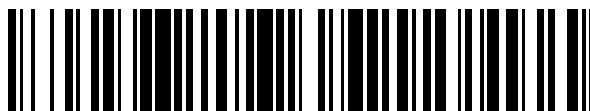


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 691 736**

51 Int. Cl.:

A61K 47/22 (2006.01)

A61K 47/14 (2007.01)

A61K 31/365 (2006.01)

C07D 323/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.09.2007 PCT/EP2007/008442**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.04.2008 WO08037484**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.09.2007 E 07818525 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.07.2018 EP 2068934**

54 Título: **Formulaciones que comprenden compuestos cíclicos**

30 Prioridad:

27.09.2006 EP 06020286

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

28.11.2018

73 Titular/es:

**CAPSUGEL BELGIUM (100.0%)
Rijksweg 11
2880 Bornem, BE**

72 Inventor/es:

BOTTI, PAOLO

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 691 736 T3

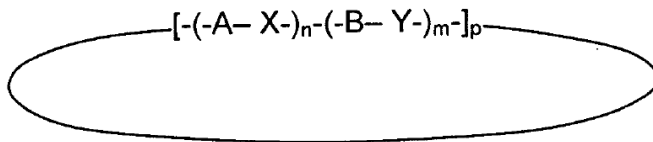
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Formulaciones que comprenden compuestos cíclicos

Campo de la invención

Esta invención se refiere al uso de un compuesto cíclico de fórmula (I):



5

en donde A, B, independientemente en cada caso, es alcano-i,j-diilo que tiene k átomos de carbono, siendo i e, independientemente, j menor o igual que k, y seleccionándose k de 1 a 10, en donde dicho alcano-i,j-diilo (i) puede comprender uno o más dobles enlaces; (ii) está opcionalmente sustituido; y/o (iii) comprende un ciclo, en el que el número total de ciclos, que son azúcares cíclicos en dicho compuesto, se selecciona de 0 a 4 y es menor que p (n + m); X, Y, independientemente en cada caso, es un grupo funcional biocompatible que comprende al menos un átomo de oxígeno o dos átomos de azufre; n, m, independientemente entre sí, se seleccionan de 0 a 20; p se selecciona de 1 a 10; n + m es igual o mayor que 1; y p·(n + m) se selecciona de 3 a 30; en el que dicho compuesto cíclico es un mono-oxo polietilenglicol capaz de formar un complejo con un grupo amino primario protonado y/o protonado secundario y/o un grupo guanidinio protonado para la fabricación de una composición farmacéutica o de diagnóstico que además comprende un agente farmacéuticamente activo o de diagnóstico, comprendiendo dicho agente activo uno o más grupos amino primarios protonados y/o protonados secundarios y/o grupos guanidinio protonados, en los que se mejoran (a) la administración transmembrana y/o transmucosa, siendo la administración transmembrana la capacidad de atravesar las membranas celulares; y/o (b) la estabilidad de dicho agente activo.

Un número creciente de fármacos es de naturaleza peptídica o proteica. Estos medicamentos en muchos casos tienen una vida útil limitada y/o su administración solo puede efectuarse de manera invasiva. La administración intravenosa a su vez, a menudo, conlleva una degradación significativa del fármaco en el hígado. Esto último podría evitarse si fuera posible administrar el medicamento de una manera que evite el sistema de degradación del hígado. Además, la administración no invasiva es menos complicada y más conveniente para los pacientes y el personal médico. Sin embargo, la administración no invasiva, por ejemplo, por vía oral, bucal, sublingual, nasal, pulmonar, dérmica o transdérmica se excluye porque muchos fármacos, en particular, los péptidos y las proteínas, llevan cargas electrostáticas. La presencia de cargas electrostáticas convierte a las membranas celulares en una barrera insuperable para estos fármacos. La modificación covalente para eliminar las cargas puede tener efectos perjudiciales, incluido el plegado incorrecto de la estructura del polipéptido. Otra desventaja de la modificación covalente es que se obtiene un compuesto por dicha modificación que es distinto del fármaco para el que se ha obtenido la aprobación.

Los poliésteres cíclicos (polilactonas) son conocidos en la literatura como ionóforos catiónicos. Por ejemplo, la nonactina y la tetranactina son antibióticos macrotetrólidos que coordinan los iones metálicos. Otros tipos de poliésteres cíclicos (poliglicólicos o ésteres lácticos) se han estudiado mediante un cálculo orbital molecular ab initio y se han encontrado, dependiendo del número de unidades (tamaño del anillo) que acomodan a ciertos cationes con cierta selectividad (McGeary y Bruget (2000), Lifson et al. (1983), Lifson et al. (1984)).

Los polímeros y copolímeros sintéticos de ciertos alfa-hidroxiácidos, incluidos el ácido glicólico y el ácido láctico, se han descrito como material plástico biodegradable para uso en cirugía e implantes. Los ejemplos específicos que gozan de un uso generalizado incluyen los polímeros lineales ácido poli(láctico), poli(glicólico) y poli(láctico-co-glicólico) (PLGA). En particular, este último (PLGA) es un copolímero aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) que se utiliza en una gran cantidad de dispositivos terapéuticos, debido a su biodegradabilidad y biocompatibilidad.

Los polímeros u oligómeros cíclicos del ácido láctico y su síntesis se han descrito en el documento EP-A1 1219616.

Los poliéteres cíclicos son conocidos en la bibliografía de cationes complejos. Por ejemplo, 18-corona-6 es un poliéter cíclico conocido por complejar cationes que incluyen Na⁺, K⁺ y NH₄⁺.

Se han utilizado polímeros sintéticos y los copolímeros de polietilenglicol (PEG) para mejorar las propiedades biofarmacéuticas de los péptidos y las proteínas terapéuticas, así como vehículos para ingredientes activos y agentes de formulación.

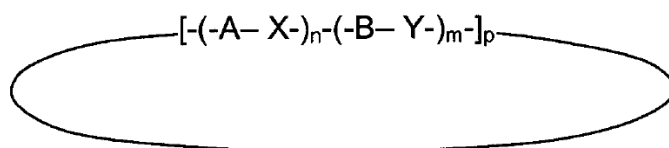
Popescu et al. (Revue Roumaine de Chimie 43, 1059-1064 (1998)) muestran que la complejación de sales inorgánicas (Na⁺, K⁺) de la sulfonimidina sulfonamida con valinomicina o ciertos éteres de corona darían lugar a diversos grados de transporte de sulfadimidina a través de una barrera de cloroformo. Popescu et al. sin embargo, no logran establecer una mejor administración de la sulfadimidina a través de una membrana biológica. Además, utilizan una fase de recepción altamente artificial, concretamente ácida (pH = 1 ó 6), que es la fase acuosa detrás de

la barrera del cloroformo.

En vista de lo anterior, existe una necesidad no satisfecha de modificar fármacos, en particular fármacos peptídicos o proteínicos, para mejorar su formulación y, en relación con ellos, sus propiedades de administración. Se entiende que la expresión "propiedades de administración" incluye las rutas de administración disponibles para un agente activo dado en una formulación concreta.

Dadas las limitaciones de los medios actualmente disponibles, el problema técnico que subyace a la presente invención fue, por lo tanto, la provisión de medios y métodos para modificar las propiedades de formulación de los agentes, farmacéutica o diagnósticamente, activos.

Por consiguiente, esta invención se refiere al uso de un compuesto cíclico de fórmula (I):



en donde A, B, independientemente en cada caso, son un alcano-i,j-diilo que tiene k átomos de carbono, siendo i e, independientemente, j menor o igual a k, y seleccionándose k de 1 a 10, en donde dicho alcano-i,j-diilo (i) puede comprender uno o más dobles enlaces; (ii) está opcionalmente sustituido; y/o (iii) comprende un ciclo, en el que el número total de ciclos, que son azúcares cíclicos en dicho compuesto, se selecciona de 0 a 4 y es menor que $p \cdot (n + m)$; X, Y, independientemente en cada caso, es un grupo funcional biocompatible que comprende al menos un átomo de oxígeno o dos átomos de azufre; n, m, independientemente entre sí, se seleccionan de 0 a 20; p se selecciona de 1 a 10; $n + m$ es igual o mayor que 1; y $p(n + m)$ se selecciona de 3 a 30; en el que dicho compuesto es capaz de formar un complejo de mono-oxo polietilenglicol capaz de formar un complejo con un grupo amino primario protonado y/o protonado secundario y/o un grupo guanidinio protonado para la fabricación de una composición farmacéutica o de diagnóstico que comprenda, además, un agente farmacéuticamente activo o de diagnóstico, comprendiendo dicho agente activo uno o más grupos amino primarios protonados y/o protonados secundarios y/o grupos guanidinio protonados, en los que se mejoran (a) la administración transmembrana y/o transmucosa, siendo la administración transmembrana la capacidad de atravesar las membranas celulares; y/o (b) la estabilidad de dicho agente activo.

La línea curva en la fórmula (I) representa un enlace único que conecta covalentemente la primera aparición de A con la última aparición de Y. Los términos "primera aparición" y "última aparición", respectivamente, se refieren a la contraparte no cíclica de un compuesto de fórmula (I), teniendo dicha contrapartida no cíclica la fórmula $[-(-A-X)_n-(-B-Y)_m]_p$.

El término "alcano-i,j-diilo" se refiere a un alcano con dos valencias libres en los átomos de carbono i y j. Los alcanos i,j-diilos preferidos se describen a continuación en términos de los monómeros correspondientes.

Se entiende que los compuestos de acuerdo con la invención se pueden caracterizar de una de las siguientes maneras. Primero, se pueden caracterizar en términos de los bloques de construcción A y B, en donde dichos bloques de construcción están unidos por los grupos funcionales X e Y. En segundo lugar, y en la medida en que dicho grupo funcional X, Y se define además como, por ejemplo, un grupo éster (-C(=O)-O-) o un grupo amida (-C(=O)-NH-), los compuestos se pueden caracterizar en términos de los monómeros que dan lugar a dichos compuestos. Para explicarlo con más detalle, los monómeros incluyen, en el caso de los poliésteres, hidroxilácidos y, en el caso de las poliamidas, aminoácidos. La diferencia entre una caracterización en términos de bloques de construcción A, B y monómeros, tales como los hidroxilácidos y aminoácidos, es la siguiente. Los monómeros incluyen aquellos grupos funcionales, tales como -COOH, -OH en el caso de un monómero de aminoácido y -COOH, -NH₂ en el caso de un monómero de aminoácido, que, tras la formación de un compuesto de la invención a partir de dichos monómeros, da lugar a los grupos funcionales X, Y como un éster o una amida. Los bloques de construcción A y B en el otro lado no incluyen los grupos funcionales X, Y. Como consecuencia, un poliéster cíclico que comprende monómeros de ácido láctico puede caracterizarse en términos del monómero ácido láctico o en términos del bloque de construcción A y/o B que es etano-1,1-diilo. De manera similar, el monómero ácido glicólico tiene su contrapartida en un bloque de construcción A y/o B que es metileno (-CH₂-). En consecuencia, los valores ejemplares/preferidos de k son 2 y 1.

La formación de un compuesto de la invención a partir de dichos monómeros puede denominarse polimerización. El término "polimerización", como se usa en el presente documento, incluye policondensación; es decir, la formación de un polímero en el que, además del polímero, se forma un compuesto de bajo peso molecular, como el agua. Además, no hay un límite inferior en el número de monómeros en un polímero de acuerdo con la invención. Como ejemplo, los términos "polímero" o "poli" incluyen "oligómeros" y "oligo", respectivamente.

Los alcanos-i,j-diilos preferidos incluyen 1,k-diilos, así como los alcanos-i,j-diilos en los que i es j. Un ejemplo de un alcano-i,j-diilo es el etano-1,1-diilo, que se describe anteriormente.

El término "sustituido" se entiende que incluye cualquier sustituyente. Preferiblemente, "sustituido" se refiere a una mono-sustitución. Los átomos de carbono preferidos para ser sustituidos en el alcano-i,j-diilo son los átomos de carbono i y/o j. Se entiende que los sustituyentes, si están presentes, introducen otros átomos de carbono además de los átomos de carbono k del alcano-i,j-diilo en el bloque de construcción A o B. En la Figura 2 adjunta, los sustituyentes se designan como "R".

Los sustituyentes preferidos incluyen alquilo lineal o ramificado, preferiblemente con entre 1 y 10 átomos de carbono, sustituyendo los sustituyentes alquilo lineales o ramificados opcionalmente con uno o más de -OH, -COOH y halógeno. Otros sustituyentes preferidos incluyen arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido. Los sustituyentes arilo preferidos son fenilo, metilfenilo, tal como 4-metilfenilo, e hidroxi-fenilo, tal como 4-hidroxifenilo. Otros sustituyentes preferidos del alcano-i,j-diilo son uno o más de -OH, -COOH y halógeno.

El término "ciclo" se refiere a bloques de construcción que comprenden una estructura cíclica como los bloques de construcción de nonactina (ver más abajo). Otros ejemplos de un ciclo dentro de un monómero es la forma cíclica de un azúcar o de un derivado de azúcar. Los azúcares cíclicos de la invención incluyen piranosas y furanosas tales como glucopiranosas. Si está presente, el número de monómeros que son o comprenden azúcares cíclicos es menor que el número total de monómeros del compuesto de la invención. Más preferido, el número de monómeros que consiste o que comprende azúcares cíclicos, si están presentes, es 1, 2 ó 3. Además, se prefiere que no más de dos monómeros constituidos por azúcares cíclicos, o que los contengan, estén directamente unidos entre sí, en donde el enlace, es decir, el grupo funcional X o Y, respectivamente, es -O-, siendo dicho -O- un enlace glicosídico. La expresión "derivado de azúcar" incluye azúcares en los que uno, más o todos los grupos hidroxilo están acetilados y/o alquilados.

Se entiende que el alcano-i,j-diilo puede ser cíclico. Alternativamente o además, un sustituyente del alcano-i,j-diilo puede ser cíclico. También se contemplan ciclos que comprenden átomos tanto del alcano-i,j-diilo como del sustituyente.

La expresión "grupo funcional biocompatible que comprende al menos un átomo de oxígeno o dos átomos de azufre" se refiere a dos clases de grupos funcionales, en donde una clase es una clase de grupos funcionales que comprenden oxígeno y la otra clase es una clase de grupos funcionales que comprenden o consisten en dos átomos de azufre, en donde los grupos funcionales de ambas clases no dan lugar a reacciones adversas o efectos secundarios si se administran a un organismo vivo para ser tratado con la composición farmacéutica de la invención o para ser diagnosticados usando la composición de diagnóstico de la invención. El término "biocompatible" es equivalente a "generalmente reconocido como seguro (GRAS)". Los medios para evaluar la biocompatibilidad son bien conocidos en la técnica, incluyen pruebas in vitro realizadas en líneas celulares, pruebas in vivo en animales, así como pruebas clínicas en seres humanos y no tienen que detallarse más en este documento. Cualquier prueba requerida o recomendada por las autoridades reguladoras para evaluar si un compuesto es generalmente reconocido como seguro (GRAS), se emplea preferiblemente para identificar aquellos compuestos cíclicos cuyo grupo o grupos funcionales que contienen oxígeno es o son biocompatibles. Preferiblemente, el átomo de oxígeno de dicho grupo funcional biocompatible que comprende al menos un átomo de oxígeno está disponible para formar un complejo con dicho grupo amino primario protonado, dicho grupo amino secundario protonado o dicho grupo guanidinio protonado. Análogamente, preferiblemente, uno o ambos de los átomos de azufre del grupo funcional biocompatible, que comprende dos átomos de azufre, están disponibles para la formación de complejos. Los grupos funcionales biocompatibles preferidos que comprenden al menos un átomo de oxígeno incluyen un éster (-C(=O)-O-), amida (-C(=O)-NH-), éter (-O-), oxima (-C=NO-), tioéster (-C(=O)-S- así como -C(=S)-O-), hemiacetal, acetal y sulfóxido (-S(=O)-). Son más preferidos el éster (-C(=O)-O-), la amida (-C(=O)-NH-) y el éter (-O-). Los grupos funcionales biocompatibles preferidos que comprenden dos átomos de azufre son el disulfuro (-S-S-) y el ditioéster (-C(=S)-S-). Es más preferido el disulfuro (-S-S-). Los grupos funcionales que comprenden al menos un átomo de oxígeno, que no son biocompatibles, incluyen el peróxido.

Todas las apariciones de A son iguales. Alternativamente, o además, todas las apariciones de B pueden ser iguales. Si todas las apariciones de A son iguales, por ejemplo, un grupo A₁ como etano-1,1-diilo y todas las apariciones de B son iguales, por ejemplo, un grupo B₁ como metileno, se obtiene un patrón alternativo de bloques de construcción. La variable p define el número de repeticiones de dicho patrón dentro del compuesto de la invención. Además, A = B puede ser válido para todas las apariciones de A y B.

Del mismo modo, todas las apariciones de X pueden ser iguales. Alternativamente, o además, todas las apariciones de Y pueden ser iguales. Además, X = Y puede ser válido para todas las apariciones de X e Y.

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

Se entiende que las palabras "uso de un compuesto cíclico" también abarcan, además de los usos de un compuesto, los usos de dos o más compuestos distintos, como se define en la realización principal.

El compuesto descrito se puede seleccionar de un (i) poliéster cíclico; (ii) poliamida cíclica; (iii) poliéter cíclico; (iv) polioxima cíclica; (v) politioéster; (vi) polímero de aminoácidos; (vii) poli-disulfuro; y (viii) un compuesto cíclico que pertenece a más de uno de (i) a (viii). Son más preferidos los poliésteres cíclicos, los depsipéptidos cíclicos y los poliéteres cíclicos. Aún más preferidos son los poliésteres cíclicos.

5 También se describe el uso de un poliéster (i) cíclico, (ii) poliamida, (iii) poliéter, (iv) polioxima, (v) politioéster, (vi) polímero de aminoácidos, (vii) poliisulfuro y (viii) un compuesto cíclico que pertenece a más de uno de (i) a (viii), en el que dicho poliéster, poliamida, poliéter, polioxima, politioéster, polímero de aminoácidos, polidisulfuro o compuesto cíclico, que pertenece a más de uno de (i) a (viii), es capaz de formar un complejo con un grupo amino primario protonado y/o protonado secundario y/o un grupo guanidinio protonado para la fabricación de una composición farmacéutica o de diagnóstico que comprende además un agente activo farmacéutico o de diagnóstico que comprende uno o más grupos amino primarios protonados y/o protonados secundarios y/o grupos guanidinio protonados, en los que se mejoran (a) la administración transmembrana y/o transmucosa; (b) la solubilidad en disolventes no acuosos; y/o (c) la estabilidad de dicho agente activo.

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

25 Se entiende que el término "polímero" comprende ambos polímeros en sentido estricto; es decir, moléculas formadas a partir de una pluralidad de bloques de construcción o uno o más de un tipo (en este último caso, dichos polímeros también se denominan copolímeros), en donde tras la formación del polímero a partir de los bloques de construcción, no se forman más moléculas como el agua, así como policondensados; es decir, polímeros de acuerdo con la presente invención, en donde, bajo la formación del polímero a partir de sus bloques de construcción, se forma o se forman (a) una o más moléculas, tal como agua, además del polímero.

30 El término "poliéster", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que comprenden al menos dos funcionalidades éster, es decir, dos grupos $-C(=O)-O-$. Los ésteres cíclicos también se conocen como lactonas. Los bloques de construcción de poliésteres y depsipéptidos (ver más abajo) son, o incluyen, respectivamente, hidroxilácidos. Los bloques de construcción o monómeros preferidos de acuerdo con la invención son alfa-hidroxilácidos y beta-hidroxilácidos. También se prefieren los hidroxilácidos con hasta diez átomos de carbono, en los que cualquier número por debajo de diez se incluye explícitamente en el alcance de la invención. En cuanto tal, los alfa-hidroxilácidos preferidos incluyen alfa-hidroxilácidos con dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez átomos de carbono o hasta 20 átomos de carbono. Los ácidos beta-hidroxi preferidos incluyen ácidos beta-hidroxi con tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho y nueve átomos de carbono. Los ácidos alfa-hidroxi preferidos específicos son ácido glicólico, ácido láctico, ácido alfa-hidroxi n-butírico, ácido alfa-hidroxi n-pentanoico y ácido alfa-hidroxi hexanoico. Los ácidos beta-hidroxi preferidos incluyen ácido beta-hidroxi propiónico, ácido beta-hidroxi n-butírico, ácido beta-hidroxi n-pentanoico y ácido beta-hidroxi n-hexanoico. También se contemplan hidroxilácidos con cadenas laterales de alquilo ramificadas, tales como ácido beta-hidroxi-butírico y ácido alfa-hidroxi i-pentanoico, así como hidroxilácidos con cadena lateral de hidroxialquilo. Preferiblemente, dicha cadena lateral de hidroxialquilo porta un grupo hidroxi terminal. Dichos poliésteres, poliortoésteres, poliamidas, depsipéptidos, poliéteres y polioximas cíclicas pueden transportar uno o más restos hidroxilo libres en la cadena lateral para su posterior explotación, tal como la derivatización por esterificación. Además, están previstos los hidroxilácidos con cadenas laterales aromáticas. Los hidroxilácidos con cadenas laterales aromáticas incluyen cualquiera de los ácidos alifáticos mencionados anteriormente, en donde dichos ácidos están sustituidos con un grupo fenilo. El grupo fenilo, a su vez, puede estar sustituido. Un ejemplo es el ácido 2-fenil-2-hidroxiacético (ácido mandélico). Los poliésteres cíclicos pueden consistir en un tipo de monómero o una pluralidad de tipos de monómeros. Dicha pluralidad puede ser, por ejemplo, una pluralidad de ácidos alfa-hidroxi o una mezcla de ácidos alfa-hidroxi y ácidos beta-hidroxi. Se alternan ácidos alfa-hidroxi y ácidos beta-hidroxi.

Se entiende que los poliésteres pueden originarse con la polimerización de los hidroxilácidos. Alternativamente, los poliésteres pueden aparecer por la polimerización de un di-alcohol con un di-ácido. Lo mismo se aplica mutatis mutandis a las poliamidas y a los depsipéptidos de la invención.

El término "ortoéster", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que comprenden un átomo

de carbono unido a tres grupos alcoxi. Por consiguiente, los polioroésteres son compuestos que comprenden al menos dos de tales funcionalidades. Los polioroésteres cíclicos son tautómeros de valencia de los poliésteres cíclicos (ver McGeary y Bruget (2000)). Ambas formas tautoméricas son adecuadas para practicar la presente invención. Además, se entiende que el término "polioroéster" debe incluirse en el término "poliéster" de la invención.

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

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

El término "poliamida" se refiere a compuestos que comprenden al menos dos funcionalidades de amida, es decir, dos grupos $-C(=O)-NH-$. Las amidas cíclicas también se denominan lactamas. El enlace amida también se conoce como enlace peptídico, en particular en el contexto de los péptidos. Los bloques de construcción o monómeros preferidos de poliamidas cíclicas son alfa-aminoácidos y beta-aminoácidos. También los depsipéptidos (ver más abajo) comprenden alfa-aminoácidos. Más preferidos son los aminoácidos con hasta diez átomos de carbono, en donde cualquier número por debajo de diez se incluye explícitamente en el alcance de la invención. Como ejemplo, los alfa-aminoácidos preferidos incluyen alfa-aminoácidos con dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez átomos de carbono. Los beta-aminoácidos preferidos incluyen beta-aminoácidos con tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho y nueve átomos de carbono. Los alfa-aminoácidos específicos preferidos son los aminoácidos naturales. Los alfa-aminoácidos particularmente preferidos son Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Met y Phe. La aparición de uno o más del resto de los aminoácidos naturales (como Cys, Asn, Gln, Pro Ser, Thr, Trp, Tyr), cuando sea apropiado, también se contempla deliberadamente. Otros alfa-aminoácidos son el ácido alfa-amino butírico y el ácido alfa-amino i-butírico. Los beta-aminoácidos preferidos incluyen beta-alanina. Además, el ácido gamma-amino butírico se puede usar como el único o uno de los monómeros en las poliamidas o depsipéptidos cíclicos. Las poliamidas cíclicas pueden consistir en un tipo de monómero o una pluralidad de tipos de monómeros. Dicha pluralidad puede ser, por ejemplo, una pluralidad de alfa-aminoácidos o una mezcla de alfa-aminoácidos y beta-aminoácidos. Se pueden alternar alfa-aminoácidos y beta-aminoácidos.

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

El término "depsipéptido" es conocido en la técnica y designa en este documento compuestos que comprenden o consisten en alfa-hidroxiácidos y alfa-aminoácidos, que están unidos entre sí por enlaces éster entre el grupo hidroxilo de un alfa-hidroxiácido y el grupo carboxilo de un hidroxiácido o un aminoácido, así como por enlaces de amida entre el grupo amino de un alfa-aminoácido y el grupo carboxilo de un hidroxiácido o un aminoácido. Más de un tipo de alfa-hidroxiácidos y/o alfa-aminoácidos pueden estar presentes en un depsipéptido. Por otro lado, también se incluyen en la descripción depsipéptidos, en los que solo se produce un tipo de ácido alfa-hidroxilo y/o solo un tipo de ácido alfa-aminoácido. Pueden alternarse monómeros de alfa-hidroxiácido y monómeros de alfa-aminoácido. Una secuencia estrictamente alterna implicaría un número par de monómeros en el depsipéptido cíclico de la invención. Alternativamente, uno o más tramos unidos por éster que consisten en una pluralidad (como dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o más) de monómeros de alfa-hidroxiácidos pueden ir seguidos de uno o más tramos unidos a amida que consisten en una pluralidad (como dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o más) de alfa-aminoácidos. Los alfa-aminoácidos preferidos y los alfa-hidroxiácidos se describen en este documento anteriormente.

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

El término "polioxima" se refiere a compuestos que comprenden al menos dos grupos funcionales oxima ($-C=N-O-$). En la Figura 2 se muestra un ejemplo de polioxima cíclica.

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

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

Los términos "poliéster", "poliamida", "poliéter", "polioxima" y la expresión "polímero cíclico de aminoxiácidos"

incluyen compuestos en donde para todas las apariciones $X = Y = \text{éster}$ (en el caso del poliéster), para todas las apariciones $X = Y = \text{amida}$ (en el caso de la poliamida), etc. También se incluyen compuestos en los que la mayoría, es decir, más del 50% de todas las apariciones de X e Y juntos, son éster (en el caso del poliéster), amida (en el caso de la poliamida), éter (en el caso del poliéter) u oxima (en el caso de la polioxima), respectivamente. Por consiguiente, también se incluyen compuestos en los que de un total de k grupos funcionales (X, Y), los grupos funcionales k-1 son de un tipo particular tal como éster, y un grupo funcional es de un tipo diferente tal como amida. En otras palabras, una clase preferida de compuestos cíclicos son poliésteres cíclicos en los que un único enlace amida sustituye a un enlace éster único que genera un poliéster cíclico de monoamida. El poliéster cíclico puede estar compuesto por ácidos alfa-hidroxi y un solo enlace amida (CO-NH-) reemplaza solo un enlace éster (CO-O-). Además, el poliéster cíclico puede estar compuesto de alfa-hidroxiácidos y se usa un solo aminoácido para reemplazar un solo alfa-hidroxiácido. Esta clase de compuestos cíclicos, que mantienen las características principales de la estructura cíclica de los enlaces del poliéster, se pueden sintetizar y producir más fácilmente con rendimientos superiores. Otro ejemplo de este tipo de compuesto cíclico son los éteres de corona mono-oxo, como el compuesto que se muestra en la Figura 2, abajo, derecha. Tales compuestos tienen grupos k-1 éter y un grupo éster.

La expresión "compuesto cíclico que pertenece a más de uno de (i) a (vii)" incluye poliéster-co-éteres, depsipéptidos, poli-éster-co-oximas, poli-amida-co-ésteres y similares. Dichos compuestos cíclicos que pertenecen a más de uno de (i) a (iv) son los poliésteres Peg (también denominados oxo-PEG que incluyen mono-oxo PEG y di-oxo PEG, ver también la Figura 2): En dicho caso, al menos dos oligómeros que comprenden o consisten en un Peg o un poliéter, que tienen dicho Peg o poliéter, respectivamente, en los dos extremos un grupo hidroxilo y un ácido carboxílico, se fusionan juntos en una única estructura cíclica formando al menos dos enlaces de ésteres (poli-éter-co-éster cíclico). Un ejemplo de dicho compuesto cíclico se puede encontrar en la solicitud de patente JP55143981 (OKAHARA MITSUO; MATSUSHIMA KENJI) (ver también K. Matsushima, N. Kawamura, Y. Nakatsuji y M. Okahara, (1982), Bull. Chem. Soc. Jpn, 55, 2181 - 2185). El compuesto cíclico descrito puede ser un compuesto cíclico que pertenece a más de uno de poliéster, poliamida, poliéter, polioxima y polímero cíclico de aminoácidos. En este caso, una o más apariciones de X o Y es $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{O}-$.

Se entiende que los monómeros preferidos de los poliésteres, poliamidas, poliéteres, polioximas y compuestos cíclicos que pertenecen a más de uno de (i) a (vii) como se define en este documento anteriormente, es decir, hidroxiácidos preferidos, aminoácidos preferidos y similares, al mismo tiempo, proporcionan una definición de los bloques de construcción preferidos A, B de la realización principal. Al eliminar el grupo hidroxilo y ácido carboxílico de un hidroxiácido como se ha descrito anteriormente, se obtiene un alcano-i,j-diilo, en el que las posiciones i y j son las posiciones del grupo hidroxilo y el ácido carboxílico. De manera similar, al eliminar el grupo amino y ácido carboxílico de un aminoácido descrito anteriormente, se obtiene un alcano-i,j-diilo, en donde las posiciones i y j son las posiciones del aminoácido y el grupo ácido carboxílico. En general, eliminando aquellos grupos funcionales presentes en dichos monómeros que dan lugar a los grupos funcionales designados X, Y en la realización principal (por ejemplo, -OH y -COOH dan lugar a $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$; NH_2 y -COOH dan lugar a $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$), se obtiene dicho alcano-i,j-diilo. El alcano-i,j-diilo obtenido proporciona un bloque de construcción A o B que puede estar unido a cualquier grupo funcional que contenga oxígeno biocompatible X o Y dentro del compuesto cíclico de la invención. Además, se entiende que, en línea con la realización principal, dicho alcano-i,j-diilo puede comprender uno o más dobles enlaces, puede estar sustituido como se definió anteriormente, y/o puede comprender un ciclo tal como se definió anteriormente.

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

Resulta que los efectos ventajosos de la presente invención, es decir, la mejora de la administración transmembrana y/o transmucosa, la solubilidad en disolventes no acuosos y/o la estabilidad de los agentes activos que se complejan con el compuesto cíclico de la invención no solo se observan con agentes activos que son moléculas pequeñas, sino también con agentes activos que son péptidos, polipéptidos o proteínas. Esto es particularmente sorprendente, ya que mecanismos o efectos completamente diferentes son responsables de dicha mejora, en cualquier caso. En el caso de moléculas pequeñas, la complejación con compuestos cíclicos de la invención conduce típicamente a un blindaje sustancial de dicha molécula pequeña. Esto se debe a su tamaño, es una molécula pequeña (el compuesto cíclico) que forma otra molécula pequeña (el agente farmacéuticamente activo). Además, las moléculas pequeñas, debido a su pequeño tamaño (por ejemplo, en el rango de 500 Dalton o menos) también pueden absorberse a través de un mecanismo paracelular, es decir, a través de los pequeños poros o canales entre las células que componen el

tejido. Además, si la pequeña molécula en la materia posee otras características específicas que incluyen una hidrofobicidad pronunciada, la molécula se absorbe a través de una vía transcelular, es decir, también por absorción pasiva. Además, debe entenderse que cualquier propiedad, en particular las propiedades físico-químicas de dicha molécula pequeña, comprometiendo dichas propiedades, por ejemplo, la administración transmembrana y/o transmucosa, se vuelven menos relevantes en el proceso de complejación, ya que la complejación implica la protección de prácticamente toda la molécula pequeña debido a la similitud del tamaño.

En el caso de biopolímeros tales como, por ejemplo, péptidos, polipéptidos o proteínas, por otra parte, el blindaje de la molécula completa por el compuesto cíclico de la invención generalmente no se produce ya que, en general, el tamaño de los polipéptidos o las proteínas superará significativamente el tamaño de dicho compuesto cíclico; sin embargo, dicha mejora todavía se producirá. Sorprendentemente, resulta que, a diferencia de las moléculas pequeñas que se sabe que atraviesan las membranas, el blindaje local de las cargas en dichos péptidos, polipéptidos o proteínas, que, por el contrario, se sabe que no atraviesan las membranas, es suficiente para conllevar dicha mejora. El blindaje global de todo el péptido, polipéptido o proteína no resulta ser sorprendentemente la fuerza impulsora principal cuando se debe lograr dicha mejora.

Los usos y métodos de la invención pueden efectuarse usando una mezcla de compuestos cíclicos seleccionados a partir de más de una clase de compuestos tales como poliésteres, polioésteres, poliamidas, depsipéptidos, poliéteres y polioximas. Alternativamente, solo se pueden usar compuestos de una clase particular, como solo poliésteres cíclicos o solo polioésteres cíclicos o solo poliamidas cíclicas o solo depsipéptidos cíclicos o solo poliéteres cíclicos o solo polioximas cíclicas. Si este es el caso, por ejemplo, dichos poliésteres pueden ser mezclas de poliésteres distintos, dichos polioésteres pueden ser mezclas de polioésteres distintos, dichas poliamidas pueden ser mezclas de poliamidas distintas y dichos depsipéptidos pueden ser mezclas de depsipéptidos distintos. Preferiblemente, solo se utiliza una especie química, es decir, un poliéster específico, un polioéster específico, una poliamida específica o un depsipéptido específico.

La capacidad de los compuestos de la invención de formar un complejo con dicho grupo amino primario protonado o grupo amino secundario protonado o grupo guanidinio protonado puede ser determinada de manera directa por cualquier experto en la materia.

Un ensayo adecuado comprende la evaluación de la solubilidad de un agente activo tal como un péptido o proteína, por ejemplo, la insulina o eritropoyetina, en un disolvente orgánico, por ejemplo, metanol, etanol o diclorometano. En un primer experimento, se determina la solubilidad del péptido o de la proteína en el disolvente orgánico. En un segundo experimento, se agrega al péptido o a la proteína junto con el disolvente orgánico un exceso molar de tres a diez veces, más preferiblemente un exceso molar de tres a cinco veces de un compuesto de la invención tal como un poliéster cíclico, polioéster, poliamida, depsipéptido, poliéter o polioxima. La expresión "exceso molar" se refiere a una cantidad del compuesto cíclico que excede la cantidad de grupos amino primarios protonados, grupos amino secundarios protonados y grupos guanidinio protonados del péptido o de la proteína. En ausencia de un compuesto cíclico de la invención, el péptido/proteína genera una suspensión, suspensión coloidal o depósitos en forma de partículas. Lo mismo se aplica a una mezcla de dicho péptido o proteína con compuestos cíclicos que no son capaces de formar un complejo con un grupo amino primario protonado y/o secundario protonado y/o un grupo guanidinio protonado. Por otro lado, un compuesto cíclico capaz de formar un complejo con un grupo amino primario protonado y/o secundario protonado y/o un grupo guanidinio protonado genera una solución clara del péptido/proteína en el disolvente orgánico.

En una realización adicional del ensayo, cualquier material insoluble aún presente en cualquiera de los experimentos puede eliminarse mediante centrifugación y la concentración de péptido/proteína en solución puede determinarse posteriormente por medios conocidos en la técnica. Tales medios incluyen el análisis por HPLC del sobrenadante de la centrifugación y la determinación de la cantidad de péptido o proteína mediante la determinación del área del pico del péptido/proteína en el cromatograma.

Preferiblemente, la constante de disociación K_D de dicho complejo es menos que 10^{-3} , más preferida menos que 10^{-4} , 10^{-5} o 10^{-6} .

La expresión "agente farmacéuticamente activo" se refiere a cualquier agente capaz de provocar efectos farmacéuticos. El término "fármaco" se usa de manera equivalente en el presente documento. Una composición farmacéutica según la invención puede comprender uno o más agentes farmacéuticamente activos. Los agentes farmacéuticamente activos preferidos son péptidos, polipéptidos, proteínas, anticuerpos y moléculas pequeñas, en particular moléculas orgánicas pequeñas. El término "(poli)péptido" se usa en el presente documento para designar péptidos y polipéptidos. También se incluyen agentes farmacéuticamente activos que son (poli)sacáridos o ácidos nucleicos. Los polisacáridos preferidos son polisacáridos que tienen uno o más grupos de ácido sulfónico ($-SO_3^-$), como la heparina, que se analiza más adelante. En el caso de que los agentes farmacéuticamente activos sean ácidos nucleicos, se prevé utilizar los compuestos cíclicos para proteger las cargas positivas de los contraiones de los fosfatos cargados negativamente. Dichos contraiones (cargados positivamente) incluyen amonio, aminoácidos tales como Lys y sus derivados, e iones metálicos. También se incluyen ácidos nucleicos en los que el fosfato se esterifica con un grupo alquil amino o alquil guanidino. Los ácidos nucleicos de acuerdo con la presente invención, incluyen ADN, tal como ADNC o ADN genómico, y ARN. Se entiende que el término "ARN", tal como se usa en el

presente documento, comprende todas las formas de ARN, incluido el ARNm, el ARNnc (ARN no codificante), el ARNt y el ARNr. La expresión "ARN no codificante" incluye ARNip (ARN interferente pequeño), miARN (micro ARN), rasiRNA (ARN asociado repetido), snoRNA (ARN nucleolar pequeño) y snRNA (ARN nuclear pequeño).

5 Un ácido nucleico preferido es un pequeño ARN interferente. La expresión "ARN interferente pequeño" (ARNip), a veces conocido como ARN interferente corto o ARN silenciador, se refiere a una clase de moléculas de ARN generalmente cortas y de doble cadena que desempeñan una variedad de funciones en la biología y, en mayor medida, en el tratamiento de una variedad de enfermedades y condiciones. En particular, el ARNip está involucrado en la ruta de interferencia del ARN (ARNi) donde el ARNi interfiere con la expresión de un gen específico (ver, por ejemplo, Zamore Nat Struct Biol 2001, 8 (9): 746-50; Tuschl T. CHEMBIOCHEM. 2001, 2: 239-245; Scherr y Eder, Cell Cycle. 2007 Feb; 6 (4): 444-9; Leung y Whittaker, Pharmacol Ther. 2005 Aug; 107 (2): 222-39; de Fougères et al., Nat. Rev. Drug Discov. 2007, 6: 443-453).

15 La expresión "agente diagnósticamente activo" se refiere a cualquier agente adecuado que pone en práctica un método diagnóstico. Los ejemplos incluyen péptidos, polipéptidos, anticuerpos o pequeñas moléculas orgánicas que se unen a una molécula diana; cuya presencia, ausencia o cantidad se va a determinar. La molécula diana, a su vez, puede ser cualquier molécula que aparezca en el cuerpo humano o animal en un estado sano y/o enfermo. La expresión "molécula diana" incluye péptidos, polipéptidos y proteínas. Preferiblemente, dicho agente activo para el diagnóstico está marcado de manera detectable.

20 El término "anticuerpo" incluye anticuerpos monoclonales, anticuerpos policlonales, anticuerpos de cadena sencilla o fragmentos de estos, que también incluyen anticuerpos biespecíficos, anticuerpos sintéticos, fragmentos de anticuerpos, como fragmentos Fab, a F(ab₂), Fv o scFv, etc., o un derivado químicamente modificado de cualquiera de estos. Los anticuerpos que se emplearán de acuerdo con la invención o sus correspondientes cadena(s) de inmunoglobulina pueden modificarse adicionalmente utilizando técnicas convencionales conocidas en la técnica, por ejemplo, mediante la eliminación o eliminaciones de aminoácidos, la inserción o las inserciones, la sustitución o sustituciones, adición o adiciones, y/o recombinación o recombinaciones y/o cualquier otra modificación o modificaciones conocidas en la técnica, ya sea sola o en combinación. Los métodos para introducir tales modificaciones en la secuencia de ADN que subyace a la secuencia de aminoácidos de una cadena de inmunoglobulina son bien conocidos por los expertos en la materia; véase, por ejemplo, Sambrook, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY, 1989.

30 El término "monoclonal" o la expresión "anticuerpo policlonal" (véase Harlow y Lane, (1988), loc. cit.) también se refiere a derivados de dichos anticuerpos que conservan o retienen esencialmente su especificidad de unión.

La expresión "fragmento scFv" (fragmento Fv de cadena única) se conoce bien en la técnica y se prefiere debido a su pequeño tamaño y a la posibilidad de producir de forma recombinante tales fragmentos.

En una implementación particularmente preferida del uso o el método de la invención, dicho anticuerpo o porción de unión al anticuerpo es o se deriva de un anticuerpo humano o un anticuerpo humanizado.

35 La expresión "anticuerpo humanizado" significa, de acuerdo con la presente invención, un anticuerpo de origen no humano, donde al menos una región determinante de complementariedad (CDR) en las regiones variables, como la CDR3 y preferiblemente todas las 6 CDR, se han reemplazado por las CDR de un anticuerpo de origen humano que tiene una especificidad deseada. Opcionalmente, la(s) región(es) constante(s) no humana(s) del anticuerpo ha(n) sido reemplazada(s) por la(s) región(es) constante(s) de un anticuerpo humano. Los métodos para la producción de anticuerpos humanizados se describen, por ejemplo, en los documentos EP-A1 0 239 400 y WO90/07861.

40 La expresión "molécula pequeña", como se usa en el presente documento, incluye los agentes enumerados a continuación, en los que también se proporciona la correspondiente indicación médica: (a) antibióticos sintéticos y naturales: derivados del anillo piridónico (ácido nalidixico, ácido oxolínico), derivados de la penicilina, (bencilpenicilina, fenoximetil-penicilina, meticilina, oxacilina, ampicilina, amoxicilina, pivampicilina, talampicilina, carbenicilina, ticarcilina), derivados de cefalosporina (cefalosporina c, cefaloglicina, cefotaxima, cefmetazol, cefradina, cefalexina, cefalotina, cefaloridina, cefazolina, cefsulodina, cefacetil, cefapirina, cefuroxima, cefamandol, cefoxitina, cefoperazona cefazol, ceftriaxona), antibióticos aminoglicósidos (estreptomina, neomicina, gentamicina, tobramicina, amikacina), polienos (nistatina, anfotericina B), anti-tuberculosis (ácido para-amino salicílico) (b) neurotransmisores: catecolaminas (adrenalina, noradrenalina, L-dopamina, dopamina, carbidopa), serotonina, ácido γ -amino-butírico (GABA); (c) antiinflamatorios y analgésicos no esteroideos: ácido salicílico, ácido acetilsalicílico; ácidos fenilacéticos: ibuprofeno, fenoxiprofeno, ketoprofeno, naproxeno, diclofenaco; ácidos acéticos eterocíclicos: indometacina, clometacina, sulindac, zomepirac, ácido tiaprofeno; ácidos antranílicos: ácido mefenámico, ácido flufenámico, ácido meclofenámico, ácido tolfenámico, ácido niflumico. (d) Anticoagulantes: heparina (ya sea derivados de sodio o calcio), sulfato de dermatán, enoxaparina sódica, dalteparina sódica; (e) diuréticos: furosemida, bumetanida, ácido etacrínico, ácido tienílico, triamtereno, amilorida; (f) Varios: ácido valproico (antiepiléptico), ácido clavulánico (inhibidor de las β -lactamasas), sales de litio (antipsicóticos).

Se entiende que la invención también se refiere a moléculas pequeñas terapéuticamente relevantes adicionales que se modifican de acuerdo con los usos y métodos de la invención, es decir, por formación de complejos. En este

caso, la indicación médica prevista es la indicación que puede prevenirse, mejorarse o curarse con la pequeña molécula considerada.

El término "péptido" de acuerdo con la presente invención y las enfermedades asociadas a tratar incluyen: (a) el péptido es Lisinopril también conocido como Privilin y la enfermedad es la hipertensión; (b) el péptido es goserelina, análogo deca péptido sintético de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) y la enfermedad es el cáncer de próstata; (c) el péptido es la calcitonina y la enfermedad es la osteoporosis; (d) el péptido es leuprolida y la enfermedad es el cáncer de próstata; (e) el péptido es glucagón, la enfermedad es la hipoglucemia; (f) el péptido es integrilina, la enfermedad es la anticoagulación; (g) el péptido es hirudina y se usa como anticoagulante y agente antitrombótico, (h) el péptido es la desmopresina, que es un análogo de la vasopresina y se usa terapéuticamente como antidiurético y en el control de las hemorragias en individuos con algunas formas de hemofilia y la enfermedad de von Willebrand, y en la que el (poli)péptido se modifica como se define en este documento anteriormente, es decir, mediante la formación de un complejo con compuestos cíclicos de la invención.

Se entiende que la descripción también se refiere al uso de péptidos terapéuticamente relevantes adicionales que se modifican (es decir, se complejan) de acuerdo con la invención. En este caso, la indicación médica prevista es la indicación que se puede prevenir, mejorar o curar con el péptido o polipéptido en consideración.

El término "(poli)péptido" de acuerdo con la presente invención y las enfermedades asociadas que se tratarán incluyen: (a) el (poli)péptido es la insulina (incluida la insulina Lispro, la insulina aspart, y la enfermedad es la diabetes); (b) el (poli)péptido es la epoyetina alfa y la enfermedad es la anemia; (c) el (poli)péptido es la epoyetina beta y la enfermedad es la anemia; (d) el (poli)péptido es la darbepoyetina y la enfermedad es la anemia; (e) el (poli)péptido es la eritropoyetina y la enfermedad es la anemia o la insuficiencia renal crónica; (f) el (poli)péptido es la filgrastima y las indicaciones son trastornos inmunes, leucemia, úlceras en el pie diabético, leucopenia y enfermedades neoplásicas; (g) el (poli)péptido es la lenograstima y la indicación es la leucopenia; (h) el (poli)péptido es la sargramostina y la indicación es la leucopenia; (i) el (poli)péptido es la molgramostina y la indicación es la leucopenia; (j) el (poli)péptido es mirimostima y la indicación es la leucopenia; (k) el (poli)péptido es nartograstima y la indicación es la leucopenia; (l) el (poli)péptido es GCSF y la enfermedad es la neutropenia inducida por quimioterapia; (m) el (poli)péptido es GMCSF y la indicación es el trasplante autólogo de médula ósea; (n) el (poli)péptido es una asparaginasa y la enfermedad es el cáncer; las formas de cáncer preferidas susceptibles de tratamiento con asparaginasa son leucemias linfoblásticas y linfoma de células grandes; (o) el (poli)péptido es Factor VIIa, Factor VIII, productos del Factor IX (factores de la coagulación de la sangre) y la enfermedad es Hemofilia A, Hemofilia B; (p) el (poli)péptido es el interferón α -alfa- (incluye interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfacon-1, interferón alfa 3n) y la enfermedad es la hepatitis B o C crónica y algunos tipos de cáncer; (q) el (poli)péptido es el interferón β (en el que -beta- incluye el interferón beta-1a y el interferón beta 1b) para tratar la esclerosis múltiple y la hepatitis; (r) el (poli)péptido es el interferón γ (en donde -gamma- incluye interferón gamma-1b) y la enfermedad es la fibrosis, tuberculosis, meningitis o cáncer; (s) el (poli)péptido es la hormona del crecimiento humano (hGH) y la enfermedad es la deficiencia del crecimiento humano en niños; (t) el (poli)péptido es somatrem/somatropina y la enfermedad es la deficiencia de la hormona del crecimiento en niños; (u) el (poli)péptido es una superóxido dismutasa y la enfermedad es una lesión cerebral; (v) el (poli)péptido es interleuquina-2 y la enfermedad es el cáncer (cáncer renal metastásico) o una afección que requiere inmunoestimulación; (w) el antagonista de la hormona del crecimiento humano (hGH) B2036 es bien conocido en la técnica. B2036 se obtiene a partir de la hGH mediante la introducción de nueve sustituciones de aminoácidos que confieren propiedades antagónicas y una mayor afinidad con el receptor (ver la patente de EE. UU. 5.849.535). Con el fin de tratar la acromegalia, se prevé cualquier otro antagonista del receptor de la hormona del crecimiento (GH) (como alternativa o además del antagonista del receptor de GH B2036); (x) el (poli)péptido es transtuzumab y la enfermedad es el cáncer. Se entiende que el término (poli)péptido, como se usa en este documento, incluye péptidos, polipéptidos y proteínas.

Se entiende que la descripción también se refiere al uso de (poli)péptidos terapéuticamente relevantes adicionales que están modificados (es decir, complejados) de acuerdo con la invención. En este caso, la indicación médica prevista es la indicación que puede prevenirse, mejorarse o curarse con el (poli)péptido en consideración.

El agente activo farmacéuticamente o para diagnóstico según la invención exhibe uno o más grupos seleccionados de grupos amino primarios protonados ($-\text{NH}_3^+$), grupos amino secundarios protonados ($-\text{NH}_2^+$) y grupos guanidinio protonados ($-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH}_2^+)-\text{NH}_2$). Como se detalla a continuación, la presencia de una o más cargas positivas limita las posibilidades de formular y administrar dicho agente. En una implementación preferida, dicho grupo amino primario o secundario es un grupo amino alifático primario o secundario, respectivamente. Además, dicho grupo guanidinio es preferiblemente un grupo guanidinio alifático, es decir, un grupo guanidinio unido a un resto alifático. En aquellos casos en que dicho agente activo sea un péptido, polipéptido, proteína o anticuerpo, se entiende que un "grupo amino alifático primario" incluye o se refiere al grupo amino de Lys, y un "grupo guanidinio alifático" incluye o se refiere al grupo guanidinio de Arg.

Además de los agentes activos farmacéutica o diagnósticamente, los constituyentes de alimentos funcionales o complementos alimenticios pueden formar complejos con los compuestos de la invención, siempre que el constituyente de un alimento funcional o el constituyente de un complemento alimenticio contenga uno o más de los grupos amino primarios protonados, grupos amino protonados secundarios y grupos guanidinio protonados. Dicho

constituyente (también denominado agente activo) puede ocupar el lugar de los agentes farmacéuticamente o diagnósticamente activos en los usos y métodos de la invención. Un ejemplo de los constituyentes de un alimento funcional es la creatina.

5 Por consiguiente, la presente invención también se refiere al uso de un compuesto cíclico como se define en la realización principal; en donde dicho compuesto cíclico es capaz de formar un complejo con un grupo amino primario protonado y/o secundario protonado y/o un grupo guanidinio protonado para mejorar (a) la administración transmembrana y/o transmucosa; (b) la solubilidad en disolventes no acuosos; y/o (c) la estabilidad de un agente activo, en donde dicho agente activo comprende uno o más grupos amino primarios protonados y/o secundarios protonados y/o grupos guanidinio protonados. La expresión "agente activo" comprende agentes o fármacos farmacéuticamente activos, agentes de diagnóstico activos, así como constituyentes de alimentos funcionales y
10 constituyentes de suplementos alimenticios.

La composición farmacéutica puede comprender además vehículos, excipientes y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de vehículos, excipientes y/o diluyentes farmacéuticos adecuados son bien conocidos en la técnica e incluyen soluciones salinas tamponadas con fosfato, agua, emulsiones, tales como emulsiones de
15 aceite/agua, diversos tipos de agentes humectantes, soluciones estériles, etc. Los vehículos preferidos para la administración transmembrana o transmucosa o diluyentes para la formulación de acuerdo con la invención incluyen los disolventes no acuosos que se analizan más adelante. Las composiciones que comprenden dichos vehículos pueden formularse mediante métodos convencionales bien conocidos. Estas composiciones farmacéuticas pueden administrarse al sujeto en una dosis adecuada. El régimen de dosificación será determinado por el médico tratante y
20 los factores clínicos. Como es bien sabido en las técnicas médicas, las dosis para cualquier paciente dependen de muchos factores, entre ellos, la talla del paciente, el área de la superficie corporal, la edad, el compuesto en particular que se administrará, el sexo, el tiempo y la vía de administración, la salud general y otros medicamentos que se administren simultáneamente. La sustancia farmacéuticamente activa proteica puede estar presente en cantidades entre 1 ng y 10 mg/kg de peso corporal por dosis; sin embargo, se prevén dosis por debajo o por encima
25 de este intervalo ejemplar, especialmente considerando los factores mencionados anteriormente. Las formulaciones previstas comprenden además microesferas, liposomas, microcápsulas y nanopartículas/nanocápsulas.

Los constituyentes adicionales previstos de las composiciones farmacéuticas o de diagnóstico de acuerdo con la invención incluyen ciclodextrinas (véase, por ejemplo, Rie y Uekama (1999) o Challa et al. (2005)) y/o quitosán. Las ciclodextrinas forman complejos de inclusión con restos hidrófobos presentes en un compuesto. Además, presentan
30 una superficie exterior hidrófila. Las composiciones que comprenden ciclodextrinas o quitosán pueden presentar características de retraso, es decir, proporcionan una liberación retardada y/o una liberación durante un período prolongado de tiempo del agente activo.

Por consiguiente, en otra implementación preferida, dicha composición farmacéutica o de diagnóstico a fabricar comprende además ciclodextrinas. Las ciclodextrinas son conocidas en la técnica e incluyen alfa-ciclodextrina, beta-ciclodextrina y gamma-ciclodextrina. En otras palabras, el agente activo se encuentra en una primera etapa en
35 complejo con compuestos cíclicos, tales como poliésteres cíclicos, polioctoésteres, poliamidas, depsipéptidos, poliéteres y/o polioximas que protegen la(s) carga(s) positiva(s) presentes en el agente activo y luego, en la segunda etapa, el agente activo forma un complejo, para formar una segunda capa, con ciclodextrinas, más específicamente la cavidad interna hidrofóbica de las ciclodextrinas, lo que genera en total dos niveles de complejación. Esto abre las
40 posibilidades para diseñar nuevos enfoques de administración: por ejemplo, atrapando el ingrediente activo en (i) liposomas, (ii) microesferas, (iii) microcápsulas, (iv) nanopartículas/nanocápsulas.

Para explicar con más detalle, el aumento de la hidrofobicidad y el blindaje de la(s) carga(s) positiva(s) presente(s) en el agente farmacéuticamente activo o de diagnóstico abre posibilidades anteriormente indisponibles para la administración, al utilizar y mejorar los sistemas de administración actualmente disponibles. Por ejemplo, se sabe
45 que las ciclodextrinas tienen cavidades internas lipofílicas y superficies externas hidrófilas y son capaces de interactuar con un gran número de moléculas. Las ciclodextrinas se utilizan en la formulación para mejorar la solubilidad aparente de los medicamentos hidrófobos (poco solubles en agua) y, por lo tanto, para aumentar la biodisponibilidad de los medicamentos insolubles al aumentar la solubilidad, la disolución y la permeabilidad del medicamento. En el contexto de la presente invención, la hidrofobicidad mejorada del agente activo debido a la
50 protección de la(s) carga(s) positiva(s) por los compuestos cíclicos de la invención permite una incorporación más directa y más profunda en el núcleo lipófilo de la estructura de la ciclodextrina. En otras palabras, un agente activo hidrófilo que no está covalentemente y temporalmente complejo con los compuestos, tales como poliésteres cíclicos, polioctoésteres, poliamidas, depsipéptidos y/o poliéteres, cambia sus propiedades biofísicas y se convierte en hidrofóbico tal que - o en su partes hidrofóbicas - puede insertarse en la parte interna (núcleo lipófilo) de las
55 ciclodextrinas. Como consecuencia, el agente activo se acompleja primero con los compuestos cíclicos de la invención que protegen la(s) carga(s) positiva(s) presente(s) y luego, en un segundo paso, se permite que el complejo formado por el agente activo y dicho(s) compuesto(s) cíclico(s) forme(n) un complejo con una o más ciclodextrinas, lo que produce en total dos capas de complejación. Se espera que el doble complejo sea adecuado para la administración de fármacos no invasivos, incluido la administración ocular, rectal, dérmica y transdérmica, además en la administración parenteral de fármacos (inyecciones), para administrar al cerebro al mejorar el paso de la barrera hematoencefálica (BBB), y en la administración controlada de fármacos que actúan como materiales portadores funcionales en la formulación farmacéutica para obtener un suministro eficiente y preciso.
60

Además, el aumento de la hidrofobicidad mediante el blindaje de la(s) carga(s) positiva(s) presente(s) en el agente farmacéuticamente activo o de diagnóstico de acuerdo con los usos y métodos de la presente invención abre posibilidades para diseñar nuevos métodos de administración: por ejemplo, atrapando el ingrediente activo en (i) liposomas, (ii) microesferas, (iii) microcápsulas, (iv) nanopartículas/nanocápsulas compuestas de, por ejemplo, pero sin limitarse a, ácidos poliacrílicos (PAA), ácidos polimetacrílicos (PMAA), ácidos polilácticos y glicólicos (PLGA), mesilato de gabexato (GM), quitosán, almidón, cloruro de tereftaloilo (TC), ciclodextrinas reticuladas, poli(etilcianoacrilato) (PECA), PEG y similares.

La expresión "administración transmembrana" se refiere a la capacidad de dicho agente activo para atravesar membranas celulares. Dado que las membranas celulares comprenden una capa hidrófoba formada por las partes lipófilas de los lípidos de la membrana, las moléculas cargadas no atraviesan fácilmente la membrana. Como consecuencia, la administración a través de las membranas es insignificante o cero. Se entiende que una mejora de la administración transmembrana también implica una mejora de la administración transdérmica y la administración transepitelial.

La expresión "administración transmucosa" se refiere a la capacidad de dicho agente activo para atravesar la mucosa. Se prevé cualquier mucosa, incluida la mucosa de la nariz y los pulmones del ratón. Dado que cualquier mucosa comprende membranas celulares, las consideraciones relativas a las membranas celulares anteriores también se aplican a la mucosa.

La expresión "solubilidad mejorada" se refiere a cualquier aumento de solubilidad en dicho disolvente no acuoso. Preferiblemente, el aumento en la solubilidad es 1,2 veces; 1,5 veces, dos veces, tres veces, cuatro veces, cinco veces, diez veces, cien veces o mil veces. También se prevén deliberadamente aumentos de la solubilidad en más de tres órdenes de magnitud.

La expresión "disolvente no acuoso", como se usa en el presente documento, se refiere a disolventes que no están en una base acuosa. La expresión incluye disolventes orgánicos, en particular disolventes orgánicos apolares, disolventes orgánicos con un momento dipolar más pequeño que el agua, así como disolventes orgánicos que son hidrófobos, es decir, disolventes que son poco o nada miscibles con el agua. La expresión "disolvente orgánico" es conocida en la técnica y se refiere a sustancias basadas en carbono comúnmente utilizadas en la industria química, capaces de disolver o dispersar una o más sustancias. En términos generales, los disolventes orgánicos son más lipófilos o hidrófobos que el agua. Como consecuencia, sus valores logP son generalmente mayores que cero. Los disolventes orgánicos de acuerdo con la invención se refieren a disolventes de hidrocarburos no sustituidos como los hidrocarburos parafínicos, alifáticos y aromáticos y sus derivados que contienen heterátomos, como el oxígeno (por ejemplo, alcoholes, cetonas, ésteres de glicol), halógenos (por ejemplo, tetracloruro de carbono), nitrógeno (por ejemplo, DMF, dimetilformamida y acetonitrilo) o azufre (por ejemplo, p.ej. DMSO: dimetilsulfóxido). Los disolventes orgánicos de uso común son metanol, etanol, alcoholes de C₃ a C₁₀, acetonitrilo, butanona, 1,1,1-trifluoroetano (TFE), hexafluoroisopropanol (HFIP), acetato de etilo, tetracloruro de carbono, butanol, dibutil éter, éter dietílico, ciclohexano, cloruro de metileno (diclorometano), hexano, acetato de butilo, diisopropil éter, benceno, dipentil éter, cloroformo, heptano, tetracloroetileno, tolueno, hexadecano, dimetilformamida (DMF), tetrahidrofurano (THF) y dioxano.

Los disolventes no acuosos preferidos incluyen disolventes que pueden usarse como constituyentes en una composición farmacéutica o de diagnóstico y/o disolventes que pueden usarse durante el curso de la fabricación y formulación de dicha composición farmacéutica o de diagnóstico. En otras palabras, el uso médico de dichos solventes está aprobado y/o su uso no representa una amenaza para la salud de la persona que va a ser tratada. Los disolventes no acuosos específicos que se prevén deliberadamente incluyen los disolventes orgánicos descritos anteriormente. La expresión "disolvente no acuoso" también incluye productos naturales como aceites que incluyen aceite de oliva. Otro disolvente no acuoso preferido es un vehículo o diluyente hidrófobo aprobado por la FDA, como por ejemplo, entre otros, Cremofor EL.

El término "estabilidad" incluye la vida útil del agente activo en forma pura o de formulaciones que comprenden el agente activo. En cuanto tal, el término "estabilidad" se refiere a la estabilidad tanto en forma sólida (composición farmacéutica o diagnóstica del complejo puro o sólida) del agente activo, así como en la forma líquida/solución (incluidas las formulaciones líquidas). Además, incluye termoestabilidad y estabilidad frente a la degradación enzimática. El término "estabilidad" incluye el mantenimiento de la actividad biológica, farmacéutica y/o diagnóstica. El término "estabilidad" también se refiere a la estabilidad de los constituyentes o a alimentos funcionales o complementos alimenticios descritos anteriormente en este documento. Debe entenderse que la mejora de la estabilidad de dicho agente activo no es una consecuencia obvia o una extrapolación de una mejora de la administración transmembrana o transmucosa. De hecho, para la mejora de la estabilidad, la modulación por el compuesto cíclico de la interacción entre las moléculas del agente activo es relevante en oposición a la modulación de la interacción entre el agente activo y el ambiente en una membrana o mucosa. Esto es particularmente ventajoso para moléculas activas fácilmente degradables, incluyendo ácidos nucleicos.

Además, la complejación de ingredientes farmacéuticamente activos con compuestos cíclicos tales como, entre otros, éteres de corona, proporciona ventajas significativas en el campo de las técnicas galénicas y farmacéuticas. De hecho, especialmente en el caso de biopolímeros como, por ejemplo, péptidos, polipéptidos, proteínas y ácidos

nucleicos que pueden manejarse principalmente en medios acuosos, la opción dual y concomitante de tener un ingrediente farmacéutico que sea soluble tanto en agua como en disolventes orgánicos (como un complejo con compuestos cíclicos de la invención) puede permitir formas galénicas mejoradas que incluyen, entre otras, píldoras, tabletas, cápsulas, supositorios, elisires, aereosoles, gotas, polvos, liofilizados, emulsiones, geles, cremas, parches y coloides. Debe entenderse que la mejora de las formas galénicas de dicho agente activo no es una consecuencia obvia o una extrapolación de una mejora de la administración transmembrana o transmucosa. Los compuestos cíclicos de acuerdo con la invención conducen a un aumento de la hidrofobicidad de un agente farmacéuticamente activo o de diagnóstico al complejarse con el compuesto cíclico. Simultáneamente, se produce un blindaje de la carga positiva del grupo amino primario o secundario protonado o del grupo guanidinio protonado. El aumento de la hidrofobicidad y el blindaje de la(s) carga(s) positiva(s) presente(s) en el agente activo farmacéutico o de diagnóstico abre posibilidades de formulación previamente no disponibles. Por ejemplo, los agentes activos predominantemente hidrófilos tales como péptidos, polipéptidos o proteínas que incluyen anticuerpos pueden disolverse (en su forma complejada) en disolventes donde su solubilidad en su forma no compleja es baja o nula. Tales disolventes incluyen disolventes no acuosos. Además, el aumento de la hidrofobicidad del agente activo en su forma compleja abre nuevas vías de administración para los agentes activos que, hasta ahora, solo podían administrarse de manera invasiva, como la intravenosa. A pesar de que dicha administración invasiva (incluida la administración intravenosa) presenta desventajas conocidas, como la degradación parcial o significativa del agente activo en el hígado, hasta el momento no se dispone de otras opciones para los diversos agentes activos, incluidos, en particular, los agentes activos proteínicos. Tras la complejación con compuestos cíclicos de acuerdo con la invención, el agente activo se vuelve suficientemente hidrófobo para asegurar una permeación suficiente a través de las membranas celulares, como las membranas celulares presentes en la mucosa o la piel (consulte la Figura 1 para una ilustración). Como consecuencia, las rutas de administración no invasivas que se detallan con más detalle a continuación pueden considerarse para dichos agentes activos. Alternativamente, la administración no invasiva también puede ser una opción para la forma no complejada del agente activo, sin embargo, con la desventaja de la permeación limitada de la mucosa o la piel. En tal caso, la complejación con poliésteres cíclicos, poliortoésteres cíclicos, poliamidas cíclicas, depsipéptidos cíclicos y poliéteres de acuerdo con la invención mejora la administración y hace que la administración no invasiva sea la vía preferida de la administración. Las composiciones farmacéuticas o de diagnóstico obtenidas de acuerdo con el uso de la invención son preferiblemente hidrófobas, observando que el complejo hidrófobo del agente activo permite el uso de vehículos hidrófobos. Debido a la hidrofobicidad (y lipofilicidad) de la composición, la liberación del agente activo en la administración al sujeto puede retrasarse en comparación con una formulación convencional, menos hidrófoba. En otras palabras, ciertas composiciones obtenidas de acuerdo con la invención son formas retardadas del agente activo comprendido.

En una implementación preferida, el compuesto cíclico de la invención tiene un valor logP que es mayor que 1, más preferido mayor que 2 y aún más preferido mayor que 3.

Además, la estabilidad de los agentes activos puede aumentarse por complejación con compuestos cíclicos de acuerdo con la invención.

Una ventaja adicional de la presente invención se refiere a la administración invasiva, en particular a la administración subcutánea. El volumen de una composición farmacéutica o de diagnóstico para la administración subcutánea es inherentemente limitado. Si la formulación convencional no permite obtener una solución para la inyección, en donde el volumen limitado para la inyección subcutánea comprende la dosis requerida, el tratamiento es engorroso (intervalos cortos entre administraciones) o imposible. Al apreciar que los usos de la invención permiten la preparación de composiciones con concentraciones elevadas del agente activo, estos problemas en la técnica anterior pueden superarse.

Compuestos cíclicos, tales como poliésteres, poliortoésteres cíclicos, poliamidas cíclicas, depsipéptidos cíclicos y poliéteres cíclicos según la invención, tienen la ventaja adicional de que su interacción (formación de complejos) con el agente activo es transitoria. El término "transitorio", como se usa en el presente documento, se refiere a la reversibilidad en condiciones fisiológicas. Al pasar la membrana celular, la mucosa y/o la piel, los compuestos cíclicos se desprenden del agente activo, por ejemplo, como consecuencia de la presencia de ligandos que compiten, como los iones de amonio o las amidas primarias o secundarias, o se degradan.

Las condiciones fisiológicas de acuerdo con la presente invención pueden variar significativamente, por ejemplo, al comparar el interior de una célula con el espacio extracelular. Las condiciones intracelulares ejemplares incluyen Na^+ 14 mM, K^+ 140 mM, Ca^{2+} 10^{-7} mM, Mg^{2+} 20 mM, Cl^- 4 mM, HCO_3^- 10 mM, HPO_4^{2-} y H_2PO_4^- 11 mM, SO_4^{2-} 1 mM, fosfocreatina 45 mM, carnosina 14 mM, aminoácidos 8 mM, creatina 9 mM, lactato 1,5 mM, ATP 5 mM, monofosfato de hexosa 3,7 mM, proteína 4 mM y urea 4 mM. Las condiciones intersticiales ejemplares incluyen Na^+ 140 mM, K^+ 4 mM, Ca^{2+} 1,2 mM, Mg^{2+} 0,7 mM, Cl^- 108 mM, HCO_3^- 28,3 mM, HPO_4^{2-} y H_2PO_4^- 2 mM, SO_4^{2-} 0,5 mM, aminoácidos 2 mM, creatina 0,2 mM, lactato 1,2 mM, glucosa 5,6 mM, proteína 0,2 mM y urea 4 mM.

Los términos "hidrófobo" e "hidrofobicidad" son bien conocidos en la técnica y designan una miscibilidad baja o nula con agua y medios acuosos. Los términos "lipofílico" y "lipofilia" se usan con un significado equivalente en este documento. Un parámetro comúnmente utilizado para cuantificar la hidrofobicidad es el valor logP.

El flujo de masa de una molécula en la interfaz de dos disolventes inmiscibles o sustancialmente inmiscibles se rige

- por su lipofilia. Cuanto más lipófila es una molécula, más soluble es en la fase orgánica lipófila. El coeficiente de partición de una molécula que se observa entre el agua y el n-octanol se ha adoptado como una medida estándar de la lipofilia. El coeficiente de partición P de una especie A se define como la relación $P = [A]_{n\text{-octanol}}/[A]_{\text{agua}}$. Una cifra comúnmente dada es el valor logP, que es el logaritmo del coeficiente de partición. En el caso de que una molécula sea ionizable, una pluralidad de microespecies distintas (formas ionizadas y no ionizadas de la molécula) estará presente en principio en ambas fases. La cantidad que describe la lipofilia global de una especie ionizable es el coeficiente de distribución D, definido como la relación $D = [\text{suma de las concentraciones de todas las microespecies}]_{n\text{-octanol}}/[\text{suma de las concentraciones de todas las microespecies}]_{\text{agua}}$. Análogo a logP, frecuentemente se da el logaritmo del coeficiente de distribución, logD.
- Si el carácter lipófilo de un sustituyente en una primera molécula se debe evaluar y/o determinar cuantitativamente, se puede evaluar una segunda molécula correspondiente a ese sustituyente, en donde dicha segunda molécula se obtiene, por ejemplo, rompiendo el enlace que conecta dicho sustituyente del resto de la primera molécula y conectando la(s) valencia(s) libre(s) obtenida(s) con el(los) hidrógeno(s).
- Alternativamente, se puede determinar la contribución del sustituyente al logP de una molécula. La contribución π_X de un sustituyente X al logP de una molécula R-X se define como $\pi_X = \log P_{R-X} - \log P_{R-H}$, en donde R-H es el compuesto original no sustituido. Los valores de P y D mayores que uno, así como los valores logP, logD y π_X mayores que cero indican el carácter lipofílico/hidrofóbico, mientras que los valores de P y D menores que uno, así como los valores logP, logD y π_X más pequeños que cero indican el carácter hidrófilo de las respectivas moléculas o sustituyentes.
- Los parámetros descritos anteriormente que caracterizan la lipofilia del grupo lipófilo de acuerdo con la invención se pueden determinar por medios experimentales y/o predichos por métodos computacionales conocidos en la técnica (ver por ejemplo Sangster, "Octanol-water Partition Coefficients: fundamentals and physical chemistry", John Wiley & Sons, Chichester. (1997)).
- En la práctica, los valores de logP, logD y π_X variarán en cierta medida de acuerdo con las condiciones específicas bajo las cuales se miden.
- Se ha demostrado que para que los fármacos o agentes activos tengan una probabilidad razonable de estar bien absorbidos, su valor de logP no debe ser superior a 5. La densidad de probabilidad de los valores logP de los medicamentos en el mercado (ver, por ejemplo, <http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/cLogP.html>) muestra un máximo en un valor logP de aproximadamente 3.
- En una implementación preferida de los usos y métodos (los métodos se describen más adelante), dicho compuesto, tal como dicho poliéster cíclico, polioéster, poliamida, depsipéptido, poliéter o polioxima, es biodegradable. Se prefiere además que dicho compuesto sea biocompatible. El término "biodegradable" se refiere a sustancias que son degradables en organismos vivos. El término "biocompatible" denota sustancias que no dan lugar a reacciones adversas del cuerpo humano o animal, preferiblemente ni en su forma intacta ni cuando se degradan (para obtener más detalles sobre el término "biocompatible", consulte este documento más arriba). Como se discutió en este documento anteriormente, varios poliésteres lineales que incluyen ácido poli(láctico), poli(glicólico) y poli(láctico-co-glicólico) (PLGA) han establecido características biodegradables y biocompatibles. Se espera que sus correspondientes formas cíclicas exhiban características biodegradables y biocompatibles muy similares. La biodegradabilidad se puede expresar en términos cuantitativos, por ejemplo, en términos de la vida media de un compuesto cíclico de la invención en plasma. Los medios y métodos para determinar la vida media en plasma son conocidos en la técnica. Se proporciona un ensayo ejemplar en el Ejemplo 7 adjunto a la presente. En una realización preferida, la vida media de un compuesto cíclico de la invención en plasma es más corta que 4 horas, más preferiblemente más corta que 3 horas, 2 horas, 1 hora, 30 minutos, 20 minutos, 10 minutos o 5 minutos. El término "biodegradable" se refiere a la degradación de dicho compuesto, en el que se entiende que la degradación consiste o incluye una escisión o hidrólisis de al menos uno de dichos grupos funcionales X, Y de dicho compuesto cíclico.
- Se sabe que las estructuras de polietilenglicol cíclico (éteres de corona) se unen a los cationes. El compuesto más utilizado, 18-corona-6, muestra una toxicidad moderada o baja (en ratones, el LD₅₀ reportado es de 0,71 g/Kg, ver Toxicology and Applied Pharmacology, 1978, 44, 263-268).
- Los polietilenglicoles cíclicos (PEG) con una unión biodegradable permiten la complejación de cationes, así como de aminas primarias y secundarias y grupos guanidinio. Se espera que los polietilenglicoles cíclicos con una unión biodegradable presenten una toxicidad in vivo mínima o ninguna, debido a la degradación fisiológica en condiciones fisiológicas de la forma cíclica en la isoforma lineal. Otros ejemplos incluyen los éteres de corona oxo, que son conocidos en la literatura (Bull. Chem. Soc. Jpn., 1982, 55, 2181-2185) o un PEG cíclico a base de azúcar en el que el azúcar proporciona la unidad biodegradable (para un Ejemplo, consulte la Figura 2 adjunta). Otros ejemplos de una unión biodegradable incluyen acetales de PEG con una cetona o un aldehído, tal como acetaldehído o formaldehído.
- En una implementación alternativa, se contempla el uso de poli(acrilamidas y poli(acrilatos), por ejemplo, poli-N-

Isopropilacrilamida y metacrilatos de butilo. Estos polímeros tienen poca o ninguna biodegradabilidad.

La formación de complejos de dicho compuesto con dicho grupo amino primario y/o secundario protonado y/o grupo guanidinio protonado puede ser selectiva. La selectividad puede ser evaluada por el experto en la materia de una manera directa. Con este fin, los ensayos descritos en el presente documento y utilizados para determinar la capacidad de formar un complejo se realizan repetidamente (o en paralelo), en donde una implementación del ensayo se dirige a determinar la formación del complejo de dicho compuesto con dicho grupo amino protonado primario y/o secundario y/o grupo guanidinio protonado y al menos una implementación adicional del ensayo está dirigida a determinar la formación del complejo de dicho compuesto con una especie competidora. Las especies que compiten incluyen iones metálicos tales como K^+ y Na^+ . La selectividad significa que la mayoría de dichos compuestos forman un complejo con dicho grupo amino protonado primario y/o secundario y/o grupo guanidinio protonado ("complejo A"; en donde el "complejo A" designa la cantidad o concentración del complejo formado entre dicho cíclico compuesto de un lado y dicho grupo amino protonado primario y/o secundario y/o grupo guanidinio protonado en el otro lado), mientras que el resto (o una fracción del resto) forma un complejo con una o más especies en competencia ("complejo B"; en donde el "complejo B" designa la suma de las cantidades o concentraciones de los complejos con las especies competidoras). En otras palabras, la relación complejo A/complejo B es mayor que 1. Preferiblemente, dicha relación es 1,2; 1,5; 2; 3; 4; 5; 10; 100, 1000 o más.

En una implementación preferida adicional de los usos y métodos de la invención, se añade un contraión a la composición. Los contraiones preferidos para un agente farmacéuticamente activo o de diagnóstico que comprende uno o más grupos amino primarios y/o secundarios protonados y/o uno o más grupos guanidinio protonados, en particular para péptidos, polipéptidos y proteínas, incluyen trifluoroacetato (TFA) y sales de ácidos alcanoicos, preferiblemente ácidos alcanoicos que tienen entre 2 y 30, más preferidos entre 2 y 20, y aún más preferidos entre 2 y 10 átomos de carbono. En otras implementaciones preferidas, dicho contraión puede comprender un grupo aromático. Estos contraiones pueden usarse para reemplazar otros contraiones que forman una sal con dicho grupo amino protonado primario y/o secundario y/o grupo guanidinio protonado. Las sales de los ácidos alcanoicos son más lipófilas que los contraiones generalmente presentes, como el fosfato. Además, el TFA exhibe un valor de pKa más bajo, la consecuencia es un enlace salino más fuerte entre el grupo amino protonado primario o secundario o el grupo guanidinio protonado por un lado y el TFA por el otro. Los carboxilatos de arilo son ejemplos adicionales de contraiones adecuados. Otra clase preferida de contraiones, en particular para péptidos, polipéptidos y proteínas, son los ácidos de alquilo o arilsulfónicos. Los ácidos alquil sulfónicos preferidos tienen una cadena de alquilo con entre 2 y 30, más preferiblemente entre 8 y 10 átomos de carbono. Los ácidos arilsulfónicos con uno o más sustituyentes alquilo en el anillo aromático, teniendo cada sustituyente alquilo preferiblemente entre 2 y 30, más preferiblemente entre 8 y 10 átomos de carbono, son ejemplos adicionales de contraiones adecuados. Otra clase de contraiones preferidos, en particular para péptidos, polipéptidos y proteínas, son los fosfolípidos con al menos un protón ácido en el fosfato, tal como un fosfatidil glicerol o fosfatidil azúcar con un protón ácido, o un ácido fosfatídico con dos protones ácidos. Los ácidos alcanoicos comprendidos en dichos restos fosfolípidos o fosfatidilo, respectivamente, tienen preferiblemente entre 4 y 30 cada uno, más preferiblemente entre 6 y 20, y aún más preferido entre 8 y 18 átomos de carbono. Los fosfolípidos que comprenden dos ácidos alcanoicos pueden ser simétricos o asimétricos. En este último caso, una molécula de fosfolípido comprende dos ácidos grasos diferentes. En otra realización preferida, los fosfolípidos son de origen natural; como, por ejemplo, el fosfatidilinositol.

Por otro lado, los contraiones preferidos para los polímeros ácidos (por ejemplo, la heparina) u otros agentes activos ácidos farmacéuticos o de diagnóstico son los fosfolípidos que llevan una carga positiva. Preferiblemente, tienen un grupo amino primario libre similar, pero sin limitación, fosfatidil serina y fosfatidil etanolamina.

Un aumento de la lipofilicidad del contraión aumenta la estabilidad del complejo entre un compuesto cíclico tal como un poliéster cíclico, poliorioéster, poliamida o depsipéptido con dicho grupo amino protonado primario y/o secundario y/o grupo guanidinio protonado.

En una implementación preferida adicional de los usos y métodos de la invención, el anillo comprendido en dicho compuesto consta de entre 9 y 90 átomos, en el que dicho anillo comprende todas las apariciones de X e Y. Cuando se usa para designar una característica del compuesto de la invención como un todo, el término "anillo" se refiere a un anillo que incluye todos los grupos funcionales X e Y en oposición al ciclo que puede estar presente dentro de uno o más de los monómeros. Cuando se debe determinar el número de átomos en dicho anillo, no se tienen en cuenta los sustituyentes o los átomos exocíclicos. Por ejemplo, tanto el ácido poli-glicólico cíclico como el ácido poli-láctico cíclico comprenden un anillo de la siguiente estructura; $(-O-C-C(=O)-)_n$; n es un número entero, el átomo C central está opcionalmente sustituido y el oxígeno del grupo carbonilo no forma parte del anillo como se definió anteriormente. Siguiendo con estos ejemplos, un anillo de 9 miembros de un ácido alfa hidroxilo especifica un poliéster cíclico trimérico, y un anillo de 48 miembros especifica un poliéster cíclico de 16 átomos.

Preferiblemente, el anillo comprendido en dicho poliéster cíclico, poliorioéster, poliamida o depsipéptido consta de 18 a 48 átomos, más preferido de 18 a 36 y aún más preferido de 18 a 24 átomos.

Además, se prefiere que los monómeros de dicho poliéster o poliorioéster cíclico o los monómeros de hidroxiaácidos, si están presentes, de dicho compuesto cíclico que pertenece a más de uno de (i) a (vii) incluyan o sean exclusivamente alfa-hidroxiaácidos.

Análogamente, se prefiere que los monómeros de dicha poliamida cíclica o los monómeros de aminoácidos, si están presentes, de dicho compuesto cíclico que pertenece a más de uno de (i) a (vii) incluyan o sean exclusivamente alfa-aminoácidos.

5 Más preferido, dicho compuesto cíclico que pertenece a más de uno de (i) a (vii) es un depsipéptido y los alfa-hidroxiácidos y alfa-aminoácidos se alternan en dicho depsipéptido.

Los alfa-hidroxiácidos preferidos son el ácido glicólico y el ácido láctico.

Un alfa-aminoácido preferido es la glicina.

Una poliamida cíclica preferida es la esaglicina.

10 En una implementación preferida adicional de los usos y métodos de la invención, uno o más de dichos alfa-hidroxiácidos es el ácido glicólico y/o uno o más de dichos alfa-aminoácidos es la glicina, el átomo de carbono alfa de uno o más de dichos ácidos glicólicos y/o glicinas están sustituidos con un grupo alquilo lineal o ramificado con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de carbono o con un grupo arilo sustituido o no sustituido. Los sustituyentes alquilo adecuados incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, n-pentilo, i-pentilo, 2-metil butilo, n-hexilo, i-hexilo, 2-metil pentilo, 3-metil pentilo y 2-etil butilo. En una realización preferida más, dicho grupo alquilo
15 lineal o ramificado puede llevar un grupo hidroxilo terminal. Este grupo hidroxilo (que es un segundo grupo hidroxilo en el caso de un ácido alfa-hidroxi) permite una derivación adicional, por ejemplo, por esterificación con ácidos alcanóicos o similares. Un grupo arilo preferido es el fenilo. Lo mismo se aplica mutatis mutandis a los aminoácidos alfa. Un alfa aminoxiácido preferido es la aminoxi glicina, que opcionalmente puede estar sustituida como se describe anteriormente.

20 Preferiblemente, los monómeros con un grupo alquilo con N átomos de carbono o un grupo arilo y los monómeros con un grupo alquilo con N + K átomos de carbono se alternan en dicho compuesto, en donde N se selecciona entre 0 y 1 y K se selecciona entre 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10. El término "alternativo" implica un número par de monómeros. Compuestos preferidos tales como poliésteres cíclicos, polioctoésteres, poliamidas o depsipéptidos son 4-mers, 6-mers, 8-mers, 10-mers, 12-mers, 14-mers y 16-mers.

25 Preferiblemente, dicho poliéster o polioctoéster cíclico es el éster u ortoéster cíclico poliláctico, poliglicólico o poli(láctico, glicólico).

Más preferido, los monómeros de ácido láctico y los monómeros de ácido glicólico se alternan en dicho poliéster cíclico o polioctoéster cíclico.

30 En una implementación preferida de los usos y métodos de la invención, dicho poliéster o polioctoéster cíclico es nonactina (véase la Figura 2) o un tetra-, penta-, hexa-, hepta-, octa-, nona- o decá-mero cíclico de ácido láctico, de ácido glicólico, o de ácido láctico y glicólico. Con respecto a los tetra-, hexa- y octá-meros de ácido láctico y glicólico, se prefiere que se alternen los monómeros de ácido láctico y monómeros de ácido glicólico. El término "alternativo", como se usa en el presente documento, se refiere a las secuencias de monómeros x, y como xyxyxy. Sin embargo, también se prevén otras secuencias tales como xxyxyxy o secuencias irregulares.

35 Un poliéster cíclico o polioctoéster cíclico preferido adicional es un tetra-, hexa-, octa- o decá-mero cíclico de un alfa-hidroxiácido quiral tal como el ácido láctico, en el que se alternan los monómeros de forma R y forma S. Como se indicó anteriormente, los polioctoésteres cíclicos son tautómeros de valencia de los poliésteres cíclicos.

También se contemplan secuencias alternas de formas R y S de otros ácidos quirales. Los ejemplos incluyen ácido mandélico, así como aminoácidos de origen natural quiral, en los que la forma L que se produce naturalmente se
40 alternaría con la forma D.

En una realización preferida de los usos y métodos de la invención, dicho agente activo es un (a) péptido, polipéptido, proteína o anticuerpo; (b) una sal que comprende una amina primaria o secundaria; o (c) una sal que comprende un compuesto que comprende un grupo guanidinio. Los términos "péptido", "polipéptido" y "proteína" incluyen compuestos que comprenden uno o más aminoácidos no naturales tales como beta-alanina, ácido alfa-amino
45 butírico, ácido gamma-amino butírico, ácido alfa-amino isobutírico, norvalina, norleucina, épsilon-lisina, ornitina, homoserina e hidroxiprolina. Además, los grupos reactivos, incluidos los extremos N y C, pueden estar bloqueados por grupos de protección. También se incluyen deliberadamente derivatizaciones adicionales de péptidos, polipéptidos y proteínas conocidas en la técnica, incluidas las modificaciones postraduccionales que se producen naturalmente.

50 Ejemplos de agentes farmacéuticamente activos que son sales que comprenden una amina primaria o secundaria son lisinato de ibuprofeno, es decir, la sal de lisina de ibuprofeno y penicilina procaína. En el caso del lisinato de ibuprofeno, el ibuprofeno es el componente de dicha sal que proporciona un carboxilato y la lisina es el componente que proporciona un grupo amino primario. De manera similar, en el caso de la penicilina procaína, la penicilina es el componente de dicha sal que proporciona un carboxilato y la procaína es el componente que proporciona un grupo
55 amino primario y secundario. Si bien estos son solo ejemplos específicos, se prevé que cualquier fármaco que (i)

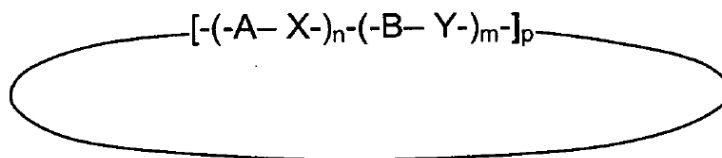
- comprenda un grupo funcional ácido carboxílico y (ii) sea una sal con un compuesto que comprenda una amina primaria o secundaria o un grupo guanidinio puede formularse como un complejo con un compuesto de la invención. Dichos medicamentos incluyen medicamentos antiinflamatorios que cumplen estos dos requisitos, incluido el lisinato de ibuprofeno, así como antibióticos como la penicilina procaína o los aminoglucósidos. La figura 4(B) ilustra este principio.
- 5 Preferiblemente, dicho agente activo, que es un péptido, polipéptido o proteína, comprende uno o más aminoácidos seleccionados de Lys, Arg, His y Trp. Lys y Arg son los más preferidos.
- En una implementación preferida de los usos y métodos de la invención, dicho agente activo, que es un péptido, polipéptido o proteína, comprende uno o más aminoácidos seleccionados de Asp y Glu.
- 10 Preferiblemente, dicha composición farmacéutica o de diagnóstico es ácida. Esta realización está dirigida a agentes activos que, además de los grupos amino primarios protonados y/o protonados secundarios y/o los grupos guanidinio protonados, comprenden grupos que están cargados negativamente a pH neutro, como los carboxilatos de Asp y Glu en péptidos, polipéptidos y proteínas. En tal caso, el objetivo de formar un complejo con los compuestos de la invención, que es el aumento de la hidrofobicidad y la protección de las cargas, podría no alcanzarse con respecto a dichos grupos que están cargados negativamente a pH neutro, tales como los carboxilatos de Asp y Glu. Una opción es eliminar las cargas para acidificar la composición a un pH, en el que una fracción significativa de dichos grupos que se cargan negativamente a pH neutro se protonan y, en consecuencia, se descargan.
- 15 Más preferido, dicha composición farmacéutica o de diagnóstico tiene un valor de pH entre 2 y 6. Aún más preferido, el valor de pH está entre aproximadamente 4 y aproximadamente 5. Como alternativa a que dicha composición farmacéutica o de diagnóstico sea ácida o adicional, uno o más de los residuos de Asp o Glu están esterificados con un alcohol amino y/o alcohol guanidinio, en donde el grupo amino de dicho alcohol amino es un grupo amino primario o secundario. En la Figura 3 se muestra una ilustración de la esterificación de los residuos Asp y/o Glu. Preferiblemente, la mayoría (es decir, más del 50%), más preferiblemente el 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% o todos los residuos de Asp o Glu están esterificados. La esterificación conduce a la formación de un profármaco. Un "profármaco" es un compuesto que generalmente no es biológicamente y/o farmacológicamente activo. Sin embargo, cuando se activa, típicamente in vivo por escisión enzimática o hidrolítica para convertir el profármaco en un compuesto biológico y/o farmacológico, la administración del profármaco tendrá el efecto médico deseado. Los profármacos se forman típicamente por modificación química, tal como por la esterificación descrita anteriormente de compuestos biológicos y/o farmacológicos. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en Design of Prodrugs, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.
- 20 Preferiblemente, dicho alcohol amino es un omega-amino-alquil-ol.
- 25 Preferiblemente, dicho alcohol amino es 4-amino-1-butanol o 6-amino-1-hexanol. La forma esterificada de Asp y/o Glu se denomina en este documento "pseudo-lisina", ya que se genera una estructura que es similar a Lys en que una cadena de alquilo lineal está unida con uno de sus extremos al carboxilato (a través de un enlace éster), en donde la cadena de alquilo lleva un grupo amino primario en el otro extremo. Alternativamente o además, se pueden usar alcoholes de omega-guanidinio, generando así "pseudo-argininas".
- 30 En una implementación preferida, (i) se usa un exceso de dicho compuesto; y/o (ii) se usa un segundo compuesto de acuerdo con la invención, en el que dicho segundo compuesto forma preferiblemente un complejo con un catión, siendo dicho catión un contraión del carboxilato de dicho Asp y/o Glu. El término "catión" incluye cationes inorgánicos. Los cationes inorgánicos incluyen iones metálicos como Na⁺ y K⁺. Alternativo o además a las opciones de acidificar la composición, esterificando dicho Asp y/o Glu, esta realización proporciona dos opciones más. Cualquiera de estas cuatro opciones se puede usar sola o en combinación.
- 35 El término "exceso" se refiere a cantidades de dicho compuesto que exceden una cantidad equimolar de dichos grupos amino primarios y/o secundarios y/o grupos de guanidinio a complejar. Dicho exceso se puede usar para asegurar la complejación de una fracción sustancial o la totalidad de dichos grupos amino primarios y/o secundarios y/o grupos guanidinio a complejar. Si bien las cantidades equimolares pueden ser suficientes para este fin, se prefiere usar un exceso tal como un exceso molar de tres a diez veces o, más preferiblemente, un exceso molar de tres a cinco veces.
- 40 Cualquier cantidad en exceso que no esté involucrada en complejos con grupos amino primarios y/o secundarios y/o grupos guanidinio estará disponible para la complejación de cationes que sirven como contraiones de los carboxilatos presentes cargados negativamente en dichos residuos Asp y/o Glu. Para asegurar la complejación de estos contraiones también (además de la complejación de una fracción sustancial o de todos los grupos amino primarios y/o secundarios y/o grupos de guanidinio), una cantidad preferida de compuesto cíclico, tal como poliéster cíclico, politoéster, poliamida, depsipéptido, poliéter y/o polioxima es un exceso molar de cinco a siete veces de la cantidad de carboxilatos. Como consecuencia, se prefiere usar una cantidad de dicho compuesto que sea una suma de un exceso molar de tres a cinco veces de la cantidad de grupos amino primarios y/o secundarios y/o grupos de
- 45
- 50
- 55

guanidinio y un exceso molar de cinco a siete veces de la cantidad de carboxilatos. Dicha complejación de cationes por los compuestos cíclicos de la invención diseñados para complejar grupos amino primarios y/o secundarios y/o grupos guanidinio funcionará mejor cuanto menos específica sea la complejación de dichos grupos amino primarios y/o secundarios y/o grupos guanidinio. En el caso de que se usen compuestos cíclicos de la invención que complejan dichos grupos amino primarios y/o secundarios y/o grupos guanidinio con un alto grado de especificidad, se prefiere usar un segundo compuesto cíclico de la invención tal como un poliéster cíclico, un poliortoéster, poliamida y/o depsipéptido, en donde dicho segundo compuesto cíclico forma preferiblemente un complejo con dicho catión, siendo dicho catión, por ejemplo, un ion metálico. En esos casos, dichos compuestos que complejan dichos grupos amino primarios y/o secundarios y/o grupos guanidinio se denominan "primeros compuestos". En una implementación preferida más, el primer compuesto cíclico y/o el segundo compuesto cíclico son capaces de formar un complejo con un ion amonio (NH₄⁺).

La expresión "ion metálico", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier ion metálico. Preferiblemente se relaciona con iones de aquellos metales que están presentes en el cuerpo humano. Los iones metálicos preferidos específicos incluyen Na⁺, K⁺, Ca²⁺ y Mg²⁺.

Preferiblemente, dicho agente activo es una pequeña molécula orgánica. Las composiciones de la invención pueden comprender una pequeña molécula orgánica como único agente activo. Alternativamente, pueden comprender una pluralidad de agentes activos, en donde dichos agentes activos se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en péptidos, polipéptidos, proteínas y pequeñas moléculas orgánicas. Las moléculas orgánicas pequeñas tienen preferiblemente un peso molecular de aproximadamente 500 Da o inferior. Sin embargo, también se contemplan agentes activos que no sean necesariamente péptidos, polipéptidos, proteínas y que tengan un peso molecular entre 500 y 5000 Da.

La presente descripción también proporciona el uso de un compuesto cíclico de fórmula (I):



en donde A, B, independientemente en cada caso, es alcano-i,j-diilo que tiene k átomos de carbono, siendo i e, independientemente, j menor o igual a k, y seleccionándose k de 1 a 10, en donde dicho alcano-i,j-diilo (i) puede comprender uno o más dobles enlaces; (ii) está opcionalmente sustituido; y/o (iii) comprende un ciclo, en el que el número total de ciclos que son azúcares cíclicos en dicho compuesto se selecciona de 0 a 4 y es menor que p·(n+m); X,Y independientemente en cada caso es un grupo funcional biocompatible que comprende al menos un átomo de oxígeno o dos átomos de azufre; n, m, independientemente entre sí, se seleccionan de 0 a 20; p se selecciona de 1 a 10; n + m es igual o mayor que 1; y p·(n + m) se selecciona de 3 a 30; en el que dicho compuesto es capaz de formar un complejo con un ión metálico, para la fabricación de una composición farmacéutica o de diagnóstico que además comprenda un agente activo farmacéuticamente o de diagnóstico, formando dicho agente activo una sal con dicho ión metálico, en donde se mejoran (a) la administración transmembrana y/o transmucosa; (b) la solubilidad en disolventes no acuosos; y/o (c) la estabilidad de dicho agente activo. Los agentes activos farmacéuticos o de diagnóstico preferidos son péptidos, polipéptidos, proteínas, anticuerpos y pequeñas moléculas orgánicas. Los ensayos para la evaluación de la capacidad para formar un complejo son conocidos en la técnica y se describen en el presente documento anteriormente. Estos ensayos se aplican mutatis mutandis a la determinación de compuestos cíclicos que son capaces de formar un complejo con un ion metálico. Los agentes activos que forman un complejo con dicho metal incluyen agentes activos que comprenden una carga negativa tal como un carboxilato cargado negativamente. Un ejemplo se ilustra en la Figura 4(A).

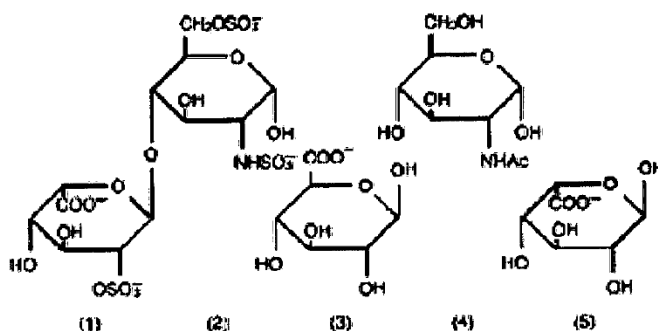
Se entiende que todas las implementaciones preferidas de la realización principal, en la medida en que dichas implementaciones preferidas proporcionan una caracterización estructural más del compuesto de la invención, se aplican mutatis mutandis al uso de acuerdo con la invención descrita anteriormente.

Además de los agentes activos farmacéutica o diagnósticamente, los constituyentes de alimentos funcionales o complementos alimenticios pueden formar complejos con los poliésteres cíclicos, poliortoésteres, poliamidas y depsipéptidos de la invención mencionados anteriormente, siempre que el constituyente de un alimento funcional o el constituyente de un complemento alimenticio forme una sal con uno o más iones metálicos. Dicho constituyente (también denominado agente activo) puede ocupar el lugar de los agentes farmacéuticamente o diagnósticamente activos en los usos y métodos de la invención.

Por consiguiente, la presente descripción también se refiere al uso de un compuesto cíclico de la invención; en el que dicho compuesto cíclico es capaz de formar un complejo con un ion metálico para mejorar (a) la administración transmembrana y/o transmucosa; (b) la solubilidad en disolventes no acuosos; y/o (c) la estabilidad de un agente activo, en donde dicho agente activo forma una sal con uno o más iones metálicos. La expresión "agente activo" comprende agentes o fármacos farmacéuticamente activos, agentes activos de diagnóstico así como constituyentes

de alimentos funcionales y constituyentes de suplementos alimenticios.

La expresión "agente farmacéuticamente activo o de diagnóstico", como se usa en el presente documento, también incluye polisacáridos complejos, tales como la heparina. La heparina es un grupo heterogéneo de mucopolisacáridos aniónicos de cadena lineal, llamados glicosaminoglicanos que tienen propiedades anticoagulantes. Aunque pueden estar presentes otros, los azúcares principales que se encuentran en la heparina son: (1) 2-sulfato del ácido α -L-idurónico, (2) 6-sulfato de 2-desoxi-2-sulfamino- α -D-glucosa, (3) ácido β -D-glucurónico, (4) 2-acetamido-2-desoxi- α -D-glucosa, y (5) ácido α -L-idurónico. Estos azúcares están presentes en cantidades decrecientes, generalmente en el orden (2) > (1) > (4) > (3) > (5), y están unidos por enlaces glicosídicos, formando polímeros de diferentes tamaños. La heparina es fuertemente ácida debido a su contenido de grupos sulfato y ácido carboxílico unidos covalentemente. En la heparina de sodio, los protones ácidos de las unidades de sulfato están parcialmente reemplazados por iones de sodio. A continuación, se muestra un fragmento representativo de heparina sódica:



La heparina sódica y la heparina cálcica se han aprobado como medicamentos. Se espera que los usos de la presente invención permitan un aumento de la absorción, administración y/o estabilidad (semivida) de la heparina sódica y la heparina cálcica. Se espera que lo mismo se aplique a una sal de lisina de heparina.

Preferiblemente, dicho compuesto es biodegradable.

Preferiblemente, dicho compuesto es capaz de formar selectivamente un complejo con dicho ion metálico.

Los compuestos preferidos capaces de formar un complejo con un ion metálico que son poliésteres se seleccionan de entre la nonactina (ver Figura 2) y la tetraactina. Los compuestos preferidos capaces de formar un complejo con un ión metálico que son depsipéptidos se seleccionan de valinomicina y eniatina B.

Preferiblemente, dicha composición farmacéutica o de diagnóstico debe administrarse de manera no invasiva tal como oral, bucal, sublingual, nasal, pulmonar, dérmica, transdérmica, ocular y/o rectal. El término "bucalmente" incluye composiciones que se absorben en la boca. Como se indicó anteriormente, una de las ventajas de la presente invención es que los agentes activos, que hasta ahora solo podían administrarse de manera invasiva, no se pueden obtener en su forma complejada con poliésteres cíclicos, poliortoésteres, poliamidas o depsipéptidos de la invención y se pueden administrar de manera no invasiva. También se prefiere, por las razones expuestas anteriormente, la administración subcutánea.

La presente invención también se refiere a un método para preparar una composición farmacéutica o de diagnóstico con una administración transmembrana y/o transmucosa mejorada y/o una estabilidad mejorada, que comprende la etapa de (a) poner en contacto un agente farmacéutico o diagnósticamente activo que comprende uno o más grupos amino primarios y/o secundarios protonados y/o grupos guanidinio protonados con un compuesto de la invención, en donde dicho compuesto es capaz de formar un complejo con un grupo amino protonado primario o secundario o un grupo guanidinio protonado, siendo la administración transmembrana la capacidad de atravesar las membranas celulares.

Dicho contacto debe efectuarse en condiciones adecuadas para la formación de un complejo entre uno o más grupos amino protonados primarios y/o secundarios y/o grupos guanidinio protonados con dicho compuesto.

Las condiciones adecuadas para la formación de complejos incluyen una solución de dicho agente farmacéuticamente activo o de diagnóstico y de dicho compuesto en un disolvente orgánico. Los disolventes orgánicos preferidos son disolventes polares y/o próticos, tales como el metanol o el etanol. Alternativamente, también se pueden usar disolventes apolares y apróticos como el diclorometano. En una implementación preferida del método de la invención, dicho contacto ocurre en una solución de dicho agente farmacéuticamente activo o de diagnóstico y de dicho compuesto en un disolvente polar y/o prótico. En una implementación preferida más, dicho disolvente polar y/o prótico se elimina posteriormente, por ejemplo, por evaporación. En una implementación más preferida, el complejo obtenido tras la evaporación se recoge en un disolvente apolar y aprótico. Este procedimiento de dos pasos para preparar un complejo disuelto en un disolvente apolar y aprótico puede producir soluciones de dicho agente activo de mayor concentración en comparación con el procedimiento "directo" de combinar el agente

activo, poliéster cíclico, polioctoéster, poliamida y/o depsipéptido y el disolvente apolar y aprótico.

Las realizaciones preferidas de los usos de la invención se traducen mutatis mutandis en realizaciones preferidas de los métodos de la invención.

Preferiblemente, se utiliza un exceso de dicho compuesto.

- 5 En una implementación preferida más del método de la invención, dicho agente activo es un péptido, polipéptido o proteína que comprende uno o más aminoácidos seleccionados de Asp y Glu y el método comprende la(s) etapa(s) adicionales (b) de acidificar dicha composición farmacéutica o diagnóstica; (c) esterificar uno o más de los residuos Asp o Glu con un aminoalcohol, en donde el grupo amino de dicho aminoalcohol es un grupo amino primario; y/o (d) poner en contacto con dicho agente farmacéuticamente activo o de diagnóstico uno o más compuestos adicionales de la invención, en donde dicho(s) compuesto(s) adicional(es) forma(n) uno o varios complejos con un ion metálico, siendo dicho ion metálico un contraión del carboxilato de dicho Asp y/o Glu.

- 10 La presente descripción también se refiere a un método para preparar una composición farmacéutica o diagnóstica con una administración transmembrana y/o transmucosa mejorada y/o una estabilidad mejorada, que comprende la etapa de poner en contacto un agente farmacéutico o diagnósticamente activo, en donde dicho agente activo es una sal con un ion metálico, con un compuesto de la invención, en donde dicho compuesto de la invención es capaz de formar un complejo con dicho ion metálico.

Preferiblemente, se añade un disolvente no acuoso a dicha composición farmacéutica o de diagnóstico.

Además, la presente descripción proporciona compuestos adecuados para practicar los usos y métodos reivindicados.

- 20 Por consiguiente, la presente descripción proporciona un compuesto seleccionado entre (a) un poliéster o politoeroéster tetramérico, hexamérico u octamérico cíclico, en donde los monómeros del ácido glicólico están sustituidos en posición alfa con un grupo alquilo lineal o ramificado con N átomos de carbono y los monómeros del ácido glicólico están sustituidos en la posición alfa con un grupo alquilo lineal o ramificado con N + K átomos de carbono alternos, en donde N se selecciona de 0 y 1 y K se selecciona de 1, 2, 3, 4 ó 5; (b) un hexámero, heptámero u octámero cíclico del ácido glicólico, o del ácido láctico y glicólico; (c) un heptámero cíclico del ácido láctico; y (d) un depsipéptido tetramérico, hexamérico u octamérico cíclico, en el que los alfa-hidroxiácidos tienen entre 2 y 10, preferiblemente entre 2 y 6, más preferiblemente entre 2 y 4 átomos de carbono, y la glicina se alterna en dicho depsipéptido.

- 25 Preferiblemente, el monómero con un grupo alquilo con N átomos de carbono es el ácido glicólico y el monómero con un grupo alquilo con N + K átomos de carbono es el ácido láctico.

Preferiblemente, el ácido alfa-hidroxi es el ácido glicólico o láctico.

La presente descripción también proporciona una composición farmacéutica o de diagnóstico que comprende uno o más compuestos de acuerdo con la invención.

Lista de secuencias

- 35 <110> Botti, Paolo
 <120> Formulaciones que comprenden compuestos cíclicos
 <130> M2605 PCT
 <150> EP 06020286.8
 <151> 2006-09-27
- 40 <160> 3
 <170> PatentIn version 3.3
 <210> 1
 <211> 69
 <212> PRT
- 45 <213> secuencia artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial:: quimioquina modelo llamada M8"
 <400> 1

ES 2 691 736 T3

Met Ser Pro Pro Leu Met Gln Thr Thr Pro Cys Cys Phe Ala Tyr Ile
 1 5 10 15

Ala Arg Pro Leu Pro Arg Ala His Ile Lys Glu Tyr Phe Tyr Thr Ser
 20 25 30

Gly Lys Cys Ser Asn Pro Ala Val Val Phe Val Thr Arg Lys Asn Arg
 35 40 45

Gln Val Cys Ala Asn Pro Glu Lys Lys Trp Val Arg Glu Tyr Ile Asn
 50 55 60

Ser Leu Glu Met Ser
 65

<210> 2
 <211> 9
 <212> PRT
 5 <213> homo sapiens

<400> 2
 Cys Tyr Phe Gln Asn Cys Pro Arg Gly
 1 5

10 <210> 3
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> homo sapiens

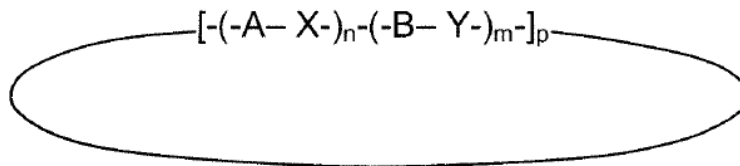
<400> 3
 His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ala Lys Tyr Leu Asp Ser
 1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
 20 25

15

REIVINDICACIONES

1. El uso de un compuesto cíclico de fórmula (I):



5 donde

A, B, independientemente en cada caso, es alcano-i,j-diilo que tiene k átomos de carbono, siendo i e, independientemente, j menor o igual a k, y seleccionándose k de 1 a 10, en donde dicho alcano-i,j-diilo:

(i) puede comprender uno o más dobles enlaces;

(ii) está opcionalmente sustituido; y/o

10 (iii) comprende un ciclo, en el que el número total de ciclos que son azúcares cíclicos en dicho compuesto se selecciona de 0 a 4 y es menor que $p \cdot (n + m)$;

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

n, m, independientemente entre sí, se seleccionan de 0 a 20;

15 p se selecciona de 1 a 10;

n + m es igual o mayor que 1; y

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

en donde dicho compuesto cíclico es un mono-oxo polietilenglicol capaz de formar un complejo con un grupo amino primario protonado y/o secundario protonado y/o un grupo guanidinio protonado,

20 para la fabricación de una composición farmacéutica o de diagnóstico que comprende además un agente farmacéuticamente activo o de diagnóstico, comprendiendo dicho agente activo uno o más grupos amino primarios protonados y/o protonados secundarios y/o (a) grupo(s) guanidinio protonado(s), en donde se mejoran:

(a) la administración transmembrana y/o transmucosa, siendo la administración transmembrana la capacidad de atravesar membranas celulares; y/o

25 (b) la estabilidad de dicho agente activo.

2. El uso de la reivindicación 1, en el que los monómeros de hidroxiacidos, si están presentes, de dicho compuesto cíclico incluyen o son exclusivamente alfa-hidroxiacidos.

3. El uso de la reivindicación 2, en el que el ácido alfa-hidroxi es el ácido glicólico o láctico.

30 4. El uso de la reivindicación 2 ó 3, en el que uno o más de dichos alfa-hidroxiacidos es el ácido glicólico, estando sustituido el átomo de carbono alfa de uno o más de dichos ácidos glicólicos con un grupo alquilo lineal o ramificado con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de carbono o con un grupo arilo sustituido o no sustituido.

5. El uso de la reivindicación 4, en el que los monómeros con un grupo alquilo con N átomos de carbono o un grupo arilo y los monómeros con un grupo alquilo con N + K átomos de carbono se alternan en dicho compuesto, en donde N se selecciona entre 0 y 1 y K es seleccionado de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

35 6. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicho agente activo es un:

(a) péptido, polipéptido, proteína, anticuerpo;

(b) una sal que comprende una amina primaria o secundaria; o

(c) una sal que comprende un compuesto que comprende un grupo guanidinio.

7. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicho péptido, polipéptido o proteína

comprende uno o más aminoácidos seleccionados de Lys, Arg, His y Trp.

8. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicha composición farmacéutica o de diagnóstico debe administrarse de forma no invasiva tal como oral, bucal, sublingual, nasal, pulmonar, dérmica, transdérmica, ocular y/o rectal.

5 9. Un método para preparar una composición farmacéutica o de diagnóstico con una administración transmembrana y/o transmucosa mejorada y/o una estabilidad mejorada, que comprende la etapa de poner en contacto un agente farmacéuticamente activo o de diagnóstico que comprende uno o más grupos amino protonados primarios y/o secundarios y/o (a) grupo(s) guanidinio protonado(s) con un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, siendo la administración transmembrana la capacidad de cruzar las membranas celulares.

10 10. El método de la reivindicación 9, que comprende además añadir un disolvente no acuoso a dicha composición farmacéutica o de diagnóstico.

Figura 1

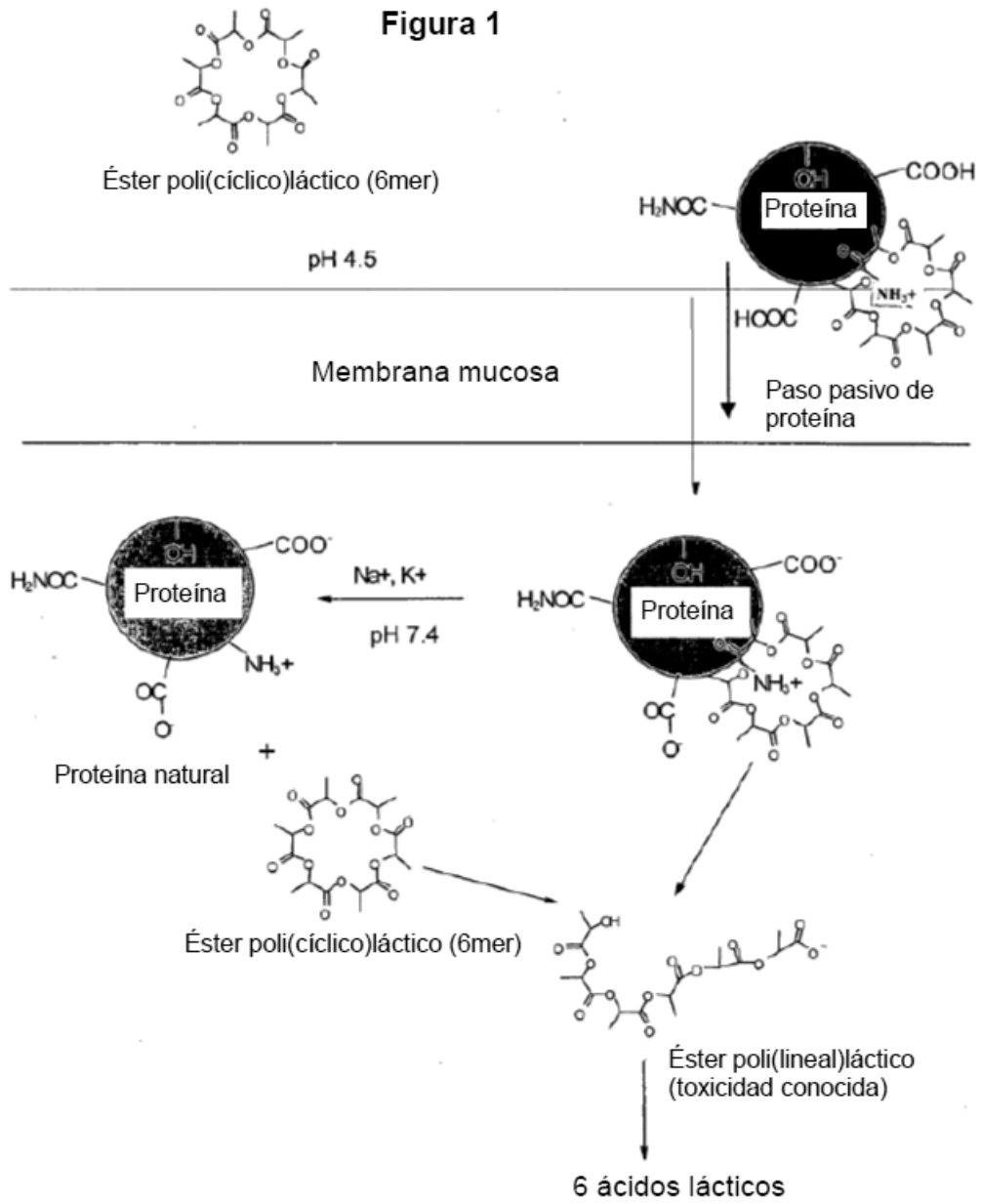
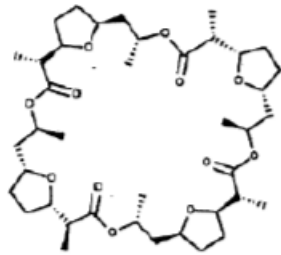
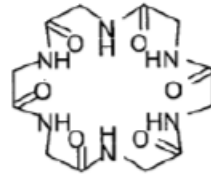


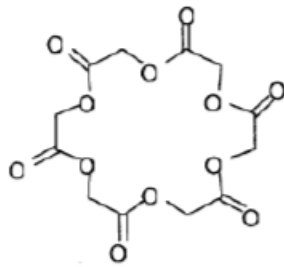
Figura 2



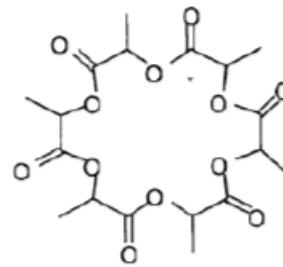
Nonactina



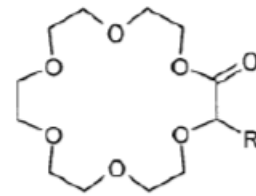
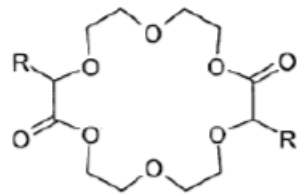
Péptido cíclico de esaglicina



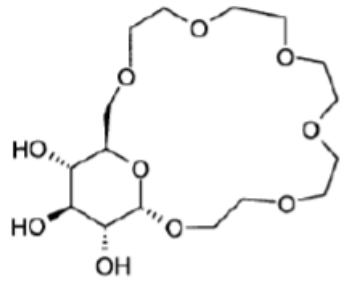
Éster poli(cíclico)glicólico



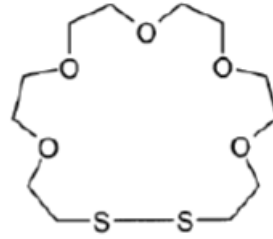
Éster poli(cíclico)láctico



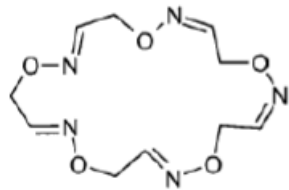
Éteres de corona oxo



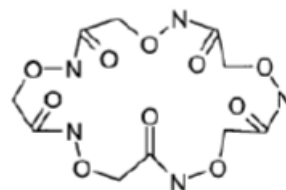
Estructura de corona basada en azúcar



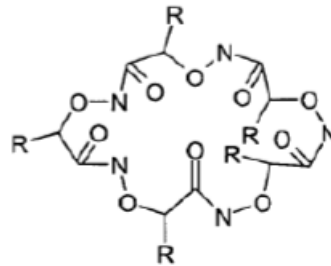
1,8,11,14,17-pentaoxa-4,5-ditia-cyclononadecano (éter de corona S,S-ditio)



Penta aminoxiacetaldehído cíclico



Penta aminoxiglicina cíclico



Penta aminoxiglicina cíclico sustituida

Figura 3

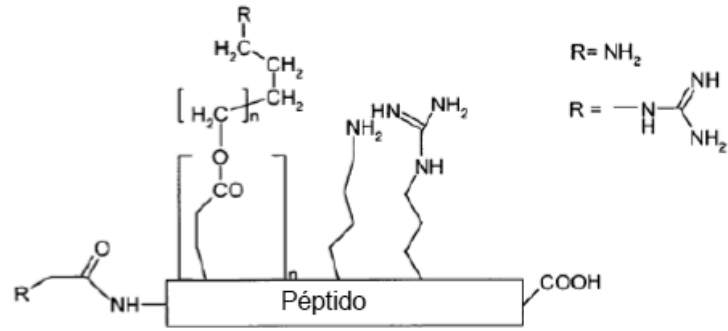


Figura 4

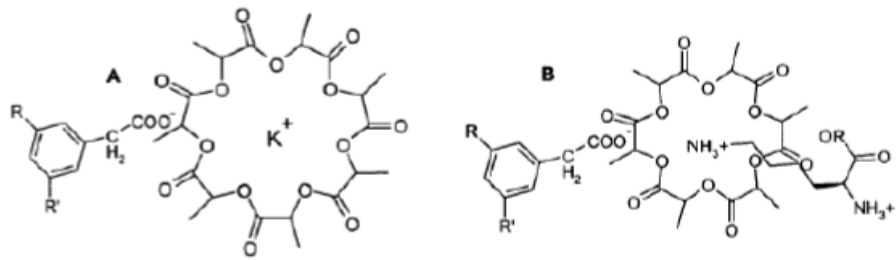


Figura 5

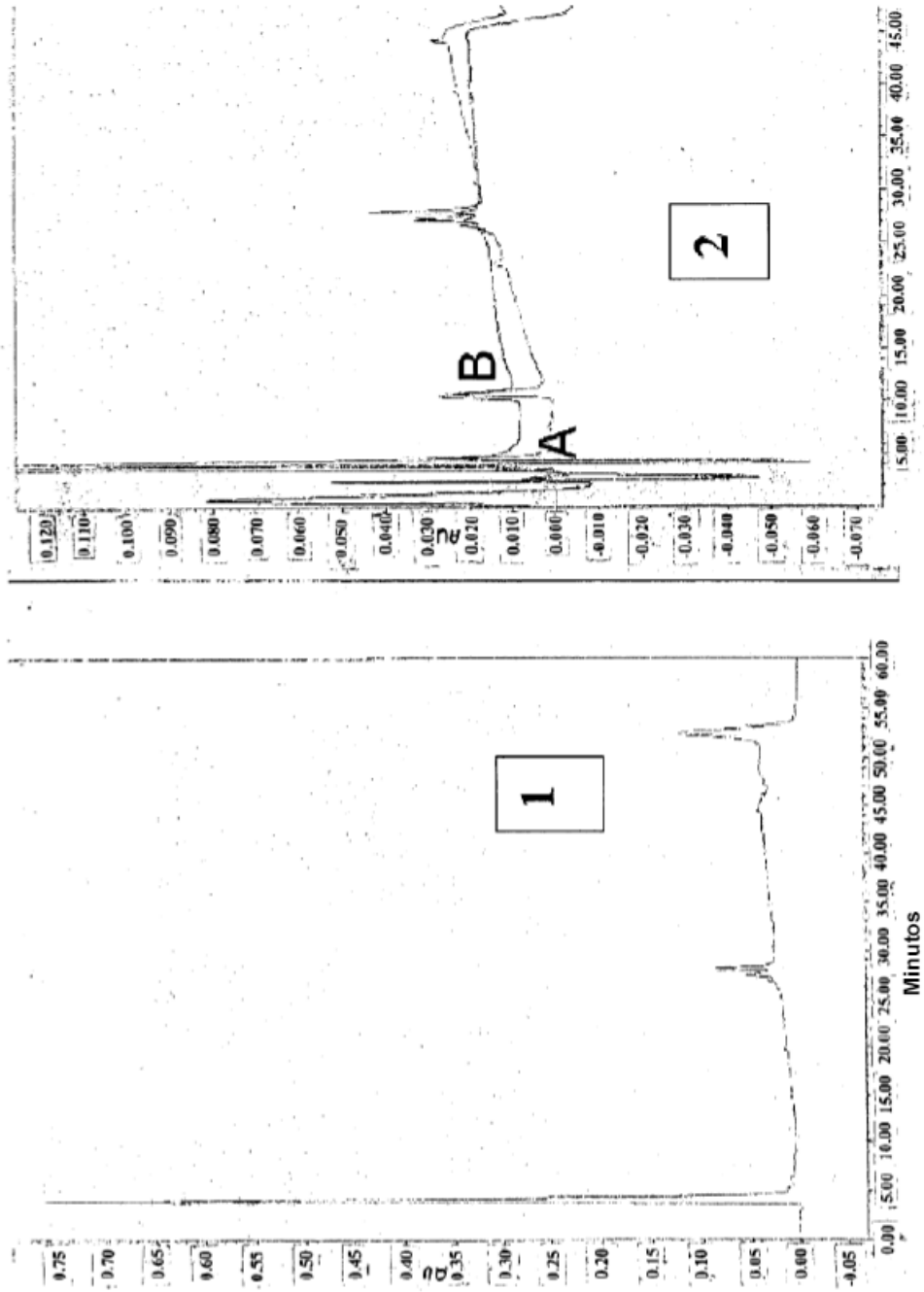


Figura 6

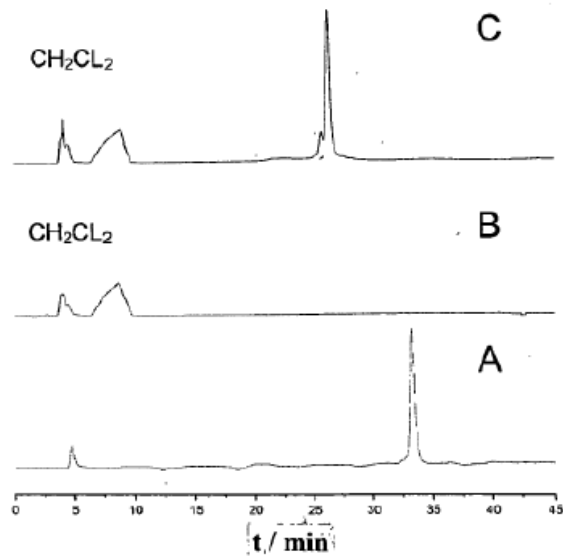
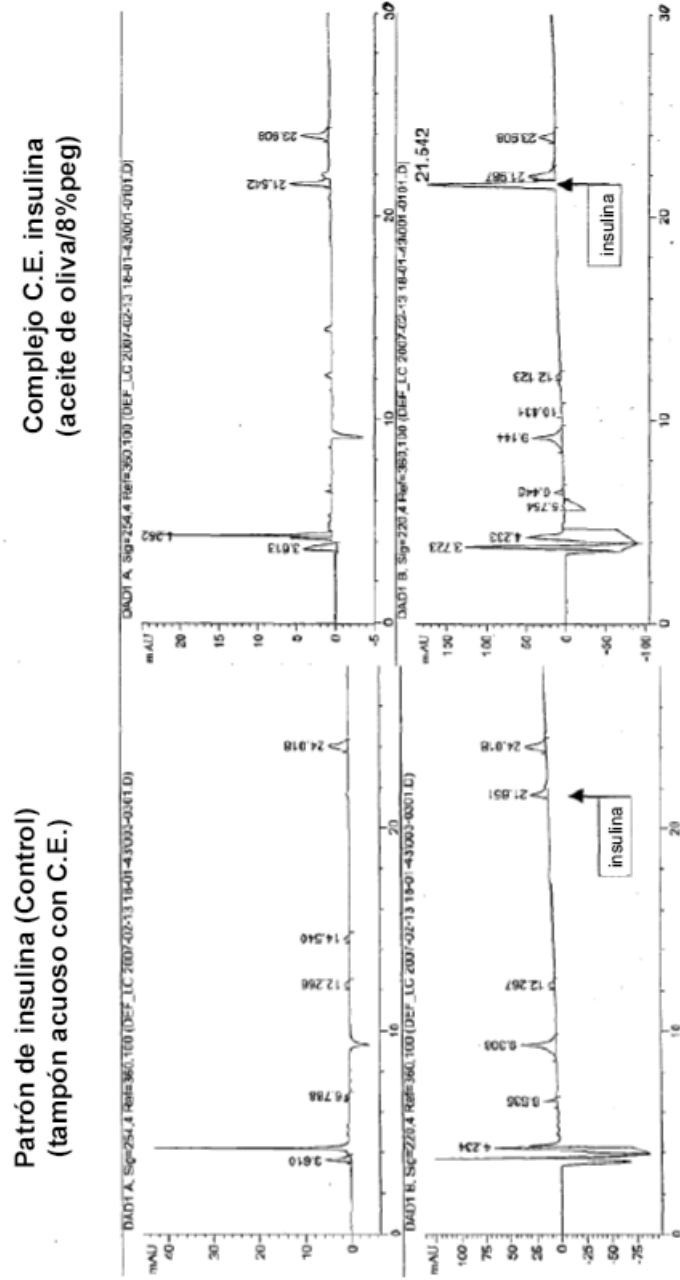


Figura 7



HPLC de muestras en las cámaras receptoras

Figura 8

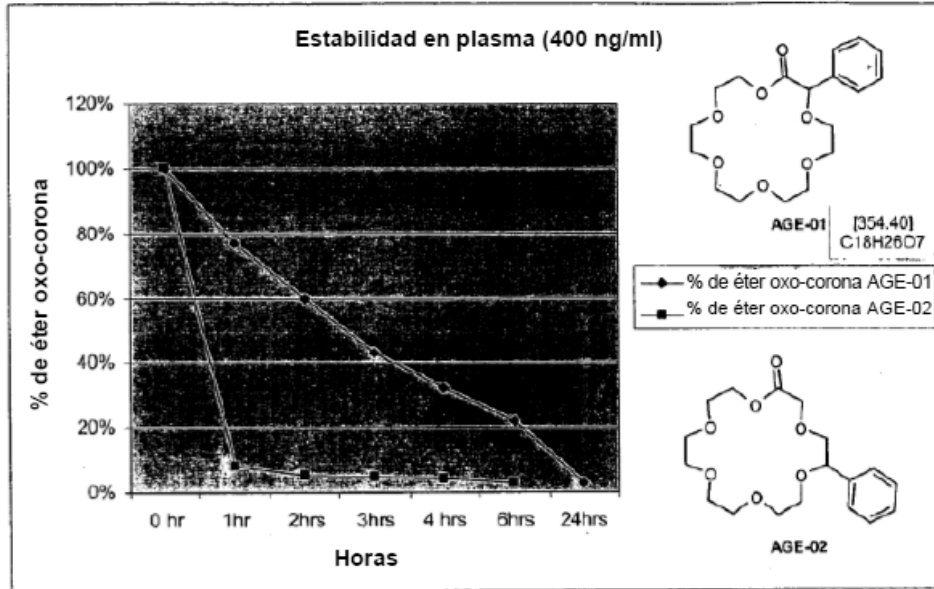


Figura 9

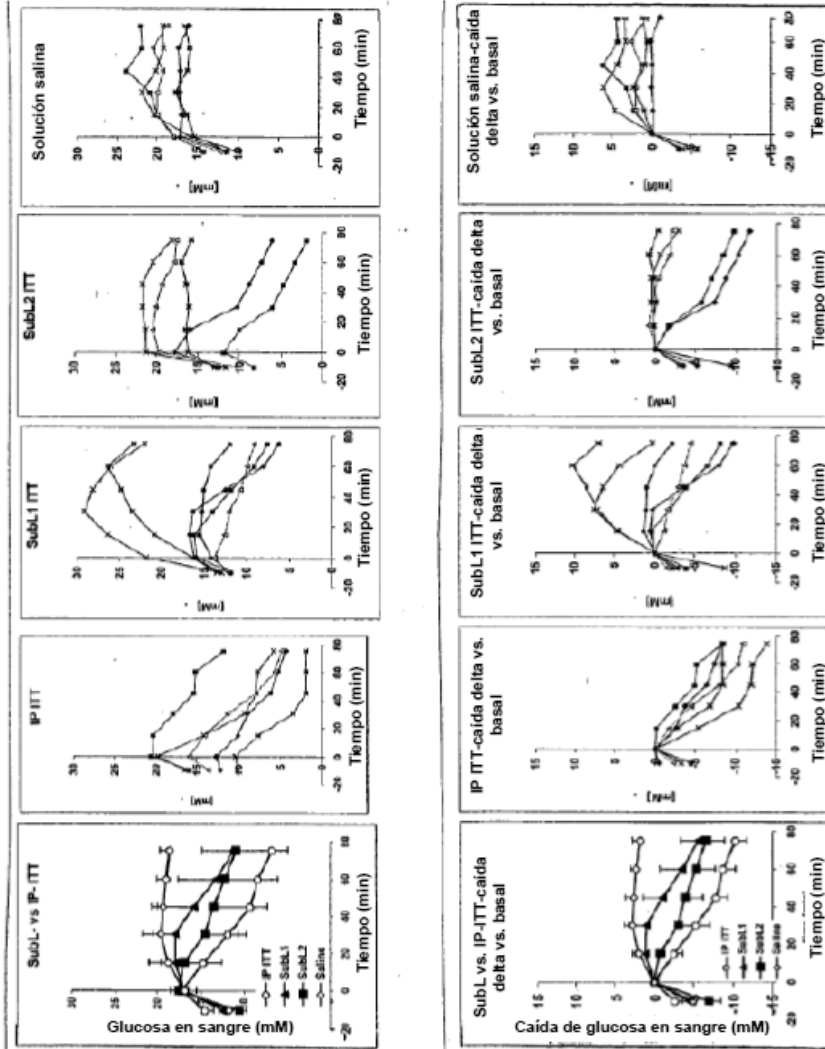


Figura 9 (continuación)

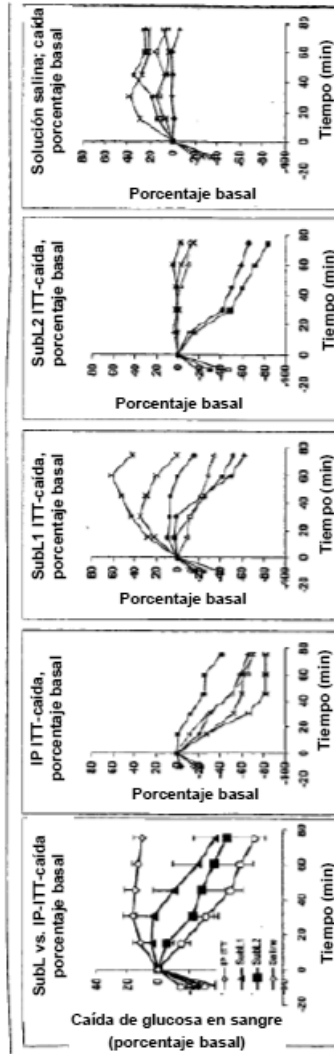
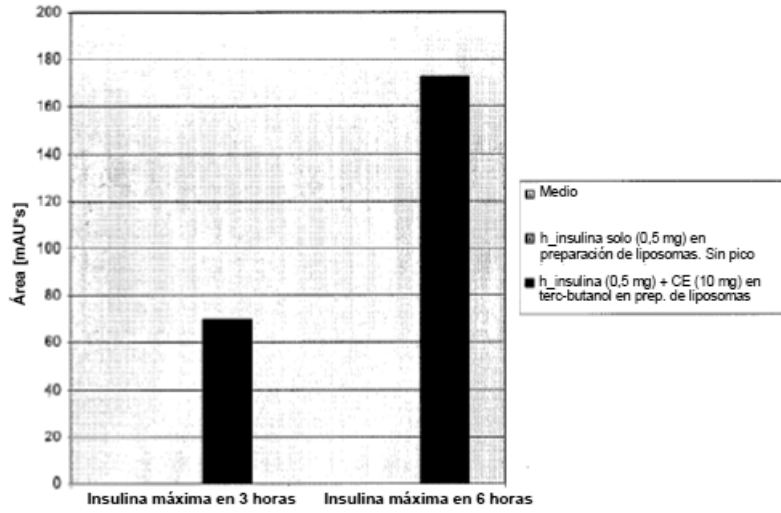


Figura 10

Administración de insulina con células Caco-2



Aparición del máximo de insulina en el experimento de administración con liposomas en células Caco-2

