrobianos	Infección, incluida la infección por bacterias grampositivas
Vitaminas	Deficiencias vitamínicas
Bisfosfonatos	Osteoporosis; Enfermedad de Paget; Inhibe los osteoclastos
BIBN4096BS - (1-Piperidinacarboxamida. N- [2 - [[5-amino-1 - [[4- (4-piridinil) -1-piperazinil) carbonil] pentil] amino] -1 - [[(3,5-dibromo) -4-hidroxifenil] metil] -2-oxoetil] -4 (1,4-dihidro-2-oxo-3 (2H0-quinazolinil) -. [R- (R *, S *)] -)	Anti-migraña; antagonistas de péptidos relacionados con el gen de calcitonina
Triptanos (por ejemplo, sumatriptán, rizatriptán, naratriptán, zolmitriptán, eletriptán, almotriptán, frovatriptán y avitriptán)	Migrañas; Efecto anti-migraña; dolor

- 15 Por ejemplo, una realización de la presente invención es un compuesto de la invención para uso en un procedimiento para tratar a un paciente que padece o es susceptible a diabetes mediante la administración de insulina y al menos uno de los compuestos del agente de administración de la presente invención.

Después de la administración, el agente activo presente en la composición o forma de unidad de dosificación se lleva a la circulación. La biodisponibilidad del agente se puede evaluar fácilmente midiendo una actividad farmacológica conocida en sangre, por ejemplo, un aumento en el tiempo de coagulación de la sangre causado por la heparina, o una disminución en los niveles circulantes de calcio causados por la calcitonina. Alternativamente, los niveles circulantes del agente activo se pueden medir directamente.

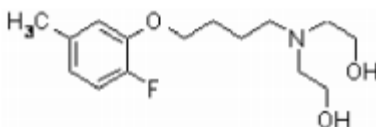
Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran la invención sin limitación. Todas las partes se dan en peso a menos que se indique lo contrario.

Los análisis de resonancia magnética nuclear de protón (^1H RMN) para los compuestos enumerados a continuación se llevaron a cabo en un espectrómetro JEOL de 400 MHz usando dimetilsulfóxido (DMSO-d_6) como el solvente a menos que se indique lo contrario.

Ejemplo 1: Preparación de los compuestos

1. Preparación del compuesto 1

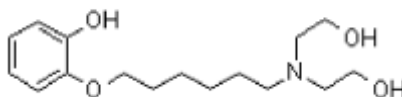


4-(2-fluoro-5-metilfenoxi) butildietanolamina: una solución de 150 g (1.19 moles) de 2-fluoro-5-metilfenol, 770.4 g (3.57 moles) de 1,4-dibromobutano y 600 mL de etanol se trató con 180.6 g (1.31 moles) de carbonato de potasio y se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar a 25°C , los sólidos se eliminaron por filtración. El solvente del filtrado se eliminó y se volvió a filtrar. Este filtrado se destiló al vacío para eliminar el exceso de dibromobutano. El producto se usó como está del recipiente de destilación.

El bromuro de 4-(2-fluoro-5-metilfenoxi) butilo en bruto (295.0 g) se mezcló con 1 kg de dietanolamina y se calentó lentamente a 70°C . Después de 3 horas a 70°C , la mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se trató con 1.0 L de hidróxido de sodio 1N. Esta mezcla se lavó con acetato de etilo (3 X 330 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua.

Después de secar sobre sulfato de sodio, la capa orgánica se trató con cloruro de hidrógeno gaseoso. Los solventes se eliminaron y el producto se cristalizó en etanol y metil t-butil éter. El sólido se secó en un horno de vacío para producir la sal de clorhidrato de 4-(2-fluoro-5-metilfenoxi)butildietanolamina. Punto de fusión: $83\text{--}86^\circ\text{C}$. Análisis ^1H RMN: ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 9.77, bs, 1H ($\text{R}_3\text{N+H}$); δ 7.01, d, 1H (arilH); δ 6.95, d, 1H (arilH); δ 6.69, dd, H (arilH); δ 5.30, bs, 2H (OH); δ 4.01, t, 2H, (CH_2 α a ArO); δ 3.74, t, 4H, (CH_2 's α a OH); δ 3.20, m, 6H, (CH_2 's α a N); δ 2.23, s, 3H, CH_3 ; δ 1.84, m, 2H (CH_2 en cadena); δ 1.73, m, 2H (CH_2 en cadena). ^{13}C RMN ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 151.2, 148.71, 145.86, 134.06, 121.06, 115.51, 67.95, 55.23, 54.75, 52.86, 25.82, 20.63, 19.93.

2. Preparación del compuesto 2



6-(2-hidroxifenoxi) hexildietanolamina: una solución de 200 g (1.00 moles) de 2-benciloxifenol, 731 g (3.00 moles) de 1,6-dibromohexano y 700 mL de etanol se trató con 152 g (1.10 moles) de carbonato de potasio y se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar a 25°C , los sólidos se eliminaron por filtración. El solvente del filtrado se eliminó y se volvió a filtrar. Este filtrado se destiló al vacío para eliminar el exceso de dibromohexano. El producto se usó como está del recipiente de destilación.

El bromuro de 6-(2-benciloxifenoxi) hexil en bruto (350 g) se mezcló con 1 kg de dietanolamina y se calentó lentamente a 70°C . Después de 3 horas a 70°C , la mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se trató con 1.0 L de hidróxido de sodio 1N. Esta mezcla se lavó con acetato de etilo (3 X 330 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua. Después de secar sobre sulfato de sodio, la capa orgánica se concentró y se usó como estaba.

Se cargó 6-(2-benciloxifenoxi) hexildietanolamina en bruto (150 g, 0.387 moles) en un recipiente agitador Parr de 500 mL junto con 150 mL de etanol. Esta mezcla se trató con 0.65 g de paladio al 10% sobre carbono y se colocó en

una atmósfera de gas hidrógeno a 50-55 psi. Después de que se ha absorbido 1 equivalente de gas hidrógeno (por lo general 20 horas), el catalizador se eliminó por filtración, y el filtrado se trató rápidamente con cloruro de hidrógeno gaseoso. Se adicionó metil t-butil éter produciendo una suspensión de agitación libre. El sólido se aisló por filtración y se secó en un horno de vacío para producir la sal de clorhidrato de 6-(2-hidroxifenoxi) hexildietanolamina. Punto de fusión: 95-97 °C. Análisis ¹H RMN: (d⁶-DMSO): δ 9.63, bs, 1H (R₃N+H); δ 8.75, s, 1H (arilOH); 6.82, dd, 1H (arilH); δ 6.75, td, 1H (arilH); δ 6.62, m, 2H (arilH); δ 5.24, bs, 2H (OH); δ 3.87, t, 2H, (CH₂ α a ArO); δ 3.70, t, 4H, (CH₂'s α a OH); δ 3.16, m, 4H, (CH₂'s α a N); δ 3.12, m, 2H, (CH₂ α a N); δ 1.64, m, 4H (CH₂ en cadena); δ 1.40, p, 2H (CH₂ en cadena); δ 1.29, p, 2H (CH₂ en cadena). ¹³C RMN (d⁶-DMSO): 146.85, 146.85, 120.90, 119.10, 115.65, 113.73, 68.05, 55.28, 54.66, 53.11, 28.54, 25.8, 25.00, 22.7.

3: Preparación de los compuestos 3 y 4

Los compuestos 3 y 4 se sintetizaron por el mismo procedimiento que el compuesto 2 comenzando con 4-benciloxifenol y el bromuro de dialquilo apropiado (hexilo u octilo, respectivamente).

Caracterización del compuesto 3, la sal de clorhidrato de 6-(4-hidroxifenoxi) hexildietanolamina. Análisis ¹H RMN: (d₆-DMSO): δ 9.75, bs, 1H (R₃N+H); δ 8.92, s, 1H (arilOH); 6.70, d, 2H (arilH); δ 6.65, d, 2H (arilH); δ 5.29, bs, 2H (OH); δ 3.82, t, 2H, (CH₂ α a ArO); δ 3.75, t, 4H, (CH₂'s α a OH); δ 3.20, m, 4H, (CH₂'s α a N); δ 3.12, m, 2H, (CH₂ α a N); δ 1.66, m, 4H (CH₂ en cadena); δ 1.38, p, 2H (CH₂ en cadena); δ 1.31, p, 2H (CH₂ en cadena). ¹³C RMN (d₆-DMSO): 151.39, 151.13, 115.67, 115.28, 67.65, 55.31, 54.70, 53.12, 28.57, 25.8, 25.07, 22.7.

Caracterización del compuesto 4, la sal de clorhidrato de 8-(4-hidroxifenoxi) octildietanolamina. Análisis ¹H RMN: (d₆-DMSO): δ 9.69, bs, 1H (R₃N+H); δ 8.89, s, 1H (arilOH); 6.69, d, 2H (arilH); δ 6.64, d, 2H (arilH); δ 5.30, bs, 2H (OH); δ 3.81, t, 2H, (CH₂ α a ArO); δ 3.74, t, 4H, (CH₂'s α a OH); δ 3.20, m, 4H, (CH₂'s α a N); δ 3.12, m, 2H, (CH₂ α a N); δ 1.63, m, 4H (CH₂ en cadena); δ 1.35, m, 8H (CH₂ en cadena). ¹³C RMN (d₆-DMSO): 151.41, 151.08, 115.66, 115.28, 67.79, 55.28, 54.67, 53.16, 28.78, 28.44, 25.8, 25.1, 22.6.

Los compuestos 5-8 se pueden preparar usando los mismos métodos que los compuestos 1-4, sustituyendo la dietanolamina por diisopropanolamina, según sea apropiado.

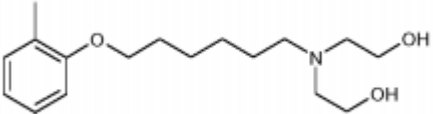
Ejemplo 2: Experimentos de afinidad hERG

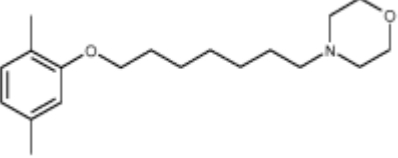
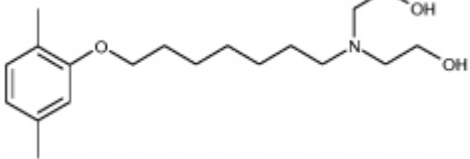
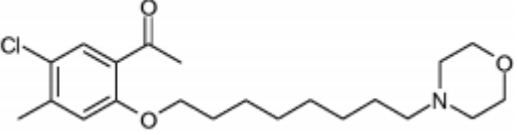
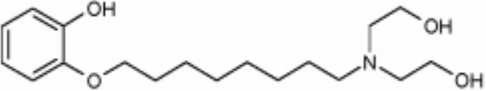
Se construyó una serie de modelos computacionales usando compuestos con valores hERG experimentales conocidos. Se usó un modelo de consenso que combina los resultados de tres modelos diferentes para predecir la actividad hERG de un compuesto individual. Los umbrales IC₅₀ usados para clasificar los compuestos se dan a continuación:

- "*****" - < 2.0 μM (Alto)
- "****" - 2.0-5.0 μM (Medio)
- "***" - 5.0-50.0 μM (Bajo)
- "**" - > 50.0 μM (Muy bajo)

Compuesto	Actividad pronosticada de hERG
2-FPBD	**
2-HPHD	**
4-HPHD	*
4-HPOD	*

A continuación, se muestra una tabla de las actividades pronosticadas y observadas de hERG de diversos compuestos.

Compuesto	Actividad pronosticada de hERG	Actividad experimental de hERG
	****	****

	****	****
	****	****
	****	No determinado
	***	***

La actividad de hERG se midió usando un procedimiento de pinzamiento de parche en clones de canales de hERG en células de mamífero. La concentración de artículos de prueba fue de 1 μM y se hizo una comparación tanto para control positivo (cisaprida) como negativo (vehículo).

5

Ejemplo 3: Administración de trodusquemina

La administración oral de trodusquemina en ratas (ratas de 250-300 g) usando los compuestos del agente de administración de la presente invención se evaluó de la siguiente manera. Se prepararon minicomprimidos que contenían 3.8 mg de trodusquemina y 30 mg de agente de administración. A cada rata se le administraron dos minicomprimidos para proporcionar una dosis total de 25 mg/kg de trodusquemina y 200 mg/kg de agente de administración. Las muestras de sangre se recogieron en serie por sangrado retroorbital y se tomaron antes de la administración y a 1, 3, 6, 10, 24 horas después de la administración. El plasma se analizó para determinar la cantidad de trodusquemina presente.

15

Los resultados (con las desviaciones estándar incluidas) se muestran en la tabla a continuación.

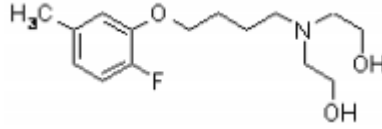
Agente de administración	C_{max} (ng/mL)	AUC_{final} (ng * hr/mL)	T_{max} (horas)
Ninguna	274 \pm 71.2	2419 \pm 2487	7.6 \pm 2.2
2-FPBD	1508 \pm 1715	20839 \pm 22436	3.4 \pm 2.5
2-HPHD	853 \pm 954	13747 \pm 12781	3.3 \pm 2.1

20

REIVINDICACIONES

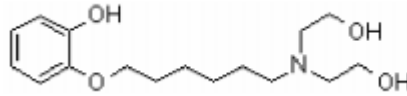
1. Un compuesto seleccionado de

5 Compuesto 1



(4-(2-fluoro-5-metilfenoxi)butildietanolamina)

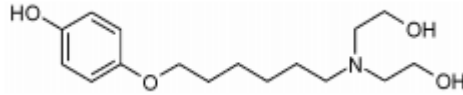
10 Compuesto 2



(6-(2-hidroxifenoxi)hexildietanolamina)

Compuesto 3

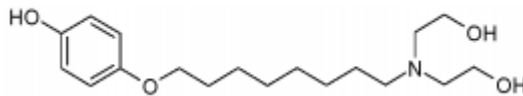
15



(6-(4-hidroxifenoxi)hexildietanolamina)

Compuesto 4

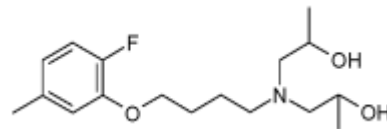
20



(8-(4-hidroxifenoxi)octildietanolamina)

Compuesto 5

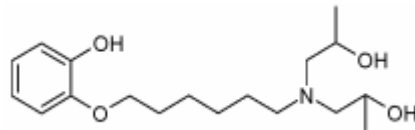
25



(4-(2-fluoro-5-metilfenoxi)butildiisopropanolamina)

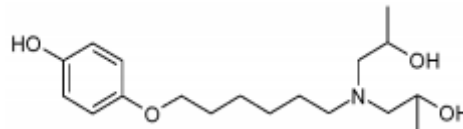
Compuesto 6

30



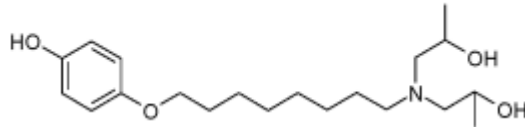
(6-(2-hidroxifenoxi)hexildiisopropanolamina)

Compuesto 7



(6-(4-hidroxifenoxi)hexildiisopropanolamina)

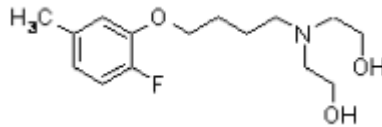
Compuesto 8



(8-(4-hidroxifenoxi)octildiisopropanolamina) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 2. El compuesto de la reivindicación 1, en la que el compuesto es

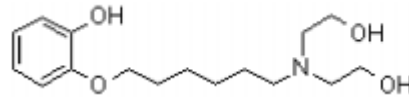
Compuesto 1



10 (4-(2-fluoro-5-metilfenoxi)butildietaolamina) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en la que el compuesto es

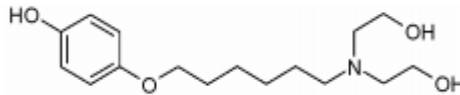
Compuesto 2



15 (6-(2-hidroxifenoxi)hexildietaolamina) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en la que el compuesto es

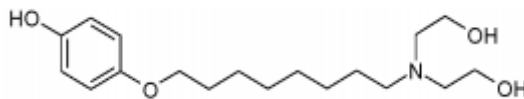
20 Compuesto 3



(6-(4-hidroxifenoxi)hexildietaolamina) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 5. El compuesto de la reivindicación 1, en la que el compuesto es

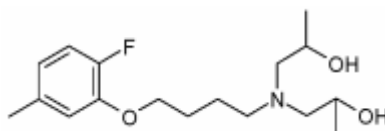
Compuesto 4



(8-(4-hidroxifenoxi)octildietaolamina) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 6. El compuesto de la reivindicación 1, en la que el compuesto es

Compuesto 5

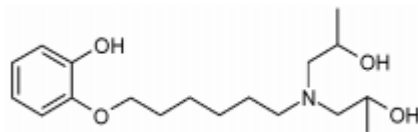


(4-(2-fluoro-5-metilfenoxi)butildiisopropanolamina) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35

7. El compuesto de la reivindicación 1, en la que el compuesto es

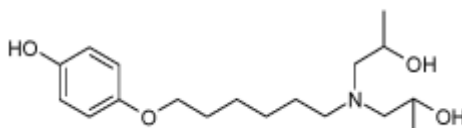
Compuesto 6



5 (6-(2-hidroxifenoxi)hexildiisopropanolamina) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en la que el compuesto es

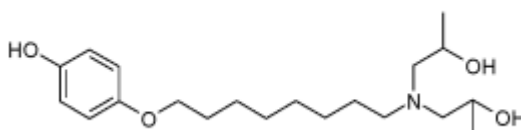
Compuesto 7



10 (6-(4-hidroxifenoxi)hexildiisopropanolamina) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El compuesto de la reivindicación 1, en la que el compuesto es

15 Compuesto 8



(8-(4-hidroxifenoxi)octildiisopropanolamina) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Una composición farmacéutica que comprende:

- 20 (A) un agente biológicamente activo; y
- (B) un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes.
- 25 11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, en la que el agente biológicamente activo comprende al menos una proteína, polipéptido, péptido, hormona, polisacárido, mucopolisacárido, carbohidrato o lípido y cualquier combinación de los mismos.
- 30 12. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, en la que el agente biológicamente activo se selecciona del grupo que consiste en: triptanos, BIBN-4096BS, hormonas de crecimiento, hormonas de crecimiento humano, hormonas de crecimiento humano recombinante (rhGH), hormonas de crecimiento bovino, hormonas de crecimiento porcino, hormona liberadora de la hormona del crecimiento, factor liberador de la hormona de crecimiento, interferones, interferón α , interferón β , interferón γ , interleucina-1, interleucina-2, insulina, insulina porcina, insulina bovina, insulina humana, insulina recombinante humana, factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), IGF-1, heparina, heparina no fraccionada, heparinoides, dermatanos, condroitinas, heparina de bajo peso molecular, heparina de muy bajo peso molecular, heparina de ultra bajo peso molecular, calcitonina, calcitonina de salmón, calcitonina de anguila, calcitonina humana; eritropoyetina (EPO), factor natriurético auricular, antígenos, anticuerpos monoclonales, somatostatina, inhibidores de la proteasa, adrenocorticotropina, hormona liberadora de gonadotropina, oxitocina, hormona liberadora de la hormona luteinizante, hormona estimulante del folículo, glucocerebrosidasa, trombopoyetina, filgrastim, prostaglandinas, ciclosporina, vasopresina, cromolina sódica, cromoglicato sódico, cromoglicato disódico, vancomicina, desferrioxamina (DFO), hormona paratiroidea (PTH), fragmentos de PTH, antimicrobianos, agentes antifúngicos, vitaminas; análogos, fragmentos, miméticos y derivados de estos compuestos modificados con polietilenglicol (PEG); y cualquier combinación de los mismos.
- 45 13. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, en la que el agente biológicamente activo comprende un triptano, insulina, BIBN-4096BS, calcitonina, hormona paratiroidea, eritropoyetina, hormonas de crecimiento y cualquier combinación de los mismos.

14. Una forma de unidad de dosificación que comprende:

(A) una composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 10-13; y
(B) al menos uno de

5

(a) un excipiente,

(b) un diluyente,

10

(c) un desintegrante,

(d) un lubricante,

15

(e) un plastificante,

(f) un colorante,

(g) un vehículo de dosificación, o

20

(h) cualquier combinación de los mismos.

15. Composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 10-13 para uso en un procedimiento de administración oral de un agente biológicamente activo a animales.

25

16. Un procedimiento de preparación de una composición que comprende mezclar:

(A) al menos un agente biológicamente activo;

(B) al menos un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9; y

(C) opcionalmente, un vehículo de dosificación.

30