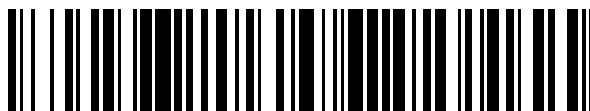


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 674 885**

51 Int. Cl.:

A61K 47/60 (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.02.2012 PCT/US2012/023844**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.08.2012 WO12109112**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.02.2012 E 12704348 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.05.2018 EP 2673000**

54 Título: **Conjugados polímero-carbohidrato-lípido**

30 Prioridad:

20.01.2012 US 201213354726
02.02.2012 US 201213364967
08.02.2011 US 201161440488 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.07.2018

73 Titular/es:

WU, NIAN (100.0%)
103 Sassafras Court
North Brunswick, NJ 08902, US

72 Inventor/es:

WU, NIAN

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ LÓPEZ-MENCHERO , Álvaro Luis

ES 2 674 885 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Conjugados polímero-carbohidrato-lípido

5 Esta solicitud reivindica la prioridad de la patente provisional solicitud número de serie: 61/440.488, titulado "Polymer-Carbohydrate-Lipid Conjugates", presentada en la Oficina de Patentes y Marcas de EE.UU. el 8 de febrero de 2011, por Nian Wu, número de serie de la solicitud de patente no provisional: 13/354726, titulada "Polymer-Carbohydrate-Lipid Conjugates", presentada en la Oficina de patentes y Marcas de EE.UU. el 20 de enero de 2012, por Nian Wu, así como a la patente no provisional solicitud número de serie: 13/364, 967, titulada "Polymer-Carbohydrate-Lipid Conjugates" presentada en la Oficina de Patentes y Marcas de EE.UU. el 2 de febrero de 2012, por Nian Wu.

Campo de la invención

15 La presente invención se refiere a conjugados polímero-carbohidrato-lípidos, se dan divulgaciones detalladas y específicas para conjugados sintéticos de polietilenglicol (PEG)-lípidos que preferentemente tienen cadenas de PEG sustancialmente monodispersas si se utilizan para la administración del fármaco por vía intravenosa. Más particularmente, la presente invención se refiere a nuevos conjugados polímero-carbohidrato-lípidos y su uso para la administración de fármacos, cosméticos y otros fines.

Antecedentes de la invención

25 El polietilenglicol (PEG) se usa ampliamente como un vehículo soluble en agua para los conjugados de polímero-fármaco. El PEG es, sin duda, el polímero sintético más estudiado y aplicado en el campo de la biomedicina [Duncan, R. Nature Rev. Drug Discov. 2003, 2, 347-360]. Como un polímero no tóxico, no cargado, soluble en agua, no inmunogénico, el PEG es un material ideal para aplicaciones biomédicas. La enlace covalente de PEG a compuestos biológicamente activos a menudo es útil como una técnica para la alteración y el control de la biodistribución y la farmacocinética, minimizando la toxicidad de estos compuestos [Duncan, R. y Kopecek, J., *Adv. Polym. Sci.* 57 (1984), 53-101]. El PEG posee varias propiedades beneficiosas: muy baja toxicidad [Pang, S.N.J., J. Am. Coil. Toxicol, 12 (1993), 429-456], una excelente solubilidad en soluciones acuosas [Powell, G.M., *Handbook of Water Soluble Gums and Resins*, R.L.Davidson (Ed.), Ch. 18 (1980), McGraw-Hill, Nueva York], e inmunogenicidad y antigenicidad extremadamente baja [Dreborg, S, *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.*, 6 (1990), 315-365]. El polímero se conoce por ser no biodegradable, sin embargo, fácilmente puede excretarse después de la administración en los organismos vivos. En el estudio *in vitro* se demostró que su presencia en soluciones acuosas ha demostrado un efecto perjudicial sobre la conformación proteínica o actividades de enzimas. PEG también exhibe excelente comportamiento farmacocinético y de biodistribución. [Yamaoka, T., Tabata, Y. e Ikada, Y., *J. Pharm. Sci.* 83 (1994), 601-606].

40 Durante las últimas tres décadas, algunos de los vehículos de fármacos prometedores que se han investigado en sistemas de administración sistémica incluye liposomas, nanopartículas poliméricas, micelas poliméricas, nanopartículas de cerámica y dendrímeros [Cherian et al *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 26: (2000) 459-463; Lian and Ho. *J. Pharm. Sci.*, 90 (2001) 667-680; Adams et al. *Pharm. Sci.*, 92 (2003) 1343-1355; Na et al. *Eur. J. Med. Chem.*, 41 (2006) 670-674; Kaur et al. *J. Control. Rel.*, 127(2008) 97-109]. El suministro de fármaco sistémico puede conseguirse por inyección intravenosa o intraperiférica y por lo tanto no es invasivo. Los fármacos pueden administrarse repetidamente según sea necesario. Sin embargo, con el fin de lograr concentraciones terapéuticas en el sitio diana, la administración sistémica requiere grandes dosis con contenidos relativamente altos de vehículos que pueden causar efectos secundarios tales como reacciones ["Cremophor-based paclitaxel 'chemo' drug triggers fatal allergic reactions," *The Medical News.* 9 junio 2009].

50 En el diseño de sistemas de suministro seguros y biocompatibles, deben tenerse en cuenta varios factores importantes, incluyendo propiedades de alta solubilidad y poder de retención del vehículo y las características apropiadas de superficie para permitir las interacciones con sitios potenciales de tejido dirigido o impregnaciones de la membrana celular.

55 El importante papel de los azúcares en muchas interacciones específicas en los sistemas vivos es bien reconocido. Los vehículos de alto peso molecular, tales como proteínas o liposomas pueden modificarse con azúcares para la administración específica de fármacos [Monsigny M, Roche AC, Midoux P and Mayer R., *Adv Drug Delivery Rev.*, 14 (1994):1-24; Palomino E. *Adv Drug Delivery Rev.*, 13 (1994)311-323]. Se han utilizado partículas de lípido-azúcar para la administración de fármacos al cerebro para proporcionar anestesia local de prolongada duración cuando se inyecta en el nervio ciático en ratas [Lipid-sugar particles have been used for drug delivery to the brain for providing prolonged duration local anesthesia when injected at the sciatic nerve in rats [Kohane DS, Lipp M, Kinney R., Lotan N, Langer R., *Pharm. Res.* 17 (2000) 1243-1249]. Puesto que el lípido-azúcar se compone de materiales que se producen naturalmente en el cuerpo humano, sugiere ventajas potenciales sobre algunos otros términos de biocompatibilidad de liberación controlada a base de polímero [Kohane DS, Lipp M, Kinney R, Anthony D, Lotan N, Langer R., *J. Biomed. Mat. Res.* 59 (2002) 450-459; Menei P, Daniel V, Montero-Menei C, Brouillard M, Pouplard-Barthelaix A, Benoit JP., *Biomaterials*, 14 (1993) 470-478]. Los lípido-azúcares tienen una buena biocompatibilidad

como se muestra en los resultados de los estudios *in vitro* e *in vivo* [Kohane DS, Lipp M, Kinney R, Anthony D, Lotan N, Langer R., J. Biomed. Mat. Res. 59 (2002) 450-459].

- 5 El documento WO 00/78302 A1 describe conjugados de fármaco-oligómero hidrolizables, tales como un conjugado de insulina, PEG y ácido oleico para administración oral. Los conjugados comprenden un fármaco polipeptídico, un componente hidrófilo y un componente lipófilo. Después de que el conjugado haya atravesado el epitelio del estómago, el componente lipófilo se separa del conjugado por hidrólisis de un enlace hidrolizable entre el lipófilo y el hidrófilo, liberando un resto terapéuticamente activo.
- 10 La estrecha distribución de peso molecular de polímeros de liberación de fármacos es de vital importancia para aplicaciones biomédicas, especialmente si se utilizan para inyecciones intravenosas. Por ejemplo, Glicéridos PEG-8 caprílico/cáprico son mezclas de monoésteres, diésteres y triésteres de glicerol y monoésteres y diésteres de glicoles de polietileno con un peso molecular relativo medio entre 200 y 400. Parcialmente debido a reacciones alérgicas observadas en los animales, la aplicación de PEG-8 CCG para muchos fármacos insolubles en agua se restringió y un límite de dosis de aproximadamente el 6 % de PEG-8 CCG fue utilizado para las formulaciones de fármacos orales humanos.

Breve resumen de la invención

- 20 La invención comprende compuestos que tienen una estructura y tres grupos funcionales adjuntos: un lípido, un polímero hidrófilo y un hidrato de carbono. Los grupos funcionales específicos pueden seleccionarse para aplicaciones específicas en la formulación de productos farmacéuticos, cosméticos, nutracéuticos y similares. Una variedad de conectores entre la estructura y los grupos funcionales también se puede seleccionar para optimizar el rendimiento.

25

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra una representación de los conjugados de la presente invención.

- 30 La Figura 2 muestra perfiles de PK de formulaciones de propofol con (a) un producto comercial de Propofol al 1 % (suspensión emulsionada) y (b) 1 % de Propofol en una formulación que consiste en un 2,3 % de OAPDL-11 en solución salina.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

35

La invención proporciona conjugados PEG-carbohidrato-lípido como se recita en la reivindicación 1. La siguiente descripción incluye la razón seguida por el inventor al diseñar y sintetizar los conjugados de la invención. Los principios generales se ilustran por numerosos ejemplos, sin embargo, ha de entenderse que la presente invención se dirige a los conjugados recitados en las reivindicaciones adjuntas.

40

Para aclarar, no todas las características rutinarias de las implementaciones se describen en este documento. Se apreciará que en el desarrollo de dicha implementación actual, deben realizarse numerosos detalles específicos de la implementación con el fin de alcanzar los objetivos específicos de los desarrolladores y que estos objetivos específicos pueden variar. Aunque dicha aplicación puede ser compleja, seguirá siendo un ejercicio de rutina de la ingeniería.

45

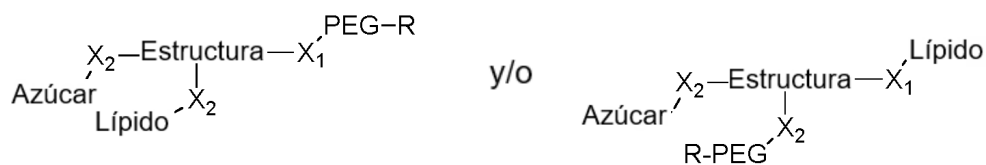
La invención comprende compuestos que tienen una estructura y tres grupos funcionales adjuntos: un lípido, un polímero hidrófilo y un hidrato de carbono. Al combinar estas tres funcionalidades en un compuesto, es posible lograr la mejora de las formulaciones de muchos agentes activos. La estructura general de la familia de los compuestos se muestra en la Figura 1, donde B indica la estructura, P indica el polímero, L indica el lípido y C indica el hidrato de carbono. En soluciones acuosas, los nuevos conjugados actúan como un potenciador de la solubilidad de los agentes solubles en agua pobres, ya sea en una solución verdadera o una suspensión emulsionada muy estable con los de los agentes activos.

50

- 55 En un aspecto, la invención comprende compuestos que tienen una estructura y tres grupos funcionales adjuntos con cuatro vehículos: uno o dos lípidos, uno o dos polímeros hidrófilos y uno o dos carbohidratos. Al duplicar una de estas tres funcionalidades en un solo compuesto, es posible lograr más formulaciones mejoradas de muchos agentes activos permeables pobres o solubles en agua pobres. La estructura general de la familia de compuestos también se muestra en la Figura 1, donde B indica la estructura, P indica el polímero, L indica el lípido, C indica el hidrato de carbono y D como duplicados de uno de los tres vehículos. Sin embargo, el conjugado con cuatro vehículos es mucho más voluminoso y no lineal.
- 60

A pesar de que es posible utilizar una diversidad de polímeros hidrófilos en la práctica de la invención, se prefiere el polietilenglicol (PEG), debido a su larga historia de la eficacia y de su estado de ser generalmente considerado como seguro. La incorporación de PEG, la estructura general 1 del nuevo conjugado de polímero-carbohidrato-lípido es:

65



Estructura ilustrativa 1

En Estructura general 1, la estructura puede seleccionarse de análogos de glicerol o tipo glicerol, poliaminas (tri- o tetra-aminas), aminoácidos que tienen tres sitios de unión disponibles y trioles y triácidos tales como el ácido glucoheptónico y ácido tartárico. El lípido se selecciona a partir de ácidos grasos o ácidos biliares. El hidrato de carbono es un azúcar que incluye monosacáridos o disacáridos u oligosacáridos. X_1 , X_2 y X_3 son los mismos o diferentes conectores. Cada enlazado puede ser tan simple como un átomo de oxígeno o de otro único. Alternativamente, cada enlazado puede ser enlazado individual o replicar seleccionados de la Tabla 1 o la Tabla 2. En algunos casos, el enlazado puede ser co-extensivo con una parte de la estructura o componente del grupo funcional usado para sintetizar el conjugado. Aunque no se muestra, la invención también incluye compuestos en los que el hidrato de carbono está en la posición central de la estructura. Sin embargo, es más práctico tener carbohidrato en el terminal en lugar del centro de la estructura debido a las rutas de la química sintética. La estructura general se entiende que incluye todos los racémeros o isómeros estructurales de la estructura, ya que pueden ser funcionalmente equivalente. La cadena de PEG se compone preferentemente de entre aproximadamente 5 y 45 subunidades y es preferible sustancialmente monodisperso. R es el grupo terminal de la cadena de PEG que se puede seleccionar de una amplia variedad de restos químicos. R tiene preferentemente un peso molecular de menos de aproximadamente 650.

El grupo terminal de la cadena de PEG se puede seleccionar de una amplia diversidad de restos químicos. Tales restos tienen preferentemente un peso molecular de menos de 650. Dichos restos incluyen $-NH_2$, $-COOH$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-COCH=CH_2$, $-OCH_2CH_2NH_2$, OSO_2CH_3 , $-OCH_2C_6H_6$, $OCH_2COCH_2CH_2COONC_4H_9O_2$, $-CH_2CH_2=CH_2$, $C_{10}H_{16}N_2O_3S$ y $-OC_6H_6$. El grupo terminal puede ser un grupo funcional que facilita la vinculación de agentes terapéuticos o de orientación a la superficie de los agregados de vesículas de lípidos. Los aminoácidos, ésteres de alquilo, amino Biotins, maleimida, éter de diglicidilo, maleinimido propionato, metilcarbamato, sales de tosilhidrazona, azida, propargil-amina, alcohol propargílico, (NHS) ésteres de succinimidilo (por ejemplo, éster de NHS propargilo, NHS-biotina, sulfo-NHS -LC-biotina, o carbonato de NHS), hidrazida, éster de succinimidilo, tartrato de succinimidilo, succinato de succinimidilo y la sal toluenosulfonato son útiles para tal vinculación. Agentes terapéuticos y la orientación relacionada pueden incluir fragmentos Fab, agentes de enlace a la superficie celular y similares. Además, el grupo terminal puede incluir ligandos de células dirigidas funcionales, tales como el ácido fólico, la transferrina y moléculas tales como anticuerpos monoclonales, ligandos para receptores celulares o secuencias de péptidos específicos se pueden unir a la superficie liposómica para proporcionar sitios de unión específicos. El grupo terminal puede ser neutral o incluir grupos principales cargados ya sea negativa o positivamente tales como decanolamina, octa-decilolamina, octanolamina, butanolamina, dodecanolamina, hexanolamina, tetradecanol-amina, hexadecanolamina, oleilamina, decanoltrimetilaminio, octadeciloltrimetil-aminio, octanoltrimetil-aminio, butanoltrimetilaminio, dodecanoltrimetilaminio, hexanoltrimetilaminio, tetradecanoltrimetilaminio, hexadecanoltrimetilaminio, oleiltrimetilaminio, por ejemplo. Otros grupos R útiles incluyen grupos alquilo tales como restos alcoxi, aminoácidos y azúcares, incluyendo monosacáridos, disacáridos, trisacáridos y los oligosacáridos que contienen - 1, 2, 3 y 4 o más unidades de monosacárido, respectivamente. Además, restos de direccionamiento, tales como fragmentos de anticuerpos y vitaminas también se pueden utilizar como grupos R. En general, el grupo R es altamente soluble en agua. El peso molecular del grupo R es preferentemente menor de aproximadamente 650 y para la mayoría de aplicaciones el grupo R es preferentemente fácilmente polarizado, con el fin de aumentar la enlace y la interacción con las proteínas en los lugares elegidos. Sin embargo, los grupos R iónicos bien equilibrados se emplean ventajosamente para ciertos modos de administraciones, tales como geles tópicos y soluciones orales dirigidas a la boca y la garganta.

Dependiendo de la elección de la estructura, los grupos funcionales y conectores, los compuestos de la invención se pueden clasificar en varias clases. Estas clases incluyen monoacil-glicerol-carbohidrato-polietilen-glicoles (Magc-PEG), monoacildietil-enetetramin-carbohidrato-polietilen-glicoles (MADC-PEG), monoaciltrietyl-enetetramine-carbohidrato-polietilen-glicoles (MATC-PEG); monosteroidglicerol-carbohidrato-polietilen-glicoles (MSGC-PEG); monoesteroid-dietilenotetramina-carbohidrato-polietilen-glicoles (MSDC-PEG) y monoesteroid-trietyl-enetetramine-carbohidrato-polietilen-glicoles (MSTC-PEG).

La presente invención comprende enlazar grupos químicos que se pueden seleccionar para optimizar y mejorar formulaciones a base de PEG-carbohidrato-lípido. La selección de un enlazado adecuado entre PEG, carbohidrato y la estructura puede ser importante por varias razones, como se describe a continuación.

Se entiende bien que un fármaco o compuesto como un xenobiótico, el cuerpo humano normal no lo necesita. Idealmente, un fármaco debe llegar al sitio de acción intacto, curar la enfermedad y dejar el cuerpo después de completar su misión. Sin embargo, los desarrolladores de medicamentos a menudo se enfrentan al dilema que del 70 al 90 % de los fármacos en fase de desarrollo tienen solubilidad en agua o un problema de la permeabilidad

[Thayer, AM. Chemical & Engineering News. 2010; 88, 13 - 18], por lo que el medicamento no puede alcanzar su sitio de acción y lograr su efecto terapéutico, o lo hace muy lentamente, de modo que permanece en el cuerpo durante un largo tiempo, causando efectos secundarios. Un objeto de esta invención es el desarrollo de los polímeros de carbohidrato-lípidos con conectores únicos para ayudar a los fármacos a alcanzar las metas terapéuticas.

Los xenobióticos siguen procesos metabólicos que se extraen del cuerpo. Este proceso implica más comúnmente enzimas del citocromo P450. Estas enzimas son una súper familia de proteínas que se encuentran en todos los organismos vivos. En los seres humanos, así como todas las otras especies de mamíferos, este sistema de enzima se encuentra principalmente en el hígado, pero existe en todos los otros órganos y tejidos. Estas enzimas catalizan las siguientes reacciones: hidroxilación aromática; hidroxilación alifática, N-, O-, S-y N-desalquilación, hidroxilación, N-oxidación; sulfoxidación y desaminación. De particular importancia para la presente invención son los procesos de descomposición que se espera de las vesículas formadas a partir de los lípidos de noticias y a los que los nuevos propios lípidos se van a someter. Se espera que los grupos metoxilo y metilamina se someten a desmetilación. Se espera que Aminas se someta a N-oxidación o desaminación. Se espera que los enlaces de azufre se sometan a S-oxidación. Se espera que los ésteres y amidas se sometan a hidrólisis. Puesto que los diferentes órganos y tejidos tienen diferentes capacidades para llevar a cabo estas reacciones diferentes, es un objetivo adicional de la presente invención proporcionar conectores con propiedades óptimas de degradación.

Retener el poder de los lípidos puede ser importante en formulaciones de fármacos y la prevención de precipitación del fármaco en los fluidos corporales. La presente invención proporciona los medios para aumentar el poder de retención por los carbohidratos de inclusión en PEG-lípidos.

Los grupos de azúcar en los conjugados de la invención tienen la polaridad superficial mayor que cadenas PEG o lípidos. Los conjugados de PEG-carbohidrato-lípidos proporcionan una mejor dispersión del fármaco para sus aplicaciones en micro-suspensión o nanopartículas, especialmente para algunos medicamentos u otros compuestos anfipáticos, lo que proporciona un mejor equilibrio para el fármaco u otros compuestos para la partición en la bicapa lipídica de la vesícula.

Cuando se utiliza PEG-lípidos existentes como Capmul®, Centrophase®, Cremophor®, Labrafac®, Labrafil®, Labrasol® y Myverol® para formulaciones líquidas orales, debe utilizarse un agente de enmascaramiento del sabor, el cual puede tener problemas adicionales para los procesos de fabricación y costos. Los conjugados de PEG-carbohidrato-lípidos generalmente tienen mejor sabor que los conjugados de PEG-lípidos y pueden eliminar la necesidad de agentes de sabor.

Los conjugados de PEG-carbohidrato-lípidos se pueden formular en preparaciones inyectables libres de azúcares que se utilizan normalmente para estabilizar las proteínas y péptidos liofilizados para inyectables. Los inyectables preparados con conjugados de PEG-carbohidrato-lípidos son muy estables incluso en condiciones de alta temperatura y/o condiciones de alta humedad. Reducir o eliminar el uso de azúcares en la preparación farmacéutica es especialmente beneficioso para los pacientes con diabetes mellitus.

Las cadenas de PEG en los conjugados de la presente invención son preferentemente monodispersos. Materiales y métodos para sintetizar tales cadenas monodispersas de PEG se describen en la solicitud de patente de Estados Unidos 12/802, 197, que se incorpora aquí por referencia en su totalidad. Preferentemente más del 50 % de las cadenas de PEG en un conjugado particular, tiene el mismo peso molecular. Más preferentemente, más de 75 % tiene el mismo peso molecular. E idealmente, más del 90 % tiene el mismo peso molecular.

En general, la invención incluye composiciones y métodos para la síntesis de conjugados de PEG-carbohidrato-lípido que comprenden un glicerol o una cadena principal de poliamina lineal con una cadena de PEG y un grupo carbohidrato y un grupo lipídico unido a la estructura. Los conectores seleccionados pueden ser usados como espaciadores entre la cadena principal y la cadena de PEG o el carbohidrato o el grupo de lípidos.

Las variaciones de la invención incluyen una diversidad de compuestos para la estructura con al menos tres posiciones de unión disponibles. Las moléculas que tienen dos posiciones de unión disponibles, tales como etilendiamina, diaminopropano, etanolamina, aminopropanol, se pueden extender químicamente a tres sitios de unión.

Los monoésteres de lípidos de glicerol comercialmente disponibles se pueden usar para formular muchos de los compuestos mediante la vinculación de nuevos restos de las posiciones disponibles en el esqueleto de glicerol. Aunque isómeros posicionales se pueden producir durante la síntesis, estos isómeros pueden ser funcionalmente equivalentes. Sin embargo, la elección de isómero puede tener implicaciones en una variedad de procesos de entrega tales como el transporte intracelular de moléculas lipófilas, así como su uso como vehículos en las aplicaciones farmacéuticas. Por ejemplo, los isómeros pueden diferir en la capacidad de estabilizar un compuesto durante la solubilización y almacenamiento.

La Tabla 1 describe conectores de aminoácidos ("X").

Tabla 1: Conectores de Aminoácidos

No	Aminoácido	Carga de Cadena Lateral a pH 7,4 ^a
1	Alanina	Neutral
2	Arginina	Positivo
3	Asparagina	Neutral
4	Ácido aspártico	Negativo
5	Cisteína	Neutral
6	Ácido Glutámico	Negativo
7	Glutamina	Neutral
8	Glicina	Neutral
9	Histidina	Positivo/neutral
10	Isoleucina	Neutral
11	Leucina	Neutral
12	Lisina	Positivo
13	Metionina	Neutral
14	Fenilalanina	Neutral
15	Prolina	Neutral
16	Serina	Neutral
17	Treonina	Neutral
18	Triptófano	Neutral
19	Tirosina	Neutral
20	Valina	Neutral

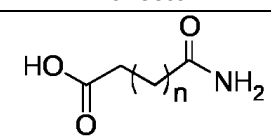
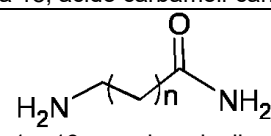
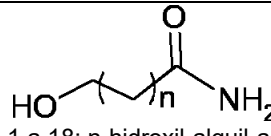
Hausman, Robert E.; Cooper, Geoffrey M. (2004). *The cell: a molecular approach*. Washington, D.C: ASM Press. p. 51

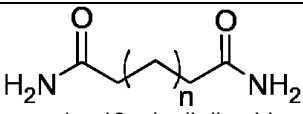
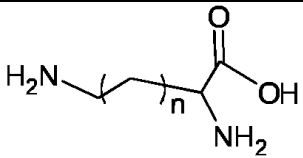
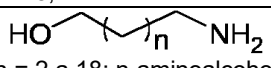
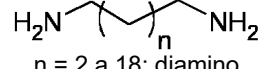
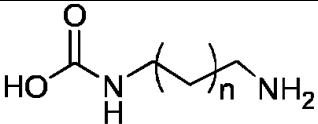
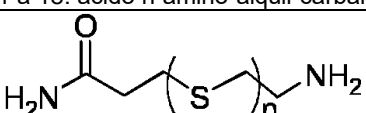
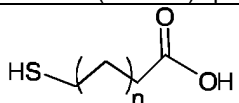
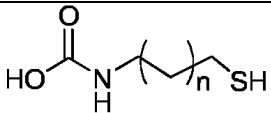
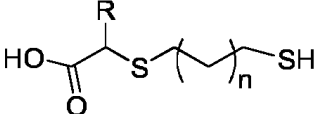
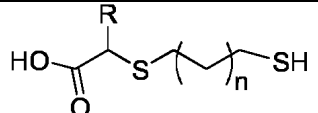
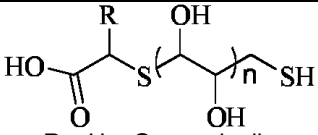
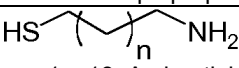
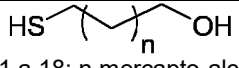
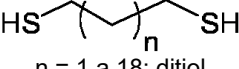
En estos conectores adicionales de aminoácidos convencionales enumerados en la Tabla 1, también se desvelan cadenas principales de aminoácidos no convencionales, tales como beta-aminoácidos, lantionina, ornitina, ácido 2-aminoisobutírico, deshidroalanina, selenocisteína y el ácido gamma-aminobutírico.

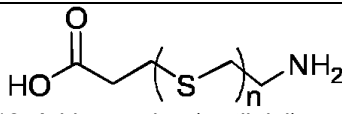
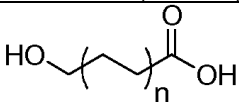
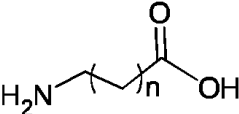
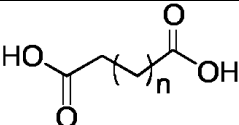
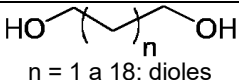
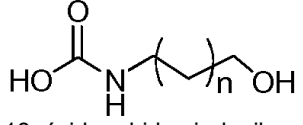
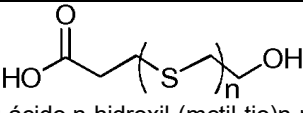
Los conectores de aminoácidos son preferentemente Prolina, Glicina, Alanina, Lisina, Cisteína, Valina, Isoleucina, Leucina, Metionina, Fenilalanina, Histidina, Triptófano, Tirosina, Seleno-cisteína y Arginina, más preferibles son la Prolina, Glicina, Alanina, Lisina, Cisteína, Valina, Isoleucina, Leucina, Metionina y los más preferibles son Prolina, Glicina, Alanina and Lisina.

Los conjugados de la presente invención pueden comprender los conectores que se enumeran en la Tabla 2. Las estructuras que se muestran en la tabla fueron nombradas principalmente por ChemDraw (CambridgeSoft, Cambridge, MA, USA). En caso de variaciones menores de nombres químicos, las estructuras que se muestran son para para controlar.

Tabla 2: Conectores distintos usados en la Invención

N.º	Símbolo	Conector
1	N ₁	 <p>n = 1 a 18, ácido carbamoil-carboxílico</p>
2	N ₂	 <p>n = 1 a 18: n-amino-alkil-amida</p>
3	N ₃	 <p>n = 1 a 18: n-hidroxil-alkil-amida</p>

N.º	Símbolo	Conector
7	N ₇	 <p>n = 1 a 18, alquil diamida</p>
8	N ₈	 <p>n = 1 a 18, ácido diamino-carboxílico</p>
9	N ₉	 <p>n = 2 a 18: n-aminoalcohol</p>
10	N ₁₀	 <p>n = 2 a 18: diamino</p>
11	N ₁₁	 <p>n = 1 a 18: ácido n-amino-alkil-carbámico</p>
12	N ₁₂	 <p>n = 1 a 12: n-amino(metil-tio)_n-propanamida</p>
13	S ₁	 <p>n = 1 a 18: ácido n-mercaptocarboxílico</p>
14	S ₂	 <p>n = 1 a 18: ácido n-mercapto-alfa-aminocarboxílico</p>
15	S ₃	 <p>n = 1 a 18: ácido n-mercapto-alkil-carbámico</p>
16	S ₄	 <p>R = H o Grupo alquilo, n = 0 a 18</p>
17	S ₅	 <p>R = H o Grupo alquilo n = 0 a 12: ácido n-mercapto(propiltio)carboxílico</p>
18	S ₆	 <p>n = 1 a 18: Amino-tiol</p>
19	S ₇	 <p>n = 1 a 18: n-mercapto-alcohol</p>
20	S ₈	 <p>n = 1 a 18: ditiol</p>

N.º	Símbolo	Conector
21	S ₉	 n = 1 a 18: ácido n-amino-(metil-tio)n-propanoico
22	Ac ₁	 n = 1 a 18: ácido n-hidroxi-carboxílico
23	Ac ₂	 n = 1 a 18: ácido n-amino-carboxílico
24	Ac ₃	 n = 1 a 18: ácido di-carboxílico, n=1: succinilo
25	Ac ₄	 n = 1 a 18; dioles
26	Ac ₅	 n = 1 a 18: ácido n-hidroxi-alkil-carbámico
27	Ac ₆	 n = 1 a 18: ácido n-hidroxil-(metil-tio)n-propanoico

En este aspecto de la divulgación, X puede comprender uno o más átomos de carbono además del conector. El conector es preferentemente orientado de modo que la estructura es el acoplamiento de los tres grupos vehículo.

- 5 La presente invención puede ponerse en práctica utilizando una amplia variedad de redes troncales. Cadenas principales preferibles tienen por lo menos tres posiciones disponibles para los carbohidratos o lípidos o archivos PEG adjuntos a través de esterificación o eterificación. Aquellas moléculas adecuadas se pueden utilizar como la estructura incluida la glicerina o glicerol-como análogos o aminas lineales o aminoácidos o trioles o dioles con un grupo carboxi o amina y diaminas con un grupo hidroxilo o carboxi. Es preferible que el espacio entre las dos posiciones de enlace más cercano en la estructura sea de entre 2 a 8 elementos tales como el único carbono o CH₂. El espacio más preferible entre los dos sitios de fijación más cercanos en la cadena principal es de entre 2 y 4 elementos.

- 15 Para aquellos que el glicerol o glicérido o trioles o triácidos o tetrácidos o aminodioles y análogos son adecuados para ser utilizados como la estructura central que incluye y no se limita a 3-amino-1, 2-propanediol, 3-bromo-1, 2-propanediol, 3-cloro-1, 2-propanediol, 3-fluoro-1, 2-propanediol, ácido DL-glicérico, ácido diamino-propiónico, ácido tartárico, ácido glucoheptónico y ácido 2,4-butanotriol, 2,2-bis(hidroximetil)-butírico, 1,3-Diamino-2-propanol y 2-(3-Aminopropilamino)-etanol. 3-amino-1, 2-propanodiol, 3-bromo-1, 2-propanodiol, 3-cloro-1, 2-propanodiol, 3-fluoro-1, 2-propanodiol, ácido DL-glicérico, ácido diaminopropiónico, ácido tartárico, ácido glucoheptónico y, 2,4-butanotriol, ácido 2,2-bis(hidroximetil)butírico, 1,3-Diamino-2-propanol, 2-(3-aminopropilamino)-etanol y 3-((3-aminopropil-amino)propanol, treitol, meso-eritritol, ditiotreitil, ácido trimetilciclohexano-1,3,5-tricarboxílico, trimetilbis(hexameten)triamina, bis(hexameten)triamina, arginina, ácido oxilidiamino-propiónico, trioles, triácidos, ácido glucoheptónico, triazaciclonoana, tetraaza-ciclododecano y ácido tartárico.

- 25 Para aquellas aminas son apropiados para ser utilizados como las cadenas principales centrales, incluyendo y sin limitarse a dietilenotriamina, espermidina, trietilenotetramina, espermina, norspermidina, bis(3-aminopropil)-1,3-propanodiamino, bis(hexameten)triamina, dietilenotriamina, bis(3-aminopropil)amina, trietilenotetramina, tris(2-aminoetil)amina, espermina, espermidina, norspermidina, bis(3-aminopropil)-1,3-propanodiamino, 1,2-bis(3-aminopropil-amino)etano, N,N'-bis(3-aminopropil)-1,3-propanodiamino, tris(hidroxi-metil)amino-metano, 30 diaminobenzidina, N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida.

Para aquellos aminoácidos con dos grupos carboxilo o dos grupos amino hidroxilo o dos se puede utilizar como el centro de la estructura, los aminoácidos son preferibles ácido aspártico, ácido glutámico, Asparagina, Glutamina, Ornitina, Serina y Treonina, preferentemente son ácido aspártico, ácido glutámico, Ornitina, Serina y Treonina y todavía mejor ácido aspártico, ácido glutámico, Ornitina y Serina.

5 La invención puede practicarse utilizando una amplia variedad de ácidos grasos o los de diacil-gliceroles que consisten en dos ácidos grasos. La **Tabla 3** enumera algunos lípidos saturados para su uso en la invención. La **Tabla 4** enumera algunos lípidos insaturados para uso en la invención.

10 Tabla 3: Lípidos saturados para su uso en la invención:

Nombre común	Nombre IUPAC	Estructura Química	Abrev.	Punto de fusión (°C)
<u>Butírico</u>	Ácido butanoico	CH ₃ (CH ₂) ₂ COOH	C4:0	-8
<u>Caproico</u>	Ácido hexanoico	CH ₃ (CH ₂) ₄ COOH	C6:0	-3
<u>Caprílico</u>	Ácido octanoico	CH ₃ (CH ₂) ₆ COOH	C8:0	16-17
<u>Cáprico</u>	Ácido decanoico	CH ₃ (CH ₂) ₈ COOH	C10:0	31
<u>Láurico</u>	Ácido dodecanoico	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ COOH	C12:0	44-46
<u>Mirístico</u>	Ácido tetradecanoico	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ COOH	C14:0	58.8
<u>Palmítico</u>	Ácido hexadecanoico	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ COOH	C16:0	63-64
<u>Steárico</u>	Ácido octadecanoico	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ COOH	C18:0	69.9
<u>Araquídico</u>	Ácido eicosanoico	CH ₃ (CH ₂) ₁₈ COOH	C20:0	75.5
<u>Behénico</u>	Ácido docosanoico	CH ₃ (CH ₂) ₂₀ COOH	C22:0	74-78

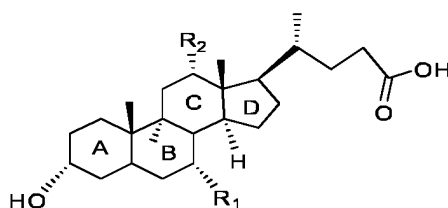
Tabla 4: lípidos insaturados

Nombre	Estructura química	Δ^x Locación de doble enlace	n.º de enlaces dobles/de carbono
<u>Ácido miristoleico</u>	CH ₃ (CH ₂) ₃ CH=CH(CH ₂) ₇ COOH	<i>cis</i> - Δ^9	14:1
<u>Ácido Palmitoleico</u>	CH ₃ (CH ₂) ₅ CH=CH(CH ₂) ₇ COOH	<i>cis</i> - Δ^9	16:1
<u>ácido Oleico</u>	CH ₃ (CH ₂) ₇ CH=CH(CH ₂) ₇ COOH	<i>cis</i> - Δ^9	18:1
<u>ácido linoleico</u>	CH ₃ (CH ₂) ₄ CH=CHCH ₂ CH=CH(CH ₂) ₇ COOH	<i>cis,cis</i> - Δ^9, Δ^{12}	18:2
<u>Ácido α-Linolenico</u>	CH ₃ CH ₂ CH=CHCH ₂ CH=CHCH ₂ CH=CH(CH ₂) ₇ COOH	<i>cis,cis,cis</i> - $\Delta^9, \Delta^{12}, \Delta^{15}$	18:3
<u>ácido araquidónico</u>	CH ₃ (CH ₂) ₄ CH=CHCH ₂ CH=CHCH ₂ CH=CHCH ₂ CH=CH(CH ₂) ₃ COOH ^{NIŠT}	<i>cis,cis,cis,cis</i> - $\Delta^5, \Delta^8, \Delta^{11}, \Delta^{14}$	20:4
<u>Ácido erúcico</u>	CH ₃ (CH ₂) ₇ CH=CH(CH ₂) ₁₁ COOH	<i>cis</i> - Δ^{13}	22:1

15 Los lípidos adecuados para la síntesis de conjugados de PEG-carbohidrato-lípido incluyen ácidos biliares (ácidos esteroideos) así como las cadenas de alquilo. Por lo tanto, la presente invención incluye una variedad de conjugados de PEG-carbohidrato-lípidos y los carbohidratos conjugados ácido-PEG-esteroideos pueden ser incorporados en liposomas como un resto dirigido a diana para suministro de fármacos basado en lípidos a las células específicas o como sistemas de administración de fármacos auto-emulsionantes (SEDDS).

20 Los ácidos biliares (ácidos esteroideos) constituyen una gran familia de moléculas, compuesta por una estructura esteroidea de cuatro anillos, de cinco u ocho de carbono de la cadena lateral que termina en un ácido carboxílico y la presencia y la orientación de los diferentes números de grupos hidroxilo. Los cuatro anillos están etiquetados de izquierda a derecha A, B, C y D, con el anillo D siendo más pequeño por un átomo de carbono que los otros tres. Un ácido biliar como modo de ejemplo se muestra en la Estructura química 1. Todos los ácidos biliares tienen cadenas laterales. Cuando se subtiende un grupo carboxilo que puede ser unida a amida con taurina o glicina, los grupos hidroxilo nucleares pueden ser esterificados con glucuronuro o sulfato que son esenciales para la formación de sales biliares solubles en agua a partir de alcoholes biliares.

25



R₁ y R₂ pueden ser hidroxilo o protón
Estructura Química 1

5 Los nuevos esteroides en carbohidrato-PEG son ácido biliar incluyendo y no limitado a, ácido cólico, ácido desoxicólico, ácido deshdrocólico, ácido glicoquenodesoxicólico y ácido glicodeoxi-cólico y la invención puede ser practicada utilizando una amplia variedad de ácidos biliares que se enumeran en la **Tabla 5** y un esteroide en carbohidrato-PEG se entiende que incluye todos los racémeros e isómeros estructurales de la estructura, ya que
10 pueden ser funcionalmente equivalente.

Tabla 5. Ácidos biliares (ácido esteroide) y sus análogos para uso en la invención

Nombre	Otro nombre
Ácido cólico	Ácido 3 α ,7 α ,12 α -trihidroxi-5 β -colanoico
Ácido desoxicólico	Ácido 3 α ,12 α -Dihidroxi-5 β -colánico
Ácido 3 β -ol 5-Colénico	Ácido 3 β -Hidroxi-5-colen-24-oico
Ácido dehidrocólico	Ácido 3,7,12-Trioxo-5 β -colánico
Ácido glicocólico	N-(3 α ,7 α ,12 α -Trihidroxi-24-oxocolan-24-il)-Glicina
Ácido Glicodeoxicólico	N-(3 α ,12 α -Dihidroxi-24-oxocolan-24-il)Glicina
Ácido quenodeoxicólico	Ácido 3 α ,7 α -dihidroxi-5 β -colánico
Ácido Glicoquenodeoxicólico	N-(3 α ,7 α -Dihidroxi-24-oxocolan-24-yl)Glicina
Ácido Ursodeoxycólico	Ursodiol
Ácido Litocólico	Ácido 3 α -Hidroxi-5 β -cholan-24-oic
Ácido Hiodeoxicólico	Ácido 3 α ,6 α -Dihidroxi-5 β -cholan-24-oico
acid-3,7-diona 5 β -Colánico	Ácido 3,7-Diketo-5 β -cholan-24-oico

15 Actualmente, solo unas pocas modificaciones en la estructura han sido estudiadas con respecto a las propiedades físico-químicas de las sales biliares. Una publicación de patente (WO 02083147) describe la bilis sal de ácido graso conjugado en el que una sal de ácido biliar o la bilis está conjugado en la posición 24 (carboxilo) con un aminoácido adecuado y el enlace insaturado C=C se conjuga con uno o dos ácidos grasos radicales que tienen 14-22 átomos de carbono. Ese conjugado está destinado a ser utilizado como una composición farmacéutica para la reducción de
20 colesterol en la sangre, para el tratamiento del hígado graso, la hiperglucemia y la diabetes. Otra patente (US 2003212051) describe profármacos de ácido aciclovir-biliares en el que un grupo enlazado puede ser utilizado entre el ácido biliar y el compuesto.

25 Los carbohidratos adecuados para los conjugados de lípidos-carbohidratos-PEG incluyen monosacáridos o disacáridos u oligosacáridos que se enumeran en la **Tabla 6**.

Tabla 6. Carbohidratos para su uso en la invención

Monosacárido	<u>triosas</u>	cetotriosa (dihidroxiacetona) aldotriosa (gliceraldehído)
	<u>tetrosas</u>	cetotetrosa (eritrosa) aldotetrosas (eritrosa, treosa)
	<u>pentosas</u>	cetopentosa (ribulosa, xilulosa), aldopentosa (ribosa, arabinosa, xilosa, lixosa), deoxi carbohidrato (deoxiribosa)
	<u>hexosas</u>	cetohexosa (psicosa, fructosa, sorbosa, tagatosa), aldohexosa (allosa, altrosa, glucosa, mannososa, gulosa, idosa, galactosa, talosa), deoxi carbohidrato (fucosa, fuculosa, ramnosa)
	<u>otros</u>	heptosa (sedoheptulosa) octosa nonosa (ácido neuramínico)
Múltiple	<u>disacáridos</u>	sucrosa, lactosa, maltosa, trehalosa, turanosa, cellobiosa
	<u>trisacáridos</u>	raffinosa, melezitosa, maltotriosa
	<u>tetrasacáridos</u>	acarbosa, stachiosa

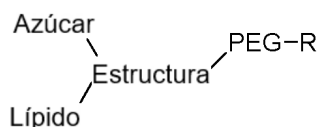
	<u>otros oligosacáridos</u>	fructooligosacárido (FOS), galacto-oligosacáridas (GOS), manano-oligosacáridas (MOS)
	<u>polisacáridos</u>	<i>n</i> -acetilglucosamina, quitina,

Los conjugados de lípidos-carbohidratos-PEG de la presente invención se pueden usar para muchas aplicaciones. Se ha descrito a formulación y la administración de agentes farmacéuticos y cosméticos. Además, los lípidos en carbohidratos-PEG de la presente invención pueden ser utilizados en otros contextos en los que los lípidos solubles en agua son ventajas, por ejemplo, procesos de alimentación e industriales.

Las síntesis usadas en esta invención para formar monoacilglicerol en carbohidrato-poli(etilenglicoles) generalmente utilizan la reacción del polímero de PEG con un enlazado que es reactivo con grupos hidroxilo, típicamente anhídridos, cloruros de ácido, cloroformatos y carbonatos, aldehídos, ésteres, amidas, etc. grupos funcionales más eficientes para la conjugación. Grupos terminales preferidos incluyen maleimida, vinil sulfonas, disulfuro de piridilo, aminas, ácidos carboxílicos y ésteres de succinimidilo (NHS).

En su aspecto más amplio, la invención proporciona un conjugado PEG-carbohidrato-lípido de acuerdo con la reivindicación 1. Las realizaciones de la invención se describen a continuación.

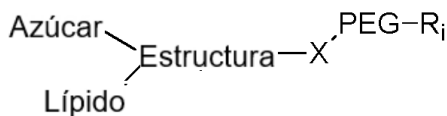
En otro aspecto, la invención incluye un conjugado de PEG-carbohidratos-lípido que tiene la estructura general 2:



Estructura General 2

donde se selecciona la estructura de glicerol o glicerol-como análogos o aminas lineales (tri- o tetra-aminas) o aminoácidos que tienen tres sitios de unión disponibles; donde se selecciona el lípido de ácidos carboxílicos incluyendo y sin limitarse a diacilgliceroles o ácidos grasos o los ácidos biliare, el azúcar es un hidrato de carbono incluyendo monosacáridos o disacáridos u oligosacáridos; donde los tres grupos sustituibles son covalentemente a la cadena principal a través de una eterificación o esterificación o amidación o reacciones de sustitución similares. La estructura general se entiende que incluye todos los racémicos o isómeros estructurales de la estructura, ya que pueden ser funcionalmente equivalente. Cuando la cadena de PEG puede consistir de entre aproximadamente 5 y 45 subunidades. Donde R es el grupo terminal de la cadena de PEG se puede seleccionar entre una amplia variedad de restos químicos. R tiene preferentemente un peso molecular de menos de aproximadamente 650. Los conjugados de PEG-carbohidrato-lípidos son útiles para aplicaciones distintas de liposomas, por ejemplo, como un disolvente.

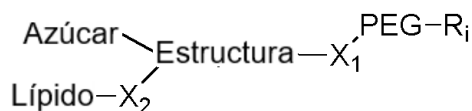
Se desvelan conjugados que tienen conectores. La síntesis de los nuevos lípidos puede controlarse de manera que no haya un único conector en cada molécula de lípido en carbohidrato-PEG. En algunas situaciones, sin embargo, puede ser útil disponer de múltiples copias del mismo conector, o combinaciones de diferentes conectores en una sola molécula como la siguiente estructura ilustrativa 3:



Estructura ilustrativa 3

donde el lípido es un grupo alquilo que tiene entre 4 y 22 carbonos (Tablas 3 y 4) o ácidos biliare (Tabla 5) que tienen una estructura de esteroide particular de 24 carbonos; donde el azúcar es un hidrato de carbono incluyendo monosacáridos o disacáridos u oligosacáridos (Tabla 6); y donde X es uno o más conectores seleccionados de la Tabla 1 o 2 o grupos que consisten en oxi, amino ácidos, amino, succinilamino, acetamido, aminopentanamido, aminoacetilo, tiopropanoilo, N-(mercaptometil)propion-amido, mercaptopropiltio)-propanoil, (1,2-dihidroxi-3-mercaptopropiltio)propanoilo, succinilo, acetilo, oxopentanoilo, carbamoilo, aminoalquilo, glutaramido, aminoetanotiol, mercaptopropanol, (hidroxipropiltio)-propanoail, 3-((2-propionamidoetil)-disulfanil)propanoail, (((acetamidoetil)-disulfanil)propanoilo)oxi)glutaramido, aminoetanotioato y anhídrido propiónico 2-hidroxiacético.

Se desvela un conjugado PEG-carbohidrato-lípido compuesto representado por la siguiente estructura ilustrativa 4:

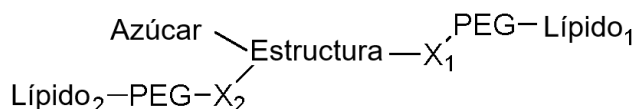


Estructura ilustrativa 4

5 donde lípido es un diacilglicerol o un grupo alquilo que tiene entre 4 y 22 carbonos (Tabla 3 y 4) o ácidos biliares que tienen una estructura de esteroide particular de 24 carbonos (Tabla 5); donde carbohidrato es un hidrato de carbono incluyendo monosacáridos o disacáridos u oligosacáridos; y donde X1 y X2 son los mismos o diferentes conectores que constan de uno o más adaptadores seleccionados de la Tabla 1 o 2 o el grupo de oxi, amino, succinilamino, acetamido, aminopentanamido, aminoacetil, tiopropanoil, N-(mercaptometil)-propionamido, mercaptopropiltio)-propanoil, (1,2-dihidroxi-3-mercaptopropiltio)-propanoil, succinil, acetil, oxopentanoil, carbamoil, aminoalquilo, glutaramido, aminoetanetioli, mercaptopropanol, (hidroxipropiltio)-propanoil, 3-((2-propionamido-etil)disulfanil)propanoil, (((acetamidoetil)-disulfanil)propanoiloxi)-glutaramido, aminoetanetiato y anhídrido propiónico 2-hidroxiacético. Más preferentemente Ri tiene un peso molecular de menos de aproximadamente 650. Ácido graso puede ser seleccionado preferentemente de entre el grupo que consiste en oleato, miristato, palmitato y linoleato. El azúcar puede ser seleccionado preferentemente de la Tabla 6, del grupo que consiste en la aldosa, cetosa, piranosa, furanosa, triosas, tetrasas, pentosas, hexosas, sacarosa, lactosa, maltosa, trehalosa, turanosa, celobiosa, rafinosa, melecitosa, maltotriosa, acarbosa, estaquiosa. La cadena de PEG puede consistir de entre aproximadamente 6 y 45 subunidades. Más preferentemente, la cadena de PEG se compone de entre aproximadamente 8 y 24 subunidades. Aún más preferentemente la cadena de PEG se compone de entre

20

Se desvela un compuesto representado por la siguiente estructura ilustrativa 5:



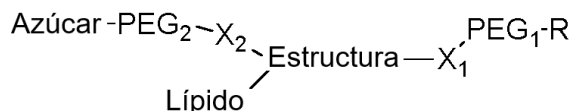
Estructura ilustrativa 5

25

donde Lípido₁ y Lípido₂ pueden ser los mismos o diferentes grupos alquilo que tienen entre 4 y 22 carbono (Tablas 3 y 4) o ácidos biliares que tienen una estructura de esteroide particular de 24 carbonos (Tabla 5); y donde el azúcar es un hidrato de carbono seleccionado de la Tabla 6, el grupo consiste en aldosa, cetosa, piranosa, furanosa, triosas, tetrasas, pentosas, hexosas, sacarosa, lactosa, maltosa, trehalosa, turanosa, celobiosa, rafinosa, melecitosa, maltotriosa, acarbosa, estaquiosa. donde X₁ y X₂ pueden ser los mismos o diferentes conectores que constan de uno o más adaptadores seleccionados de la Tabla 1 o 2 o el grupo de oxi, amino, succinilamino, acetamido, aminopentanamido, aminoacetil, tiopropanoil, N-(mercaptometil)-propionamido, mercaptopropiltio)-propanoil, (1,2-dihidroxi-3-mercaptopropiltio)-propanoil, succinil, acetil, oxopentanoil, carbamoil, aminoalquilo, glutaramido, aminoetanetioli, mercaptopropanol, (hidroxipropiltio)-propanoil, 3-((2-propionamido-etil)disulfanil)propanoil, (((acetamidoetil)-disulfanil)propanoiloxi)-glutaramido, aminoetanetiato y anhídrido propiónico 2-hidroxiacético. Lípido₁ y Lípido₂ puede seleccionarse preferentemente del grupo que consiste en oleato, miristato, palmitato y linoleato. La cadena de PEG puede consistir de entre aproximadamente 3 y 45 subunidades. Más preferentemente, la cadena de PEG se compone de entre aproximadamente 4 y 24 subunidades. Aún más preferentemente la cadena de PEG se compone de entre aproximadamente 4 y 12 subunidades.

30

Se desvela un compuesto representado por la siguiente estructura ilustrativa 6:



Estructura ilustrativa 6

45

donde el azúcar es un hidrato de carbono seleccionado de la Tabla 6, el grupo consiste en aldosa, cetosa, piranosa, furanosa, triosas, tetrasas, pentosas, hexosas, sacarosa, lactosa, maltosa, trehalosa, turanosa, celobiosa, rafinosa, melecitosa, maltotriosa, acarbosa, estaquiosa y donde lípido es un diacilglicerol o un ácido graso de entre grupos alquilo (Tablas 3 y 4) que tienen entre 4 y 22 átomos de carbono o ácidos biliares que tienen una estructura de esteroide particular de 24 carbonos (Tabla 5), donde X₁ y X₂ pueden ser iguales o conectores diferentes seleccionados de la Tabla 1 o 2 o un grupo que consiste en oxi, amino, succinilamino, acetamido, aminopentanamido, aminoacetil, tiopropanoil, N-(mercaptometil)-propionamido, mercaptopropiltio)-propanoil, (1,2-dihidroxi-3-mercaptopropiltio)-propanoil, succinil, acetil, oxopentanoil, carbamoil, aminoalquilo, glutaramido, aminoetanetioli, mercaptopropanol, (hidroxipropiltio)-propanoil, 3-((2-propionamido-etil)disulfanil)propanoil, (((acetamidoetil)-disulfanil)propanoiloxi)-glutaramido, aminoetanetiato y anhídrido propiónico 2-hidroxiacético. Más preferentemente Ri tiene un peso molecular de menos de aproximadamente 650. Los lípidos pueden seleccionarse

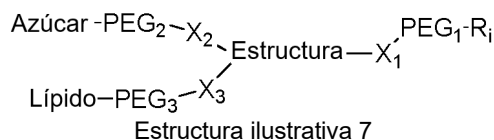
50

55

preferentemente de diacilglicérols o un ácido graso del grupo que consiste en oleato, miristato, palmitato y linoleato. PEG₁ y PEG₂ pueden tener el mismo o un número diferente de subunidades. La cadena de PEG puede consistir de entre aproximadamente 3 y 45 subunidades. Más preferentemente, la cadena de PEG se compone de entre aproximadamente 4 y 24 subunidades. Aún más preferentemente la cadena de PEG se compone de entre

5

Se desvela un compuesto representado por la siguiente estructura ilustrativa 7:



10

Estructura ilustrativa 7

donde el azúcar es un hidrato de carbono seleccionado de la Tabla 6, el grupo consiste en aldosa, cetosa, piranosa, furanosa, triosas, tetrasas, pentosas, hexosas, sacarosa, lactosa, maltosa, trehalosa, turanosa, celobiosa, rafinosa, melecitosa, maltotriosa, acarbosa, estaquiosa y donde lípido se selecciona de entre grupos alquilo (Tablas 3 y 4) que tienen entre 4 y 22 átomos de carbono o ácidos biliares que tienen una estructura de esteroide particular de 24 carbonos (Tabla 5) y en donde X₁, X₂ y X₃ son los mismos o diferentes conectores seleccionados de la Tabla 1 o 2 o un grupo que consiste en uno o más conectores seleccionados de oxo, amino, succinilamino, acetamido, aminopentanamido, aminoacetil, tiopropanoil, N-(mercaptometil)-propionamido, mercaptopropiltio)-propanoil, (1,2-dihidroxi-3-mercaptopropiltio)-propanoil, succinil, acetil, oxopentanoil, carbamoil, aminoalquilo, glutaramido, aminoetanetiolo, mercaptopropanol, (hidroxipropiltio)-propanoil, 3-((2-propionamido-etil)disulfanil)propanoil, (((acetamidoetil)-disulfanil)propanoil)-glutaramido, aminoetanetioloato y anhídrido propiónico 2-hidroxiacético. Más preferentemente R_i tiene un peso molecular de menos de aproximadamente 650. R_i puede ser ya sea -OH o -OCH₃. El lípido puede seleccionarse preferentemente de diacilglicérols o el grupo que consiste en oleato, miristato, palmitato y linoleato. PEG₁, PEG₂ y PEG₃ pueden tener el mismo o un número diferente de subunidades. La cadena de PEG puede consistir de entre aproximadamente 3 y 45 subunidades. Más preferentemente, la cadena de PEG se compone de entre aproximadamente 3 y 24 subunidades. Aún más preferentemente la cadena de PEG se compone de entre aproximadamente 4 y 12 subunidades.

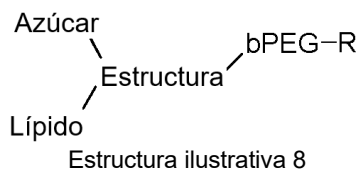
15

20

25

Se desvela un compuesto representado por la siguiente estructura ilustrativa 8:

30



Estructura ilustrativa 8

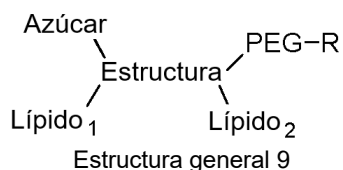
Cuando se selecciona la estructura de glicerol o glicerol-como análogos o aminas lineales (tri- o tetra-aminas) o aminoácidos que tienen tres sitios de unión disponibles; donde se selecciona el lípido de diacilglicérols o ácidos carboxílicos, incluyendo y sin limitarse a los ácidos grasos o los ácidos biliares, el azúcar es un hidrato de carbono incluyendo monosacáridos o disacáridos u oligosacáridos; donde los tres grupos sustituibles son covalentemente a la cadena principal a través de una eterificación o esterificación o amidación o reacciones de sustitución similares. La estructura general se entiende que incluye todos los racémicos o isómeros estructurales de la estructura, ya que pueden ser funcionalmente equivalente. Cuando el BPEG es un PEG ramificado con 2 o más cadenas de PEG y cada cadena de PEG puede consistir de entre aproximadamente 5 y 45 subunidades. Donde R es el grupo terminal en cada cadena de PEG que puede ser el mismo o diferente y que puede ser seleccionado entre una amplia variedad de restos químicos. R tiene preferentemente un peso molecular de menos de aproximadamente 650. Los conjugados de PEG-carbohidrato-lípidos son útiles para aplicaciones distintas de liposomas, por ejemplo, como un disolvente.

35

40

45

En otro aspecto la invención incluye un conjugado de PEG-carbohidrato-lípido que tiene la estructura general 9:



50

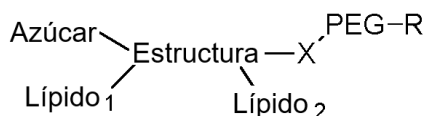
Estructura general 9

donde Lípido₁ y Lípido₂ pueden ser los mismos o diferentes grupos alquilo que tienen entre 4 y 22 átomos de carbono (Tabla 3 y 4) o ácidos biliares que tienen una estructura de esteroide particular de 24 carbonos (Tabla 5); donde se selecciona la estructura a partir de poliaminas o compuestos que tienen cuatro sitios de unión disponibles; donde se selecciona el lípido a partir de ácidos carboxílicos incluyendo y sin limitarse a diacilglicérols o ácidos

55

grasos o ácidos biliares, el azúcar es un hidrato de carbono incluyendo monosacáridos o disacáridos u oligosacáridos; donde los tres grupos sustituibles son covalentemente a la cadena principal a través de un eterificación o esterificación o amidación o reacciones de sustitución similares. La estructura general se entiende que incluye todos los racémeros o isómeros estructurales de la estructura, ya que pueden ser funcionalmente equivalente. Cuando la cadena de PEG puede consistir de entre aproximadamente 5 y 45 subunidades. Donde R es el grupo terminal de la cadena de PEG se puede seleccionar entre una amplia variedad de restos químicos. R tiene preferentemente un peso molecular de menos de aproximadamente 650. Los conjugados de PEG-carbohidrato-lípidos son útiles para aplicaciones distintas de liposomas, por ejemplo, como un disolvente.

- 5
- 10 De manera similar a los tres conjugados de vehículo, se desvelan conjugados que tienen conectores, en los que la síntesis de los nuevos lípidos puede controlarse de manera que no hay un solo conector en cada molécula de lípido en carbohidrato-PEG. En algunas situaciones, sin embargo, puede ser útil disponer de múltiples copias del mismo conector, o combinaciones de diferentes conectores en una sola molécula como la siguiente estructura ilustrativa 10:

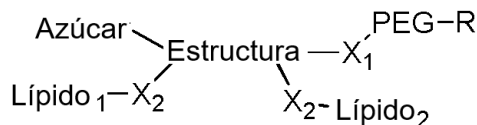


15 Estructura ilustrativa 10

donde Lípido₁ y Lípido₂ pueden ser los mismos o diferentes grupos alquilo que tienen entre 4 y 22 átomos de carbono (Tabla 3 y 4) o ácidos biliares que tienen una estructura de esteroide particular de 24 carbonos (Tabla 5); donde el azúcar es un hidrato de carbono incluyendo monosacáridos o disacáridos u oligosacáridos (Tabla 6) y donde X es uno o más conectores seleccionados de la Tabla 1 o 2 o grupos que consisten en oxi, amino, succinilamino, acetamido, aminopentanamido, aminoacetil, tiopropanoail, N-(mercaptometil)-propionamido, mercaptopropiltio)-propanoail, (1,2-dihidroxi-3-mercaptopropiltio)-propanoail, succinil, acetil, oxopentanoil, carbamoil, aminoalquilo, glutaramido, aminoetanetioli, mercaptopropanol, (hidroxipropiltio)-propanoail, 3-((2-propionamido-etil)disulfanil)propanoail, (((acetamidoetil)-disulfanil)propanoailoxi)-glutaramido, aminoetanetiato y anhídrido propriónico 2-hidroxiacético.

- 20
- 25

Se desvela un conjugado de PEG-lípido-carbohidrato representado por la siguiente estructura ilustrativa 11:

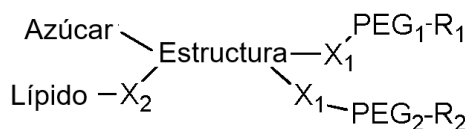


30 Estructura ilustrativa 11:

donde Lípido₁ y Lípido₂ pueden ser los mismos o diferentes grupos alquilo que tienen entre 4 y 22 átomos de carbono (Tabla 3 y 4) o ácidos biliares que tienen una estructura de esteroide particular de 24 carbonos (Tabla 5); donde el carbohidrato es un hidrato de carbono incluyendo monosacáridos o disacáridos u oligosacáridos y donde X₁ y X₂ son los mismos o diferentes conectores que constan de uno o más adaptadores seleccionados de la Tabla 1 o 2 o el grupo de oxi, amino, succinilamino, acetamido, aminopentanamido, aminoacetil, tiopropanoail, N-(mercaptometil)-propionamido, mercaptopropiltio)-propanoail, (1,2-dihidroxi-3-mercaptopropiltio)-propanoail, succinil, acetil, oxopentanoil, carbamoil, aminoalquilo, glutaramido, aminoetanetioli, mercaptopropanol, (hidroxipropiltio)-propanoail, 3-((2-propionamido-etil)disulfanil)propanoail, (((acetamidoetil)-disulfanil)propanoailoxi)-glutaramido, aminoetanetiato y anhídrido propriónico 2-hidroxiacético. Más preferentemente, R tiene un peso molecular de menos de aproximadamente 650. Lípido₁ y Lípido₂ son el mismo o diferentes. El ácido graso puede ser seleccionado preferentemente de entre el grupo que consiste en oleato, miristato, palmitato y linoleato. El azúcar puede ser seleccionado preferentemente de la Tabla 6, del grupo que consiste en la aldosa, cetosa, piranosa, furanosa, triosas, tetrasas, pentosas, hexosas, sacarosa, lactosa, maltosa, trehalosa, turanosa, celobiosa, rafinosa, melecitosa, maltotriosa, acarbosa, estaquiosa. La cadena de PEG puede consistir de entre aproximadamente 6 y 45 subunidades. Más preferentemente, la cadena de PEG se compone de entre aproximadamente 8 y 24 subunidades. Aún más preferentemente la cadena de PEG se compone de entre aproximadamente 12 y 24 subunidades.

- 35
- 40
- 45

Se desvela un compuesto representado por la siguiente estructura ilustrativa 12:

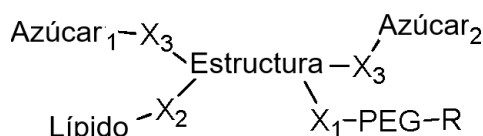


Estructura ilustrativa 12

- 55 donde PEG₁ y PEG₂ pueden tener el mismo o un número diferente de subunidades y donde el lípido es un

diacilglicerol o un ácido graso de entre grupos alquilo (Tablas 3 y 4) que tienen entre 4 y 22 carbonos o ácidos biliares que tienen una estructura de esteroide particular de 24 carbonos (Tabla 5); donde el azúcar es un hidrato de carbono seleccionado de la Tabla 6, el grupo consiste en la aldosa, cetosa, piranosa, furanosa, triosas, tetrasas, pentosas, hexosas, sacarosa, lactosa, maltosa, trehalosa, turanosa, celobiosa, rafinosa, melecitosa, maltotriosa, acarbosa, estaquiosa. donde X1 y X2 pueden ser los mismos o diferentes conectores que constan de uno o más adaptadores seleccionados de la Tabla 1 o 2 o el grupo de oxi, amino, succinilamino, acetamido, aminopentanamido, aminoacetil, tiopropanoail, N-(mercaptometil)-propionamido, mercaptopropiltio)-propanoail, (1,2-dihidroxi-3-mercaptopropiltio)-propanoail, succinil, acetil, oxopentanoil, carbamoil, aminoalquilo, glutaramido, aminoetanetioli, mercaptopropanol, (hidroxipropiltio)-propanoail, 3-((2-propionamido-etil)disulfanil)propanoail, (((acetamidoetil)-disulfanil)propanoiloxi)-glutaramido, aminoetanetiato y anhídrido propiónico 2-hidroxiacético. Lípido puede seleccionarse preferentemente del grupo que consiste en oleato, miristato, palmitato y linoleato. Las cadenas de PEG pueden consistir de entre aproximadamente 4 y 45 subunidades. Más preferentemente, la cadena de PEG se compone de entre aproximadamente 4 y 24 subunidades. Aún más preferentemente la cadena de PEG se compone de entre aproximadamente 8 y 16 subunidades. R₁ y R₂ en cada cadena de PEG que puede ser el mismo o diferente grupo terminal que tiene un peso molecular de menos de aproximadamente 650.

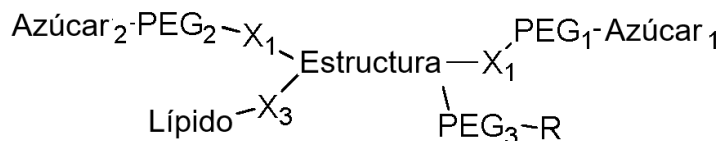
Se desvela una molécula que comprende un compuesto representado por la siguiente estructura ilustrativa 13:



Estructura ilustrativa 13

donde Azúcar₁ y Azúcar₂ pueden ser los mismos o diferentes carbohidrato seleccionado de la Tabla 6, el grupo consiste en la aldosa, cetosa, piranosa, furanosa, triosas, tetrasas, pentosas, hexosas, sacarosa, lactosa, maltosa, trehalosa, turanosa, celobiosa, rafinosa, melezitosa, maltotriosa, acarbosa, estaquiosa y donde lípido es un diacilglicerol o un ácido graso de entre grupos alquilo (Tablas 3 y 4) que tienen entre 4 y 22 carbonos o ácidos biliares que tienen una estructura de esteroide particular de 24 carbonos (Tabla 5); donde X₁, X₂ y X₃ pueden ser iguales o diferentes conectores seleccionados de la Tabla 1 o 2 o un grupo que consiste en oxi, amino, succinilamino, acetamido, aminopentanamido, aminoacetil, tiopropanoail, N-(mercaptometil)-propionamido, mercaptopropiltio)-propanoail, (1,2-dihidroxi-3-mercaptopropiltio)-propanoail, succinilo, acetilo, oxopentanoil, carbamoilo, aminoalquilo, glutaramido, aminoetanetioli, mercaptopropanol, (hidroxipropiltio)-propanoail, 3-((2-propionamido-etil)disulfanil)propanoail, (((acetamidoetil)-disulfanil)propanoiloxi)-glutaramido, aminoetanetiato y anhídrido propiónico 2-hidroxiacético. Más preferentemente R_i tiene un peso molecular de menos de aproximadamente 650. Lípidos se puede seleccionar preferentemente de diacilgliceroles o un ácido graso del grupo que consiste en oleato, miristato, palmitato y linoleato. La cadena de PEG puede consistir de entre aproximadamente 4 y 45 subunidades. Más preferentemente, la cadena de PEG se compone de entre aproximadamente 8 y 24 subunidades. Aún más preferentemente la cadena de PEG se compone de entre aproximadamente 8 y 16 subunidades.

Se desvela una molécula que comprende un compuesto representado por la siguiente estructura ilustrativa 14:



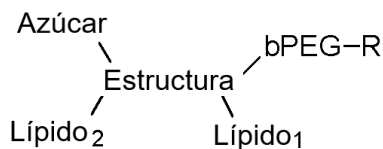
Estructura ilustrativa 14

donde Azúcar₁ y Azúcar₂ pueden ser los mismos o diferentes carbohidratos seleccionados de la Tabla 6, el grupo consiste en aldosa, cetosa, piranosa, furanosa, triosas, tetrasas, pentosas, hexosas, sacarosa, lactosa, maltosa, trehalosa, turanosa, celobiosa, rafinosa, melezitosa, maltotriosa, acarbosa, estaquiosa y donde los lípidos se selecciona de grupos alquilo (Tablas 3 y 4) que tienen entre 4 y 22 carbonos o ácidos biliares que tienen una estructura de esteroide particular de 24 carbonos (Tabla 5) y en donde X₁, X₂ y X₃ son los mismos o diferentes conectores seleccionados de la Tabla 1 o 2 o un grupo que consiste en uno o más conectores seleccionados de oxi, amino, succinilamino, acetamido, aminopentanamido, aminoacetil, tiopropanoail, N-(mercaptometil)-propionamido, mercaptopropiltio)-propanoail, (1,2-dihidroxi-3-mercaptopropiltio)-propanoail, succinil, acetil, oxopentanoil, carbamoil, aminoalquilo, glutaramido, aminoetanetioli, mercaptopropanol, (hidroxipropiltio)-propanoail, 3-((2-propionamido-etil)disulfanil)propanoail, (((acetamidoetil)-disulfanil)propanoiloxi)-glutaramido, aminoetanetiato y anhídrido propiónico 2-hidroxiacético. Más preferentemente R_i tiene un peso molecular de menos de aproximadamente 650. R puede ser -OH o -OCH₃. El lípido puede seleccionarse preferentemente de diacilgliceroles o el grupo que consiste en oleato, miristato, palmitato y linoleato. PEG₁, PEG₂ y PEG₃ pueden tener el mismo o un número diferente de subunidades. La cadena de PEG puede consistir de entre aproximadamente 3 y 45 subunidades. Más

preferentemente, la cadena de PEG se compone de entre aproximadamente 3 y 24 subunidades. Aún más preferentemente la cadena de PEG se compone de entre aproximadamente 4 y 16 subunidades.

Se desvela una molécula que comprende un compuesto representado por la siguiente estructura general 15:

5



Estructura general 15

10 donde Lípido₁ y Lípido₂ pueden ser los mismos o diferentes grupos alquilo diacilgliceroles o ácidos carboxílicos que tienen entre 4 y 22 carbonos (Tabla 3 y 4) o ácidos biliares que tienen una estructura de esteroide particular de 24 carbonos (Tabla 5); donde se selecciona la estructura de poliamina o compuestos que tienen cuatro sitios de unión disponibles, el azúcar es un hidrato de carbono incluyendo monosacáridos o disacáridos u oligosacáridos, donde los cuatro grupos sustituibles son covalentemente a la cadena principal a través de una eterificación o esterificación o amidación o reacciones de sustitución similares. La estructura general se entiende que incluye todos los racémeros o isómeros estructurales de la estructura, ya que pueden ser funcionalmente equivalente. Cuando el BPEG es un PEG ramificado con 2 o más cadenas de PEG y cada cadena de PEG puede consistir de entre aproximadamente 5 y 45 subunidades. Donde R es el grupo terminal y se puede seleccionar entre una amplia variedad de restos químicos. R tiene preferentemente un peso molecular de menos de aproximadamente 650. Los conjugados de PEG-carbohidrato-lípidos son útiles para aplicaciones distintas de liposomas, por ejemplo, como un disolvente.

20

También se desvela un método de administración de un compuesto, donde el método comprende la preparación de una formulación basada en el conjugado hidrato de carbono-PEG-lípido del compuesto, donde la formulación comprende un hidrato de carbono-PEG-lípido que tiene un conector de aminoácidos y posible conector o conectores secundarios seleccionados del grupo que consiste en amino, succinilamino, acetamido, aminopentan-amido, aminoacetil, tiopropanoil, N-(mercaptometil)propionamido, (mercaptopropil-tio)propanoil, (1,2-dihidroxi-3-mercaptopropiltio)propanoil, succinil, acetil, oxopentanoil, carbamoil, aminoalquilo, glutaramido, aminoetanetioli, mercaptopropanol, (hidroxipropiltio)propanoil, 3-((2-propionamidoetil)disulfanil)-propanoil, (((acetamidoetil)disulfanil)propanoiloxi)-glutaramido, aminoetanetiato y anhídrido propiónico 2-hidroxiacético; y proporcionar un agente de liberación, donde el agente de liberación hace que el conector se degrade. El agente de liberación puede ser un ácido, la luz, la hipoxia, o un catalizador.

25

Se desvela adicionalmente un método para unir el centro de la estructura a cualquiera de los tres grupos vehículo a través de un enlace de aminoácidos. El grupo vehículo puede activarse haciéndolo reaccionar con disuccimidilcarbonato (DCS).

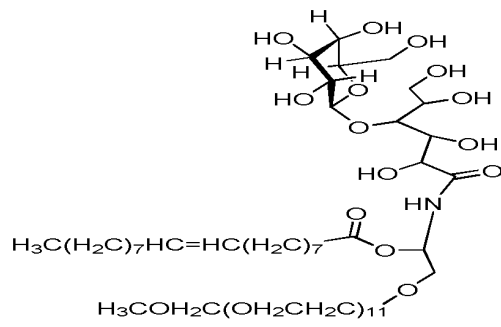
35

El ejemplo de la síntesis de los conjugados de PEG-carbohidrato-lípidos de aminoácidos se muestra a continuación en el Esquema de Reacción 1. El esquema de reacción es aplicable a grupos de vehículo que tienen todo tipo de grupos acilo de ácido o esteroides.

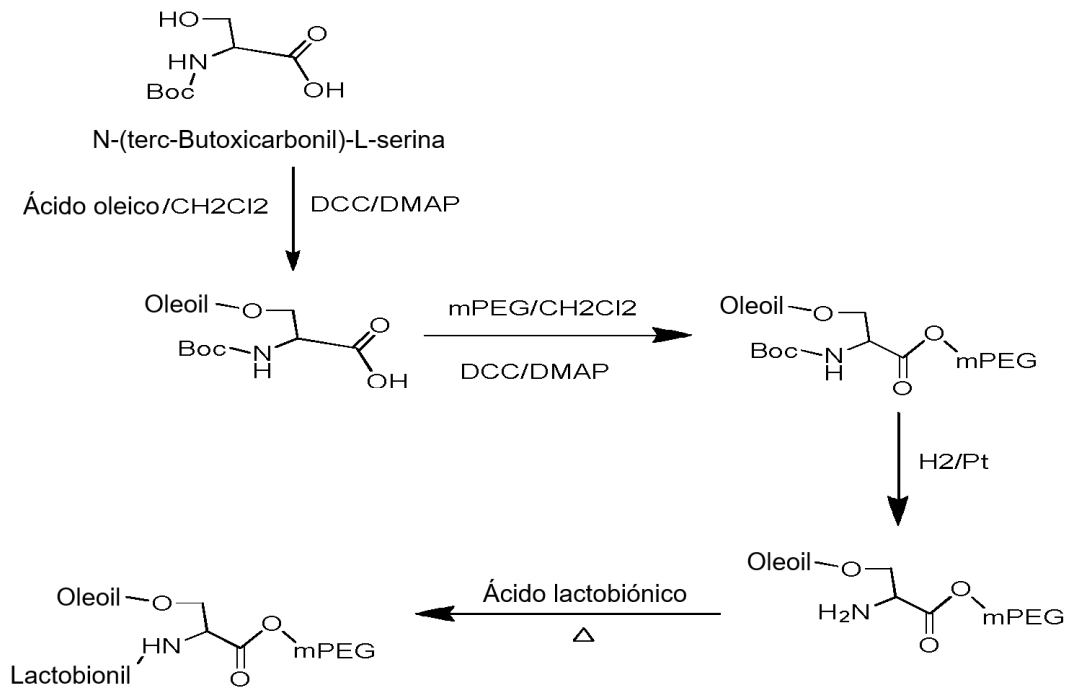
40

El grupo vehículo de acilo activado puede reaccionar después directamente con un aminoácido (AA) que tiene un grupo hidroxilo para producir un conjugado que tiene un enlace éster. El grupo carboxilo del aminoácido de AA-acilglicerato se puede reaccionar con uno de los grupos hidroxilo de PEG y, a continuación el grupo de protección sobre la amina primaria se retira y se hace reaccionar con el hidrato de carbono activado para formar el PEG-lípido conjugados tal como se representa en la Estructura química 2, donde el lípido puede ser un grupo diacilglicerol o monoacilo o ácido graso o ácido o esteroides. Las estructuras generales indicados en la solicitud están destinados a incluir todos los racémeros e isómeros estructurales de las estructuras, como pueden ser funcionalmente equivalentes.

45

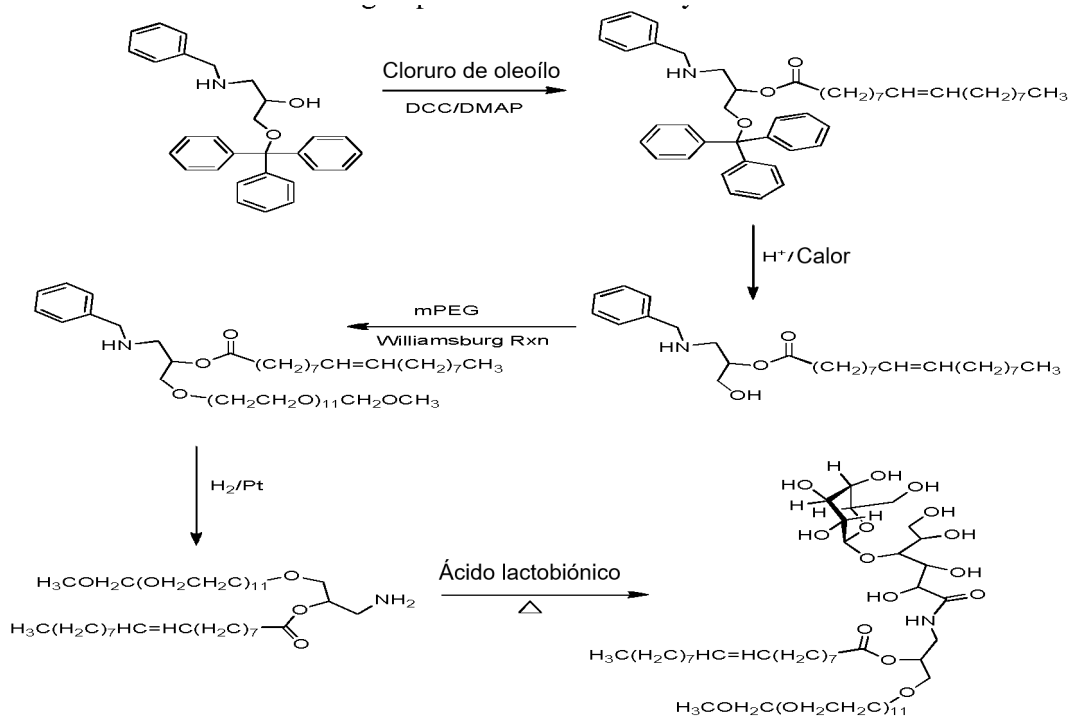


N-lactobionil-oleilserinato-PEG₁₂
Estructura química 2

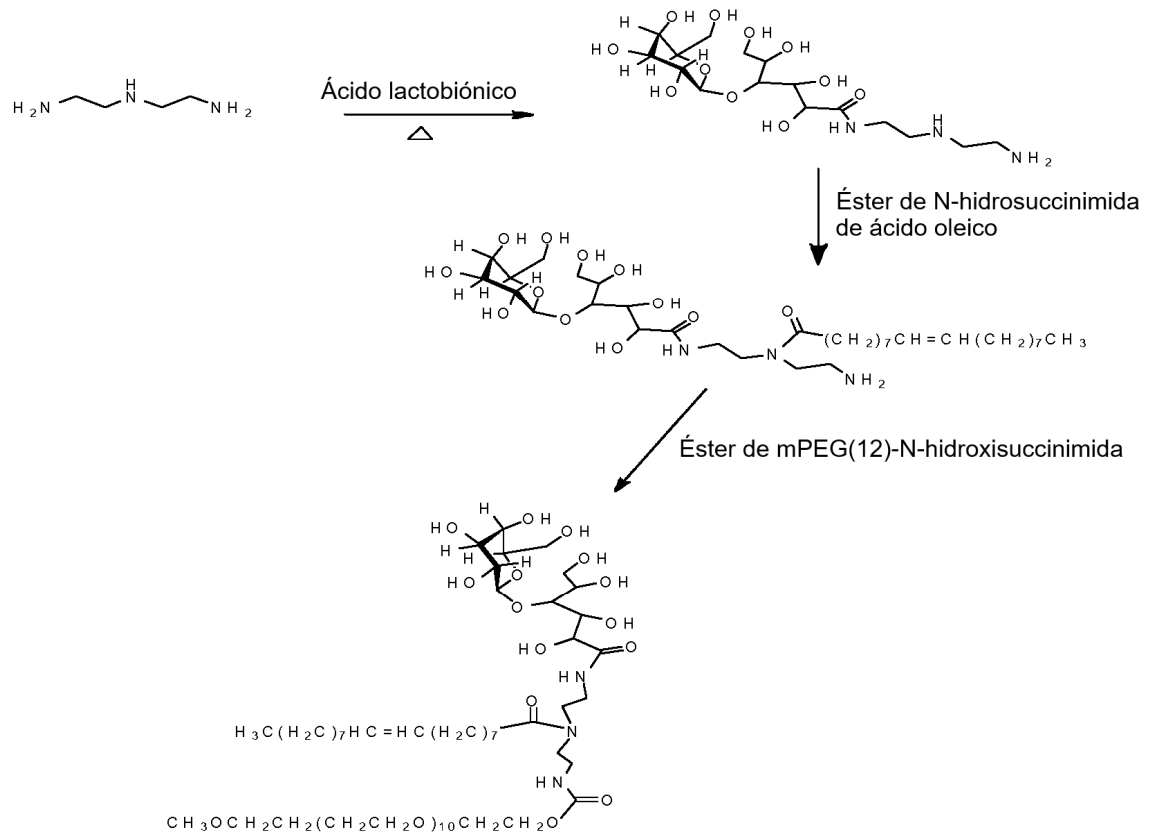


Esquema de reacción 1

- 5 El ejemplo de la síntesis de los conjugados de PEG-carbohidrato-lípidos de estructuras centrales de glicerol o tipo glicerol se muestra a continuación en el Esquema de Reacción 2. Este esquema de reacción es adecuado para grupos vehículos con todo tipo de ácido acilo o esteroides o cadenas de PEG.



Esquema de reacción 2



Esquema de reacción 3

- 5 El ejemplo de la síntesis de los conjugados de PEG-carbohidrato-lípidos de cadenas principales lineales centrales multiamina se muestra a continuación en el Esquema de Reacción 3. Una vez más, este esquema de reacción es adecuado para grupos vehículo con todo tipo de ácido acilo o esteroides o cadenas de PEG.

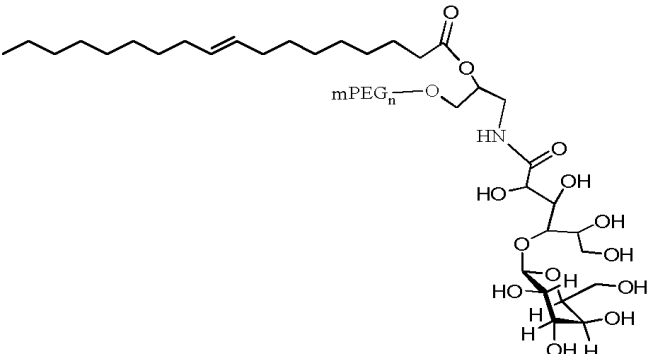
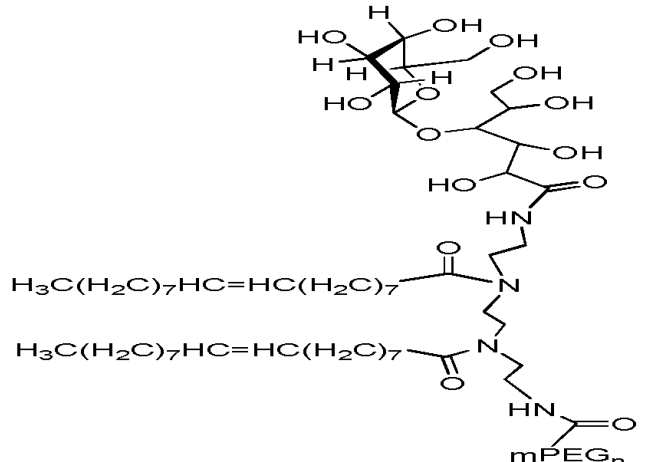
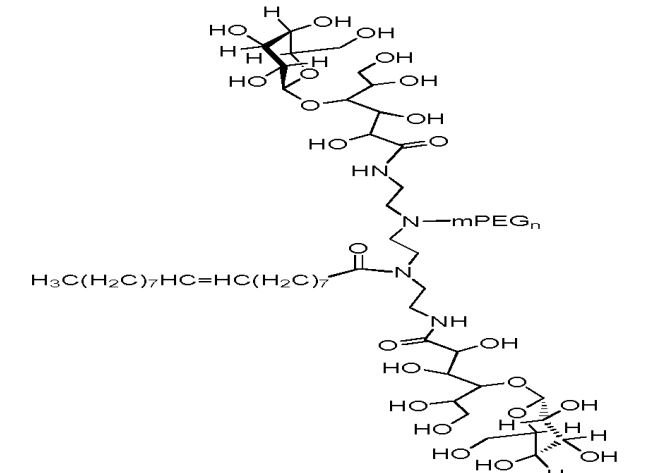
En otro aspecto, la invención incluye conjugados lípido-carbohidratos-PEG compuestos por tres grupos vehículo y

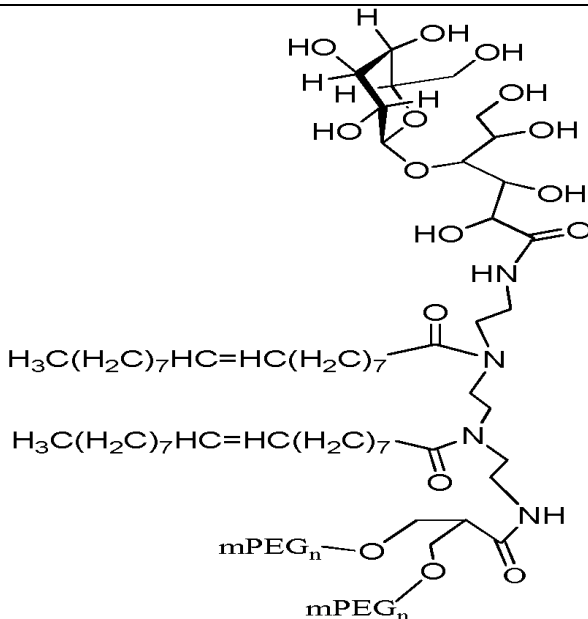
una estructura central que tiene tres posiciones disponibles para la conjugación y uno o más conector o conectores entre uno de los grupos vehículo y el centro de la estructura. Dichos conjugados de lípidos-carbohidratos-PEG están representados por las estructuras químicas 1, donde X puede comprender un conector seleccionado de la Tabla 1 y 2 o un grupo que consiste en amino, succinilamino, acetamido, aminopentanamido, aminoacetil, tiopropanoil, N-(mercaptometil)propionamido, mercaptopropiltio)propanoil, (1,2-dihidroxi-3-mercaptopropiltio)propanoil, succinil, acetil, oxopentanoil, carbamoil, aminoalquilo, glutaramido, aminoetanetiolo, mercaptopropanol, (hidroxipropiltio)propanoil, 3-((2-propionamidoetil)disulfanil)propanoil, (((acetamidoetil)disulfanil)propanoil)oxi) glutaramido, aminoetanetiolo y anhídrido propiónico 2-hidroxiacético. La Tabla 7 muestra algunos de los conjugados de PEG-carbohidrato-lípidos y en el caso de variaciones de nombres químicos, las estructuras que se muestran pretenden controlar.

Las estructuras de muestra de conjugados de PEG-lípido representativos se listan en la Tabla 7.

Tabla 7: Muestra de conjugados PEG-carbohidrato-lípidos

Nombre	Estructura Química
<p>OAPDL-PEG: Lactobionato de éter de oleoil-N-(3-minopropil)propan-1,3-diamino-monometoxil polietilenglicol n = 6 a 24</p>	<p style="text-align: center;">$H_3C(H_2C)_7HC=HC(H_2C)_7$</p>
<p>LOS-PEG: Serinato de N-Lactobioniloleoil-mPEG, n = 6 a 24</p>	<p style="text-align: center;">$H_3C(H_2C)_7HC=HC(H_2C)_7$</p> <p style="text-align: right;">$mPEG_n$</p>
<p>OAPEL-PEG: Lactobionato de Oleoil(aminopropilamino)etanoil-mPEG n = 6 a 24</p>	<p style="text-align: center;">$H_3C(H_2C)_7HC=HC(H_2C)_7$</p> <p style="text-align: right;">$mPEG_n$</p>

Nombre	Estructura Química
<p>OAL-mPEG: Lactobionato de Oleoilaminopropanodiol-mPEG, n = 6 a 24</p>	
<p>DOTTL-PEG: Lactobionato de Dioleoiltrietilnotetramina-metoxilPEG n = 8 a 24</p>	
<p>DLTTO-mPEG: éter de Dilactobioniltrietilnotetramina-oleato-monometoxil PEG n = 8 a 24</p>	

Nombre	Estructura Química
<p>DOL-bPEG: Lactobionato de metoxil PEG éter Dioleoil-ramificado n = 8 a 24</p>	

Las realizaciones de la presente invención se describen en este documento en el contexto de la preparación de composiciones farmacéuticas que incluyen conjugados de PEG-lípidos purificados para aumentar la solubilidad y mejorar el suministro de agentes activos. Las composiciones preferibles aproximadas para productos farmacéuticos formulados se describen generalmente en el presente documento, a pesar de que los diferentes fármacos normalmente tienen diferentes formulaciones óptimas.

Para las soluciones IV, la concentración preferible de fármaco es del 0,1 % al 30 %. Más preferible es del 0,5 al 10 %. Lo más preferible es del 0,5 al 5 %. La relación en peso preferible de PEG-lípido al fármaco (PEG-Lípido/fármaco) en la solución de fármaco final para la inyección es de 1 a 30. Más preferible es de 1 a 20. Lo más preferible es de 1 a 10.

Es preferible que conjugados de PEG-carbohidrato-lípidos tengan cadenas de PEG monodispersas para la administración intravenosa de agentes farmacéuticos. Las cadenas de PEG monodispersas pueden consistir en uno o más oligómeros de PEG en donde la pureza total de oligómeros individuales debe ser superior al 90 %. Por ejemplo, una cadena de PEG monodispersa puede contener 50 % de PEG-12 y 40 % de PEG-15. Es preferible tener una cadena de PEG monodisperso que contiene unos pocos números de oligómeros. El número preferible de oligómero es de 1 a 5, más preferible es de 1 a 3. Lo más preferible es de 1 a 2.

Para soluciones orales, la concentración de fármaco es preferible del 1 % al 40 %. Más preferible es del 2,5 al 30 %. Lo más preferible es del 5 al 30 %. La relación preferible de PEG-lípido al fármaco (PEG-Lípido/fármaco) es de 0,5 a 20. Más preferible es de 1 a 10. Lo más preferible es de 1 a 5.

Para las preparaciones oftálmicas, la concentración preferible de fármaco es del 0,01 al 5 %. Más preferible es del 0,05 al 2 %. Lo más preferible es del 0,1 al 2 %. La relación preferible de PEG-lípido al fármaco (PEG-Lípido/fármaco) es de 1 a 20. Más preferible es de 3 a 15. Lo más preferible es de 5 a 10.

Para soluciones tópicas, la concentración preferible del fármaco es del 0,05 al 5 %. Más preferible es del 0,1 a 5 %. Lo más preferible es del 0,1 al 2 %. La relación preferible de PEG-lípido al fármaco (PEG-Lípido/fármaco) es de 1 a 20. Más preferible es de 3 a 15. Lo más preferible es de 5 a 10.

Mientras que la discusión anterior se ha centrado en conjugados polímero-carbohidrato-lípidos que tienen una cadena principal de tipo glicerol incluyendo una cadena de PEG, la invención incluye, además, cadenas principales alternativas y polímeros. 3-amino-1,2-propanodiol, 3-bromo-1,2-propanodiol, 3-cloro-1,2-propanodiol, 3-fluoro-1,2-propanodiol, ácido DL-glicérico, ácido dimetilolpropiónico (2,2-bis(hidroxiometil)propiónico), ácido tartárico, ácido glucoheptónico y 1,2,4-butanotriol pueden usarse como cadenas principales alternativas para sintetizar conjugados de PEG-carbohidrato-lípidos similares. En dichas realizaciones alternativas, es preferible como monodispersas o dispersivo estrecha la cadena de PEG (o cadena de polímero alternativa), especialmente para la administración intravenosa de los productos farmacéuticos.

En otro aspecto, el polímero, el azúcar y lípidos conjugados que tiene un componente central de aminoácidos o de estructura que incluye una cadena de PEG, la invención incluye, además, aquellos aminoácidos con dos grupos

carboxilo o dos grupos hidroxilo o dos grupos amino. Los aminoácidos preferidos son ácido aspártico, ácido glutámico, glutamina, asparagina, serina, treonina, arginina, histidina, lisina, ornitina, treonina, triptófano y tirosina, más preferibles son ácido aspártico, ácido glutámico, ornitina, serina y treonina y lo más preferible son el ácido aspártico, ácido glutámico, ornitina y serina. En conjugados ácido-azúcar PEG-lípido-amino, es preferible como monodispersas o dispersivo estrecha la cadena de PEG (o cadena de polímero alternativa), específicamente para la administración intravenosa de los productos farmacéuticos.

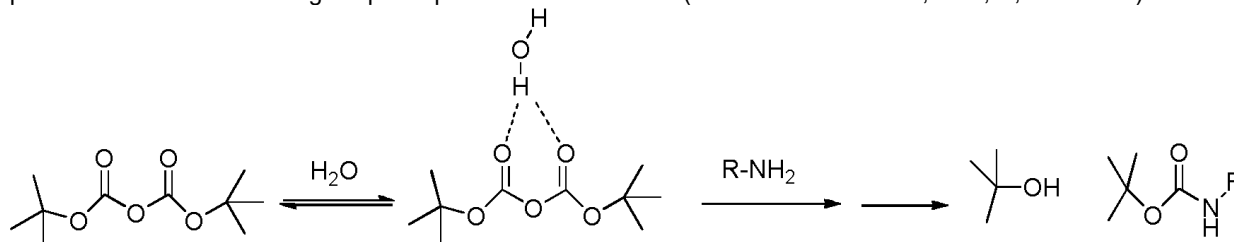
En otro aspecto, los conjugados de polímero-lípidos que tienen un componente o estructura central multiamina lineal incluyendo cadenas de PEG, la invención incluye además aquellas aminas lineales adecuados para ser utilizados como las cadenas principales de centrales, incluyendo y sin limitarse a dietilentriamina (espermidina), trietilentriamina (espermina), noespermidina, bis(3-aminopropil)-1,3-propanodiamina, de bis(hexamétalen)triamina. En conjugados multiamina-azúcar-PEG-lípido lineales, la cadena de PEG es preferible como monodisperso estrecho dispersivo, específicamente para la administración intravenosa de los productos farmacéuticos

15 Ejemplos

Productos químicos y Reactivos: N, N'-diciclohexilurea, N, N'-diciclohexilcarbodiimida, ácido lactobiónico y otros productos químicos se obtuvieron de Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, EE.UU.). El PEG activado o el PEG biotilado se obtuvieron de Quanta BioDesign (Powell, Ohio, EE.UU.) o Thermo Fisher Scientific (Rockford, IL).

20 Ejemplo 1. Preparación de Grupos Amino protegidos con terc-butil carbamatos (Boc)

Se informó anteriormente de un ala rendimiento y método sintético eficaz a una temperatura ambiente sin catalizador [Chankeshwara, SV and Chakraborti, AK. *Org. Lett.*, 2006; 8, 3259] y se utilizan con ligeras modificaciones. A una solución del compuesto de partida que contiene grupo amino en MeOH, se añadió dicarbonato de di-t-butilo en forma de relación uno a uno molar. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Cuando se llevó a cabo la reacción, el disolvente se retiró a vacío, el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con solución acuosa saturada de NH₄Cl una vez, después se secó sobre Na₂SO₄ y se condenso para dar el producto esperado (> 90 %). Ejemplo de esta reacción se demuestra en el Esquema de Reacción 4. Este método da derivados de Nt-Boc quimioselectivamente sin ningún tipo de productos secundarios (tales como isocianato, urea, N, N-di-t-Boc).



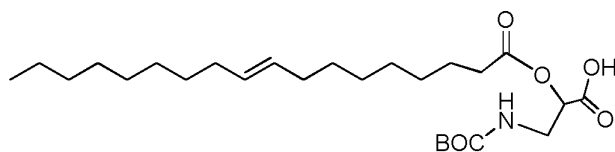
Esquema de Reacción 4

35 Ejemplo 2. Desprotección de Grupos Amino Boc-Protegidos.

Los reactivos eficaces para la desprotección de carbamatos de terc-butilo o ésteres de terc-butilo incluyen el ácido fosfórico y el ácido trifluoroacético. Las reacciones dan un alto rendimiento y muy conveniente [Li, B. Berliner, M. etc, *J. Org. Chem.*, 2006; 71, 9045]. Se añadieron volúmenes iguales de ácido trifluoroacético a una solución de Boc-carbamato de (10 % de producto en bruto) en CH₂Cl₂. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y el disolvente se evaporó y el residuo se re-disolvió en CH₂Cl₂, después se lavó con NaHCO₃ saturado y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se evaporó y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

45 Ejemplo 3. Preparación de serinato de oleoil

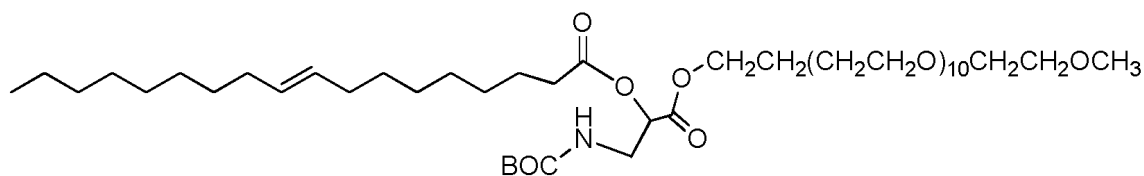
0,03 moles de N-Boc-serina se agitaron constantemente en nitrógeno en 100 ml de cloroformo. 0,03 mol de cloruro de oleoil se disolvieron con 100 ml de cloroformo y se añadió a esta mezcla heterogénea de N-Oleoilserina seguido de la adición de 10 ml de piridina anhidra. La mezcla de reacción durante 30 minutos en agitación constante a temperatura ambiente, la mezcla se volvió homogénea y la reacción se completó cuando no había cloruro de oleoil detectable en la mezcla. La mayor parte de disolvente se retiró al vacío y el producto bruto se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional. El producto resultante (% de los rendimientos 75-80) se muestra en la Estructura Química 3.



Estructura Química 3

5 Ejemplo 4. Preparación de serinato de glicol oleoil-dodecaetileno

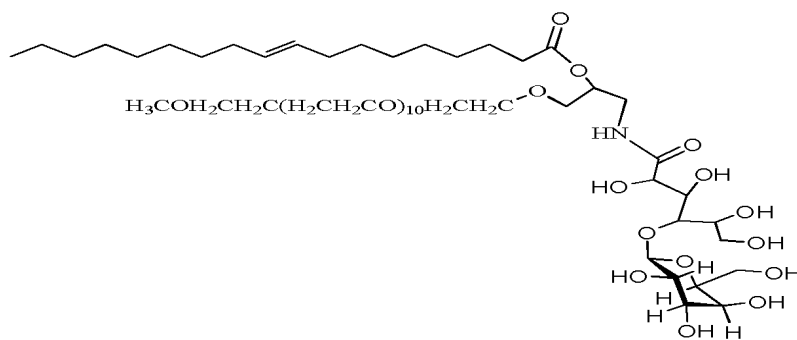
0,01 moles de mono metoxilo dodecaetileno glicol éter (0,01 moles) se disolvieron con 50 ml de CH_2Cl_2 anhidro, se añadieron 0,01 moles de dicitohexilcarbodiimida y dioleoilserina. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 2 horas, después se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 48 horas adicionales. Cuando la reacción se completó, el precipitado blanco se separó por filtración sobre celita. El residuo se lavó con una pequeña cantidad de CH_2Cl_2 y se lavó dos veces con NH_4Cl saturado, a continuación, se secó sobre MgSO_4 . El disolvente se evaporó para dar un aceite amarillento pálido como se muestra en la Estructura química 4. La pureza del producto en bruto se determinó por RMN de ^1H y UPLC-MS, ESI-MS ($> 80\%$).



Estructura Química 4

20 Ejemplo 5. Preparación de lactobionato glicol oleoilserinilmonometoxil-dodecaetileno

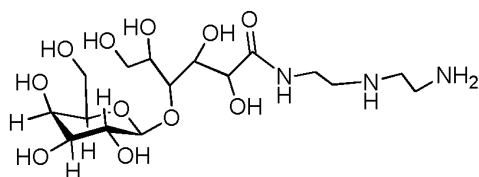
El grupo de protección de carbamato de terc-butilo en el grupo amino se retiró de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 2. 0,01 moles de glicol oleoilserinil-monometoxildodecaetileno (0,01 mmol) del Ejemplo 4 se disolvieron con 50 ml de n-metil-2-pirrolidinona, se añadieron 0,01 moles de Lactobionolactona. La mezcla resultante se agitó a $50-60^\circ\text{C}$ durante toda la noche y se dejó enfriar a la temperatura de ambiente. La solución de reacción se precipitó en alcohol isopropílico (IPA) y se añadió metil t-butil éter (MTBE) para maximizar el rendimiento aislado de precipitado. El producto bruto se lavó bien con 50/50 (v/v) de IPA/MTBE y se secó bajo vacío a $30-40^\circ\text{C}$. La pureza ($> 95\%$) del producto final (Estructura química 5) se determinó por RMN ^1H y UPLC-MS.



Estructura química 5

30 Ejemplo 6. Preparación de lactobionildietilenotriamina

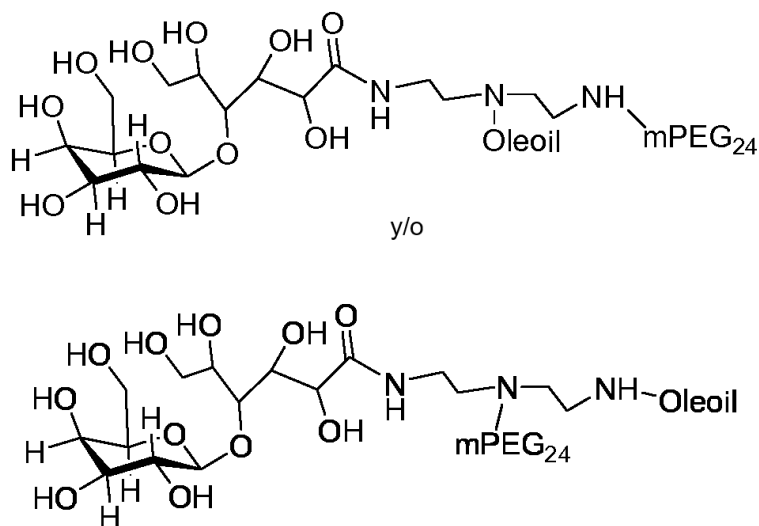
35 Dietilentriamina (0,01 moles) se disolvió en 50 ml de seco (tamiz molecular) se añadió N-metil-2-pirrolidinona y lactobionolactona (0,005 moles). La mezcla resultante se agitó durante 6 horas a $50-60^\circ\text{C}$ y se dejó enfriar a temperatura ambiente cuando se completó la reacción. La solución de reacción se precipitó en alcohol isopropílico (IPA) y se añadió metil t-butil éter (MTBE) para maximizar el rendimiento aislado de precipitado. La torta se lavó bien con 50/50 (v/v) de IPA/MTBE y se secó al vacío a $30-40^\circ\text{C}$. El producto bruto (Estructura química 6) y se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



Estructura química 6

5 Ejemplo 7. Preparación de mPEG-Lactobioniloleoildietilenotriamina

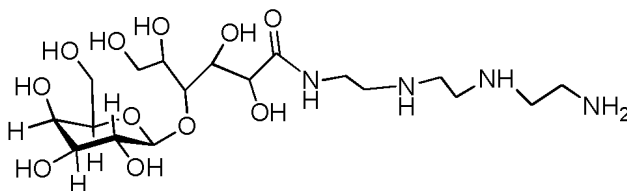
0,01 mol del material de partida del Ejemplo 6, lactobionildietilenotriamina, se disolvió en 20 ml de dimetilformamida (DMF) a de 20 a 30 °C. El activo ácido N-hidroxisuccinimida éster oleico ligeramente en exceso (0,011 moles) se disolvió en 20 ml de tetrahidrofurano (THF), luego se mezcló con lactobionildietilenotriamina y la adición de trietilamina (TEA, 3 %, v/v) como base, se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se realizó un ensayo para verificar el rendimiento y se procedió a la siguiente etapa 2 sin purificación. El activo mPEG₂₄-NHS (0,01 moles) se disolvió en DMF, luego se mezcló con los reactivos anteriores y se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción, los disolventes se retiraron al vacío y 50 ml de acetona se añadieron al producto bruto y se filtraron y se lavaron con 30 ml de acetona tres veces. El producto húmedo (60-70 %) se liofilizó además a una cera como se muestra en la estructura química 7.



Estructura química 7

20 Ejemplo 8. Preparación de lactobioniltrietilenotetramina

Trietilentetramina (0,01 moles) se disolvió en 50 ml de seco (tamiz molecular) y se añadió N,N-dimetilformamida (DMF) y ácido lactobiónico (0,01 moles). La mezcla resultante se agitó durante 6 horas a 50-60 °C y se dejó enfriar a la temperatura ambiente cuando se completó la reacción. La solución de reacción se precipitó en alcohol isopropílico (IPA) y se añadió metil t-butil éter (MTBE) para maximizar el rendimiento aislado de precipitado. La torta se lavó bien con acetona, luego 50/50 (v/v) de IPA/MTBE y se secó bajo vacío a 30-40 °C. El producto bruto (estructura química 8) se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

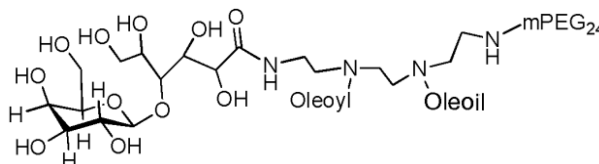


Estructura química 8

35 Ejemplo 9. Preparación de mPEG-Lactobioniloleoiltrietilenotetramina

0,01 mol del material de partida del Ejemplo 2, Lactobioniloleoiltrietilenotetramina, se disolvió en 20 ml de

dimetilformamida (DMF) de 20 a 30 °C, se añadió el activo mPEG₂₄-NHS (0,01 mol en 10 ml de DMF) y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se realizó un ensayo para verificar el rendimiento y se procedió a la siguiente etapa sin purificación. El exceso ligeramente activo éster de N-hidroxisuccinimida de ácido oleico (0,021 moles) se disolvió en 40 ml de DMF, luego se mezcló con reactivos anteriores y la adición de trietilamina (TEA, 3 %, v/v) como base, se agitó durante toda la noche a temperatura de habitación. 300 ml de acetona se añadió al final de la reacción y los disolventes se eliminaron mediante vacío. El producto en bruto se lavó con acetona y se filtró. El producto húmedo (55-70 %) se liofilizó a raíz de una cera como se muestra en la estructura química 9.



Estructura química 9

Los métodos sintéticos similares a partir de los Ejemplos 1 a 9 pueden utilizarse para las preparaciones de otros conjugados de PEG-carbohidrato-lípidos, algunos de estos conjugados de PEG-carbohidrato-lípidos se muestran en la Tabla 7.

En otro aspecto, la cadena del polímero puede sustituirse por otro polímero o polímeros tales como polimetilenglicol o polipropilenglicol o una mezcla de las unidades de repetición de metilenglicol, etilenglicol y propilenglicol. Los polímeros hidrófilos útiles en la formación de los conjugados polímero-lípido de la invención incluyen polietilenglicol (PEG) y otros polímeros de óxido de polialqueno, éteres alquílicos de polioxietileno, polivinilpirrolidona, poli (alil amina), poli (metacrilato de 1-glicerol), poli (2-etil-2-oxazolona), poli (2-hidroxietil metacrilato/ácido metacrílico)/poli (metacrilato de 2-hidroxietilo), poli (2-vinilpiridina), poli (ácido acrilamida/acrílico), poli (ácido acrílico), poli (butadieno/ácido maleico), poli (acrilato de etilo/ácido acrílico), poli (óxido de etileno-óxido de propileno-b), poli (etileno/ácido acrílico), poli (ácido metacrílico), poli (ácido maleico), poli (N-iso-propilacrilamida), poli (acetato de N-vinilpirrolidona/vinilo), poli (ácido estirenosulfónico), poli (ácido estirenosulfónico/ácido maleico), poli (acetato de vinilo), poli (ácido fosfórico de vinilo), poli (vinilamina), poli(acrilamida, ácido poliacrílico, la polianilina, polietilenimina, pululano, Polimetacril-amida. También pueden usarse copolímeros y copolímeros en bloque basados en la lista anterior. Los polímeros libres son solubles en agua a temperatura ambiente, así como no tóxicos. Ellos no provocan una respuesta inmunogénica apreciable en los mamíferos. Los polímeros hidrófilos con distribuciones estrechas de pesos moleculares son preferibles. Debido a la aceptación que ya existe en el negocio farmacéutico, el PEG es el polímero hidrófilo preferido.

Ejemplo 10: composiciones de solución para inyección

Todo el equipo de contacto con el producto debe estar limpio y desinfectado. PEG-lípido se añadió a un recipiente equipado con un propulsor mezclador. La sustancia de fármaco se añadió con mezcla constante. Se continuó mezclando hasta que el fármaco se dispersó visualmente en los lípidos. Los excipientes pre-disueltos se añadieron lentamente al recipiente con mezcla adecuada. Se continuó mezclando hasta que se logró una solución completamente homogénea. Se necesita la cubierta de acero inoxidable para recipiente de premezcla para ayudar a mantener la superposición de nitrógeno, por lo menos dos tanques con camisa, presurizables, de acero inoxidable equipados con agitación y capaz de superposición de nitrógeno. La mezcla en el tanque con una capa de nitrógeno y la agitación se llevó a cabo durante 1 hora para reducir el contenido de oxígeno disuelto en el producto. El impulso velocidad de mezcla del tanque fue de aproximadamente 45-50 rpm y la presión de suministro de aire comprimido a la mezcladora fue de entre 10-13 psig. Las tasas de mezcla se pueden ajustar según sea necesario para evitar la formación de espuma del producto. Utilizando una técnica aséptica, una muestra de 5 ml tomada para la medición de pH. Si necesario, se utilizó una solución de hidróxido de sodio 1,0 o solución de ácido fosfórico al 20 % para ajustar el pH del producto a 6,0 hasta 8,0. Se llenó el producto en un ambiente de nitrógeno filtrado estéril en viales de vidrio de Tipo 1 lavados y esterilizados de 5 ml y cada vial se selló con un tapón de solución de caucho esterilizada de 13 mm de grado farmacéutico y engarzado con un sello de aluminio desinfectado de 13 mm de grado farmacéutico. Una formulación de la muestra se describe en la Tabla 8.

Tabla 8

Ingrediente	mg/ml
Substancia de fármaco (Activo)	30,0
PEG-carbohidrato-lípido	150
Fosfato sódico, Monobásico, Monohidrato, Cristal	0,040
Hidróxido sódico	Para ajuste de pH
Ácido fosfórico	Para ajuste de pH

Ingrediente	mg/ml
Agua para inyección	qs 1,0 ml

El lípido líquido puede ser cualquiera de conjugados de PEG-carbohidrato-lípidos con una cadena de PEG más corta que consiste en entre aproximadamente 6 y 16 subunidades. El hidróxido de sodio se utiliza para preparar una solución p/p de 10 % en agua purificada. El pH diana está en un intervalo de 6,0 a 8,0. El NaOH o ácido fosfórico se utiliza para ajustar el pH si es necesario. El fármaco puede ser modafinilo o nifedapina o esomeprazol o rapamicina o fungicida o agente anticáncer de tinib u otro agente activo.

Ejemplo 11 Preparación de la solución para inyección de propofol

Una solución de propofol adecuada para la administración intravenosa se prepara como sigue. 5 % (p/v) de OAPDL-PEG en solución salina se añadió a un recipiente equipado con un propulsor mezclador y 2 % (p/v) de propofol se añadió con mezclado constante a temperatura ambiente. Se continuó el mezclado hasta que se dispersó visualmente el fármaco. Un volumen igual de solución salina se añadió al recipiente con mezcla adecuada. Se continuó mezclando durante otros 30 minutos o hasta que se consiguió una solución homogénea. Una formulación de la muestra se describe en la Tabla 9.

Tabla 9

Ingrediente ¹	mg/ml
Propofol	10,0
PEG-carbohidrato-lípido	25,0
Cloruro sódico	9,0
Hidróxido sódico	Ver abajo
Ácido clorhídrico	Ver abajo
Agua purificada	qs 1 ml
el conservante no es necesario si esteriliza por filtración.	

El PEG-lípido puede ser cualquiera de conjugados de PEG-carbohidrato-lípidos con una cadena de PEG que consiste en entre aproximadamente 6 y 24 subunidades. El hidróxido sódico se utiliza para preparar una solución p/p de 10 % en agua purificada. El pH diana está en un intervalo de 4,5 a 7,5. La solución de NaOH se utiliza para ajustar el pH si es necesario.

En el Ejemplo 11, la concentración final de PEG-lípido-carbohidrato es preferentemente de entre aproximadamente 16 mg/ml y aproximadamente 30 mg/ml. La relación en peso del PEG-lípido total de propofol es preferentemente entre aproximadamente 2,0 y 2,5. El MW promedio de cadenas de PEG en la PEG-lípido es preferentemente menos de aproximadamente 1000. La solución acuosa de propofol se puede esterilizar adicionalmente por filtración y se sella en recipientes estériles.

En el Ejemplo 11, PEG-azúcar-lípido menos concentrado o menos purificado creará una suspensión en lugar de una solución acuosa. Por ejemplo, la concentración final de PEG-lípido-carbohidrato es menos del 1,5 % (p/v), se formará una suspensión. Del mismo modo, cuando la pureza de oligómero es el 80 % o menos, sin tener en cuenta la concentración de la PEG-lípido-carbohidrato, se observó una solución emulsionada en lugar de una solución transparente.

Ejemplo 12: Perfil farmacocinético de las formulaciones de propofol

Se usaron grupos de tres ratones machos (B6D2F1), 4 semanas de edad y pesos de 25 a 32 gramos) para los estudios. La farmacocinética (PK) se realizó en muestras de plasma de ratón heparinizados obtenidos típicamente después de la inyección en bolo IV en 1, 3, 8, 12, 15, 20, 30, 45 y 60 minutos para el propofol. Las muestras se analizaron mediante un método de HPLC-MS. Para determinar el nivel del fármaco, el fármaco fue aislado por primera vez a partir de plasma con una muestra de pre-tratamiento. El acetonitrilo fue utilizado para eliminar las proteínas en las muestras. Un método HPLC-MS/MS isocrática se utilizó entonces para separar los medicamentos de cualquier interferencia potencial. Los niveles del medicamento se midieron mediante la detección MS con un modo de monitorización de reacciones múltiples (MRM). Datos farmacocinéticos fueron analizados utilizando el programa WinNonlin (véase. 5.3, Pharsight) modelos compartimentales de análisis.

La Figura 2 muestra los perfiles de PK de ratón de formulaciones de propofol con (a) un producto comercial de 1 % de propofol (suspensión emulsionada) y (b) 1 % de propofol en una formulación que consta de 2,3 % de OAPDL-11 en solución salina. El fármaco se administró por vía intravenosa y la fuerza de dosificación fue 20 de mg/kg. A partir de los cálculos 2-compartmentales, las AUC fueron 29,85 µg • min/ml con una vida media de 4,96 minutos para la

suspensión emulsionada de propofol comercial (a) y 28,82 $\mu\text{g} \cdot \text{min/ml}$ con una vida media de 4,93 minutos para el solución de propofol (b) en OAPDL-11-solución salina, respectivamente.

5 Se desvela un método para solubilizar un agente insoluble en agua, es decir, un compuesto de fármaco que, debido a la baja solubilidad en agua, por lo general requiere la formulación con un vehículo farmacéuticamente aceptable para la administración eficaz a un sitio de acción pretendido. Dicha administración puede ser intravenosa, oral, tópica, subdérmica, sublingual, o de cualquier otro modo de administración del fármaco. La divulgación también incluye composiciones para dicha administración. Tana los métodos y las composiciones relacionadas con la administración de agentes insolubles en agua emplean los conjugados de PEG-carbohidrato-lípidos de la presente invención y los métodos y materiales descritos anteriormente.

10 A diferencia los lípidos de origen natural tales como los fosfolípidos, los conjugados de la presente invención no tienen una concentración micelar crítica (CMC). Las micelas se forman solo cuando la concentración de tensioactivo es mayor que la CMC y la temperatura del sistema es mayor que la temperatura crítica de la micela. Los presentes conjugados de polímero-lípidos forman agregados espontáneamente a cualquier concentración dada.

20 La presente invención da a conocer un sistema conjugado de polímero-lípido novedoso que tiene al menos uno de un resto de carbohidrato que se puede utilizar como un vehículo seguro y biocompatible para la administración de fármacos o moléculas. Un agente terapéutico, de diagnóstico o cosmético puede solubilizarse o encapsularse en aquellos conjugados polímero-lípidos para formar una solución o micro-suspensión.

25 En general, la invención desvela composiciones y métodos para la síntesis de conjugados de polímero-lípido en carbohidrato que comprenden una cadena principal de glicerol o un multiamina lineal o un aminoácido con una cadena de polímero (PEG), un azúcar (carbohidrato) y un grupo lípido unidos a la estructura. Pueden incluirse grupos espaciadores o conectores incluyendo aminoácidos entre la estructura y las cadenas de PEG, o carbohidrato y/o grupos de lípidos. Además, el extremo terminal de la cadena de PEG puede ser una mitad cargada o polar.

30 Los compuestos de la presente invención son eficaces para formular composiciones de agentes activos mediante el cual se reducen los efectos secundarios y toxicidades asociados con los tratamientos terapéuticos.

35 En la presente invención, las propiedades activadoras de la penetración de los conjugados de PEG-lípidos pueden aumentar el suministro dirigido de fármacos *in vivo*, reducir la toxicidad y mejorar la biodisponibilidad oral de diversos fármacos.

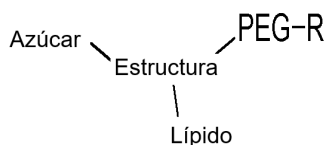
40 Las soluciones que comprenden conjugados de la presente invención con agentes activos solubilizados que pueden incorporar muchos agentes activos, incluyendo pero no limitado a propofol, cisplatino, docetaxel, voriconizol y Gemcitabina.

45 El propofol como el agente activo se formuló con diversos conjugados polímero-lípido-carbohidrato descritos en la presente invención. En una concentración inferior de la concentración de conjugado de polímero-lípido- carbohidrato, es decir, OAPDL-11 (<1,5 %), la formulación es una microemulsión y en una OAPDL-11 de concentración más alta ($\geq 2,2$ %), es una solución verdadera.

Aunque se han descrito realizaciones preferidas de la presente invención, los expertos en la materia reconocerán que otros y aún más cambios y modificaciones pueden hacerse sin apartarse del alcance de la invención como se define por las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un conjugado PEG-Carbohidrato-Lípido representado por la estructura general:

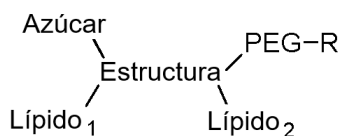


5

en la que:

10 la estructura es una molécula que tiene al menos tres sitios o posiciones de unión disponibles seleccionados del grupo que consiste en glicerol o análogos similares a glicerol o aminas lineales o aminoácidos o trioles o dioles con un grupo carboxi o amina y diaminas con un grupo hidroxilo o carboxi; el lípido es un diacilglicerol, ácido graso o ácido esteroide; el azúcar es un monosacárido, disacárido u oligosacárido; PEG es polietilenglicol; R es un grupo terminal; y dichos grupos Lípido, Azúcar y PEG están unidos covalentemente a dicha Estructura por eterificación, esterificación o amidificación.

15 o por la estructura general:



20

en la que:

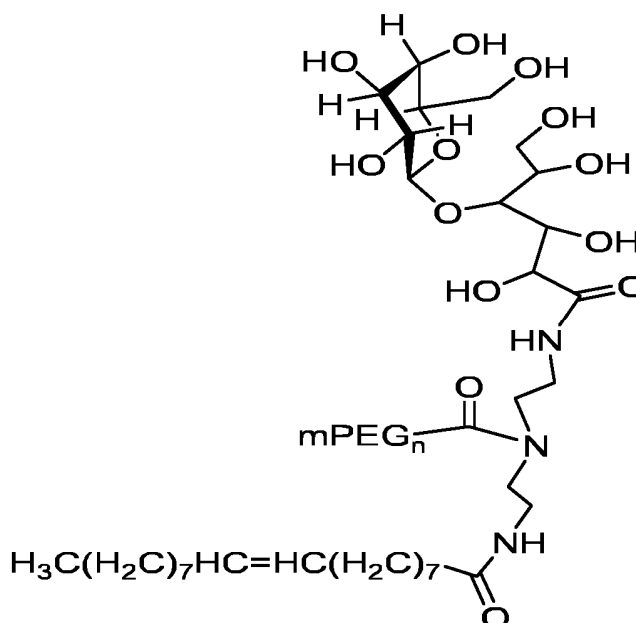
25 La cadena principal es una poliamina u otro compuesto que tiene cuatro sitios de unión disponibles: Lípido₁ y Lípido₂ son ácidos carboxílicos y pueden ser iguales o diferentes; El azúcar es un carbohidrato; PEG es polietilenglicol; R es un grupo terminal; y dichos grupos Lípido₁ y Lípido₂, Azúcar y PEG están unidos covalentemente a dicha cadena principal mediante eterificación, esterificación o amidación.

30

2. Un conjugado de PEG-carbohidrato-lípido de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

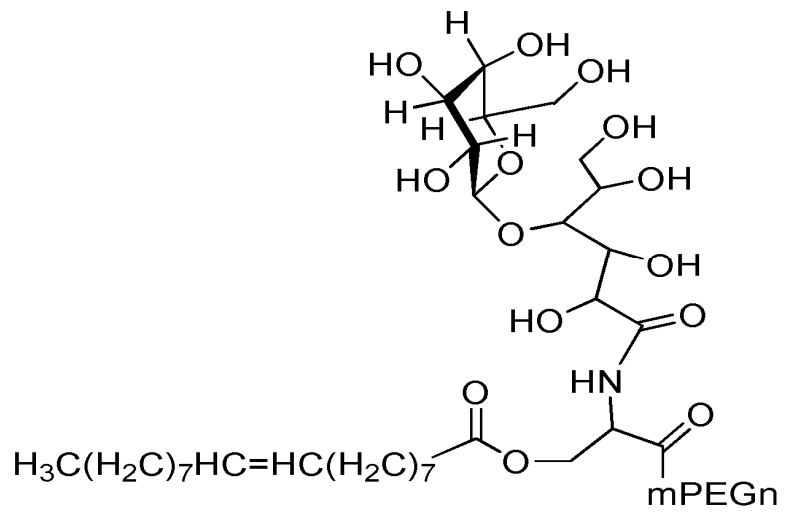
N.º 1

"n" = 6 a 24



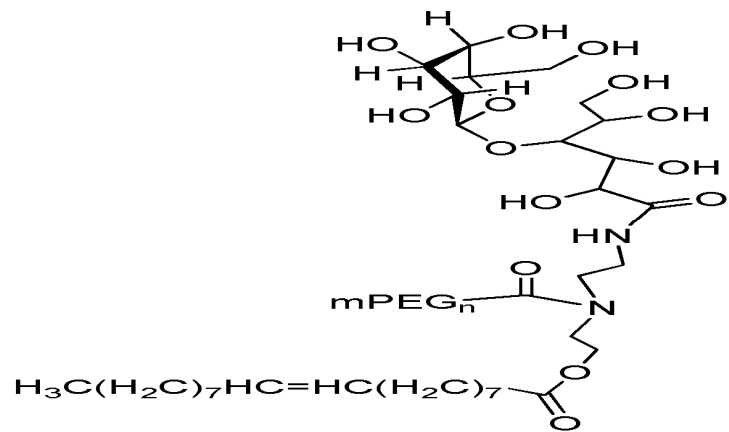
N.º 2

"n" = 6 a 24



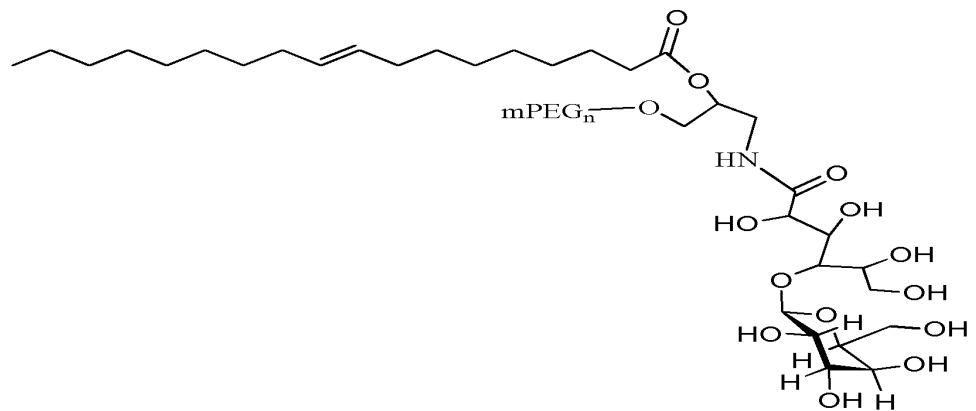
N.º 3

"n" = 6 a 24



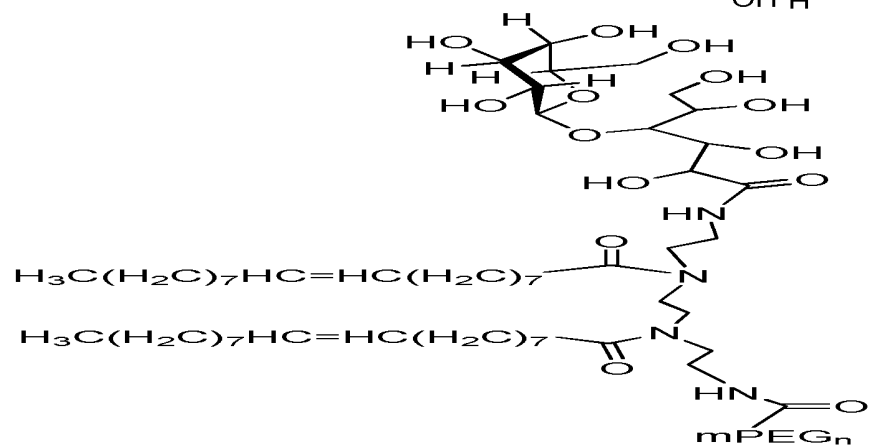
N.º 4

"n" = 6 a 24



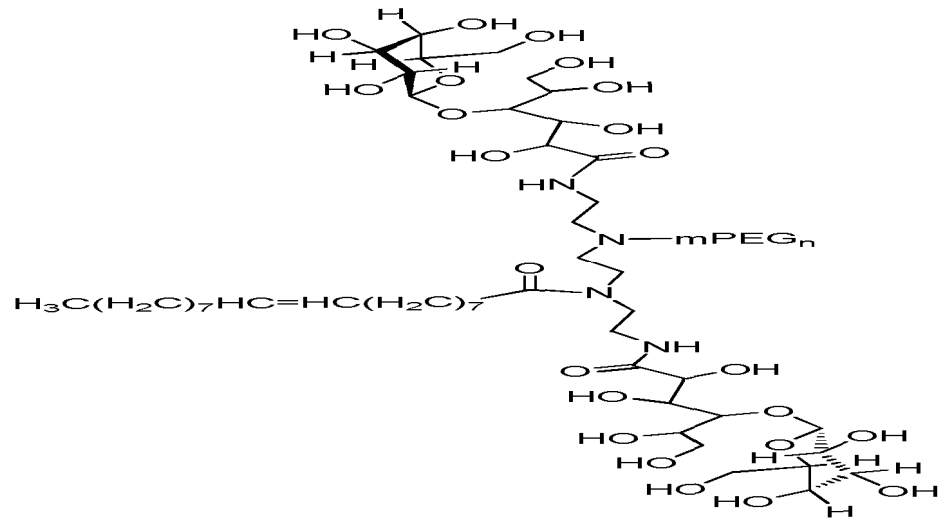
N.º 5

"n" = 8 a 24



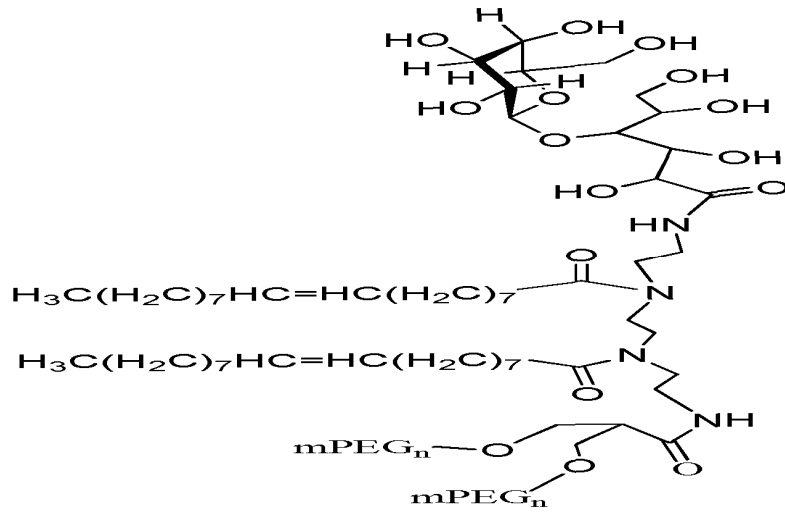
N.º 6

"n" = 8 a 24

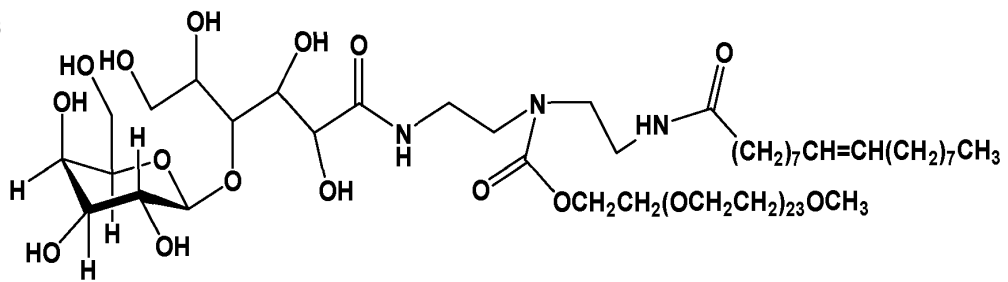


N.º 7

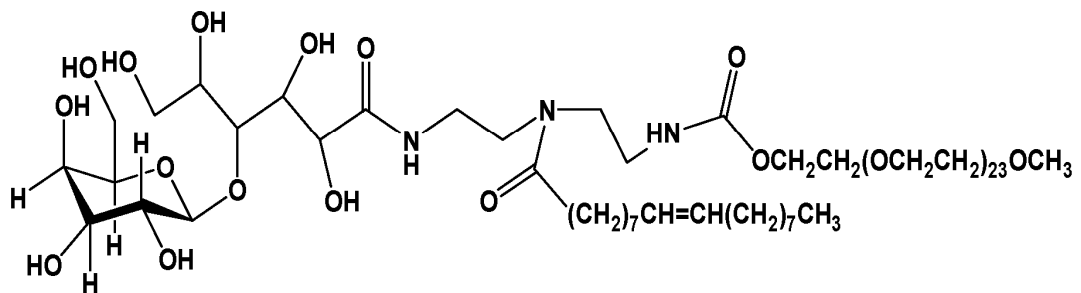
"n" = 8 a 24



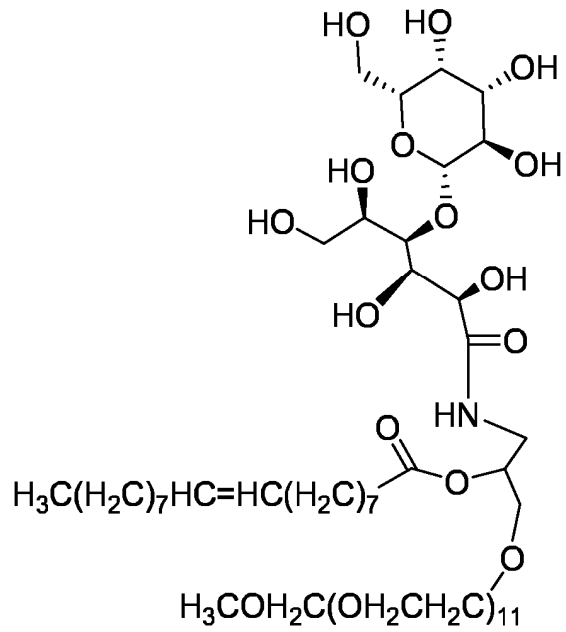
N.º 8



N.º 9



N.º 10



N.º 11

