

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 692 619**

51 Int. Cl.:

A61K 47/61 (2007.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.08.2006** E 11159664 (9)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.09.2018** EP 2548582

54 Título: **Bioconjugados antitumorales de ácido hialurónico o sus derivados obtenidos por conjugación química indirecta**

30 Prioridad:

03.08.2005 IT PD20050242

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

04.12.2018

73 Titular/es:

FIDIA FARMACEUTICI S.P.A. (100.0%)
Via Ponte della Fabbrica 3A
35031 Abano Terme (PD), IT

72 Inventor/es:

RENIER, DAVIDE y
BETTELLA, FABIO

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones:

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

ES 2 692 619 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

Bioconjugados antitumorales de ácido hialurónico o sus derivados obtenidos por conjugación química indirecta

5 El desarrollo de un tumor, su crecimiento y progresión hacia metástasis primaria y secundaria son procesos biológicos altamente complejos que requieren una organización secuencial de eventos celulares (órgano-selectivos) coordinados entre sí.

10 La diseminación de células tumorales que conduce a la formación de una metástasis se produce como resultado de su desprendimiento del sitio de crecimiento primario seguido por su penetración al torrente circulatorio y/o al sistema linfático.

15 En los últimos años, el progresivo conocimiento de los procesos vitales que causan el inicio, desarrollo, diseminación e implantación de un tumor y su metástasis, no solo ofrece a los investigadores la posibilidad de estudiar, sintetizar y/o experimentar nuevas moléculas químicas como nuevos agentes antitumorales si no también facilita el estudio y perfeccionamiento de nuevas terapias de tratamiento que superan los problemas que se vinculan a la toxicidad de los fármacos antineoplásicos y, sobre todo, un entendimiento de los mecanismos químicos-biológicos que causan resistencia al fármaco anterior.

20 Uno de los problemas principales que se vincula al tratamiento de tumores es de hecho la posible "resistencia" del tumor al tratamiento farmacológico después de una respuesta positiva inicial.

Estas "resistencias" se asocian con variaciones biológicas/bioquímicas en el funcionamiento de la célula tumoral, como, por ejemplo:

- 25
- alteraciones en la transportación celular del fármaco;
 - cambios en la afinidad con respecto a este por parte de un posible inhibidor metabólico;
 - aumento sustancial en la capacidad de la propia célula de inactivar el fármaco.

30 Los experimentos científicos recientemente publicados (Misra y otros, The Journal of Biological Chemistry, 2003, 278(28):25285-25288) demuestran cómo el pre/co-tratamiento *in vitro* de células tumorales resistentes a algún fármaco quimioterapéutico con oligómeros de ácido hialurónico que tienen un peso molecular muy bajo, reestablecieron la sensibilidad inicial de la célula al fármaco. Sin embargo, los datos experimentales obtenidos hasta el momento, no aclaran completamente cómo/por qué la sensibilidad a la quimioterapia se reestablece, aunque se ha observado que estos oligómeros son capaces de interferir con varios eventos moleculares dentro de la célula responsables de la adquisición de resistencia al fármaco y por tanto del crecimiento y difusión del tumor.

35

40 La acción farmacológica del oligómero anterior se hace posible porque, como se une al receptor CD-44 (específicamente de ácido hialurónico), logra interferir negativamente con el enlace receptor-HA nativo, una interacción que es responsable de la coordinación de numerosas funciones celulares y, sobre todo, de la célula tumoral.

45 A través de su unión (y subsecuente internalización) con su receptor presente en la membrana celular, el HA participa de hecho en la activación de muchos eventos que son de importancia fundamental para la vida celular como, por ejemplo, la regulación de la adhesión/los procesos de crecimiento y migración celular, este entra al mecanismo quimiotáctico durante los procesos inflamatorios, desempeña un papel principal en los procesos de cicatrización y, como se mencionó anteriormente, en la migración de las células tumorales para la formación de metástasis.

De hecho, muchos tumores sólidos muestran altas cantidades de HA que consecuentemente puede facilitar la invasión de otros tejidos y órganos por parte de las células tumorales.

50 Las formas tumorales como, por ejemplo, carcinomas, melanomas, linfomas, tumores de mama, tumores de pulmón y de colon-recto, sobreexpresan el receptor transmembrana CD-44: en estas líneas celulares, los experimentos hechos con anticuerpos anti-receptor (que en consecuencia "bloquean" el receptor impiden su unión al HA nativo) muestran la capacidad efectiva de inhibir el crecimiento y la metástasis tumoral, esto demuestra cómo la "interferencia" de la unión HA con su receptor causa una alteración de numerosos eventos de importancia fundamental para la vida celular y muestran, en consecuencia, la participación real del HA en el desarrollo de la masa tumoral.

55

Se conoce que algunos fármacos antitumorales que se han usado durante años en el campo oncológico con resultados clínicos satisfactorios se han modificado químicamente para:

- 60
- superar el problema de su toxicidad intrínseca con el objetivo de efectuar una nueva estrategia de tratamiento que consiste en conducir directamente el fármaco antineoplásico a la célula tumoral uniéndolo al HA ya que, como se describe completamente arriba, muchos fenotipos tumorales sobreexpresan el receptor específico CD-44 para HA en sus superficies celulares (esto es un mecanismo de direccionamiento activo que incrementa la eficacia celular del fármaco al reducir su toxicidad sistémica). La unión e internalización del polímero también portan el fármaco al interior de la célula tumoral lo que aumenta su eficacia;
- 65

- aumenta su solubilidad (se ha demostrado que la unión de fármacos liposolubles a moléculas fuertemente hidrofílicas tal como, por ejemplo, HA, aumenta considerablemente la solubilidad del propio fármaco en el sistema circulatorio).

5 La solubilidad de los fármacos quimioterapéuticos en el torrente circulatorio representa, de hecho, la condición esencial para su eficacia farmacológica, algunos fármacos, sin embargo, que muestran ser extremadamente activos en diversos tipos de tumores como, por ejemplo, camptotecinas y sus derivados irinotecán y topotecán, paclitaxel y alcaloides, los derivados de Vinca, como un resultado de su alta insolubilidad tienen problemas relacionados con la administración intravenosa (y, para hormonas y anti-hormonas también intramuscular) lo que puede limitar y restringir su aplicación clínica.

10 Por las razones anteriores (solubilidad y toxicidad) se han sintetizados nuevos fármacos quimioterapéuticos, que se crearon de la unión química (directa o indirecta por medio de un espaciador que consiste en aminoácidos o péptidos con una cadena aminoacídica corta) o simple asociación de algún fármaco antineoplásico que contiene un anillo lactónico (como, por ejemplo, doxorubicina, paclitaxel, vincristina, vinblastina y derivados de camptotecinas) con ácido hialurónico (HA) (patente de Estados Unidos núm. 6,291,671).

Otros conjugados comprenden fármacos antineoplásicos como paclitaxel y camptotecinas unidos a un polímero que consiste en ácido poliglutámico que se asocia posiblemente con HA (patente de Estados Unidos núm. 5,977,163).

20 También se conocen otros nuevos tipos de fármacos quimioterapéuticos representados por la doxorubicina antitumoral que se enlaza covalentemente tanto al HA (que se modifica químicamente con dihidracida) como a un vehículo como el polímero hidroxipropilmetacrilamida (solicitud de patente internacional núm. WO 02/090390).

25 También se conocen nuevos fármacos vehículos que consisten en polisacáridos que se conjugan químicamente a cadenas de aminoácidos que a su vez se enlazan covalentemente a fármacos antineoplásicos como la doxorubicina (patente de Estados Unidos núm. 5,688,931). Además, por la misma razón, se han perfeccionado otros sistemas de liberación, que consisten, por ejemplo, en la encapsulación de la doxorubicina en liposomas que contienen derivados lipídicos de HA (Peer D. y otros, Neoplasia, 2004, 6(4) :343-353; Eliaz R.E. y otros, Cancer Research, 2001, 61:2592-2601).

30 Se conoce, por ejemplo, que para superar los problemas de los derivados de camptotecinas, alternar su perfil farmacocinético y reducir su toxicidad, aumentando su eficacia terapéutica, se ha conjugado irinotecán con el polímero/vehículo carboxi-metil-dextrano por medio de un espaciador que se representa por un péptido triglicina (Satoshi Okuno y otros, Cancer Research, 2000, 60:2988-2995; patente de Estados Unidos núm. 5,892,043).

35 El profármaco resultante ha demostrado ser activo en su eficacia terapéutica, ya que permanece en la circulación durante un período prolongado de tiempo, lo que aumenta su acumulación en la masa tumoral, lo que reduce al mismo tiempo su toxicidad sistémica; para muchos de los conjugados que se describieron anteriormente, sin embargo, todavía no se dispone de datos experimentales definitivos, que documenten su eficacia con respecto al fármaco no conjugado.

40 Además, CERA C. y otros en el artículo "Anthracycline antibiotics supported on water-soluble polysaccharides: synthesis and physicochemical characterization" (INT. JOURN.OF BIOL. MACROMOLECULES, ELSEVIER BV, NL, vol. 10, no. 2, (19880401), páginas 66 - 74,) describe conjugados de ácido hialurónico con antibióticos antitumorales a través de un enlace amida con el grupo carboxílico del HA. Además el documento núm.EP0506976 describe conjugados de ácido hialurónico a doxorubicina a través del espaciador ácido ϵ -aminocaproico, que forma un enlace amida con el grupo carboxílico de HA.

45 También se conoce el derivado de paclitaxel covalentemente unido al HA que se deriva previamente con hidracida (patente de Estados Unidos núm. 5,874,417), o unido directamente al HA o indirectamente mediante un espaciador de naturaleza variable capaz de formar diferentes tipos de enlaces químicos que aumentan la solubilidad y en consecuencia la eficacia del fármaco (solicitud de patente núm. EP 1560854).

50 La presente invención describe y reivindica nuevos conjugados de HA que se obtienen a partir de la unión indirecta entre el polisacárido y los fármacos quimioterapéuticos solubles o parcialmente solubles como la doxorubicina, para superar los problemas que se vinculan con su solubilidad (si la presenta), su toxicidad y, sobre todo, para reestablecer y aumentar la eficacia terapéutica del fármaco en las células tumorales que adquieren resistencia farmacológica al propio fármaco. El estado de la técnica representado por los derivados que se describieron anteriormente se supera en consecuencia en la presente descripción, ya que el solicitante es capaz de demostrar la superioridad farmacológica de los nuevos conjugados, objetos de la presente invención, gracias a la capacidad citotóxica extremadamente alta de estos derivados hacia las células neoplásicas.

55 Esta nueva eficacia farmacológica permite la aplicación en farmacología clínica de terapias quimioterapéuticas innovadoras, para el tratamiento de tumores primarios y/o secundarios que ya no responden a ningún tratamiento médico después de la formación de Resistencia a Múltiples Fármacos (MDR) que generalmente arriesga la posibilidad de un tratamiento efectivo para el paciente y en consecuencia, en último análisis, reduce drásticamente su esperanza de vida.

65

Al resolver/superar la MDR, los nuevos derivados, objetos de la presente invención, cambian el pronóstico final del paciente, en consecuencia permite la solución/reducción de la patología tumoral.

Descripción detallada de la invención

5

La presente invención describe y reivindica un nuevo grupo de conjugados/derivados y su proceso de preparación, que consiste en ácido hialurónico (HA) (y/o sus derivados) y fármacos antitumorales, que se conjugan indirectamente por medio de un puente molecular que se llama "espaciador".

10

Los conjugados de la presente invención son conjugados químico-farmacéuticos de ácido hialurónico y/o sus derivados que se obtienen a través de la unión indirecta entre el polisacárido y un fármaco con acción antitumoral, mediante un espaciador molecular que forma un enlace éster con el grupo carboxílico del HA y/o su derivado, con la condición de que dicho espaciador no sea una hidracida o un polipéptido, siendo el fármaco doxorubicina; dichos derivados de ácido hialurónico se seleccionan de HA salificado con bases orgánicas y/o inorgánicas que tienen peso molecular de 50-730 KDa o un alto peso molecular de 750-1 230 KDa y el espaciador se selecciona de ácido bromopropiónico o ácido bromobutírico.

15

20

El HA (y/o uno de sus derivados) y el fármaco se conjugan por tanto indirectamente mediante uno o más enlaces covalentes de tipo éster que involucra parcial o totalmente los grupos carboxílicos del polisacárido y una función química (por ejemplo un grupo hidroxilo, un carboxilo, un amino, etc.) que pertenece al espaciador que a su vez se enlaza al fármaco antitumoral que se seleccionó, como se describe en detalle a continuación.

25

Los derivados que pueden obtenerse de acuerdo con la presente invención tienen diferentes propiedades físico-químicas que pueden modularse a través de la selección del tipo de enlace y el grado de sustitución, a fin de mejorar las características del fármaco quimioterapéutico inicial, como:

- solubilidad,
- características mecánicas y reológicas,
- resistencia a degradación hidrolítica,

30

lo que hace al nuevo conjugado más eficiente en su acción citotóxica, un derivado que tendrá un nuevo mecanismo de acción que supera así la resistencia farmacológica adquirida al propio fármaco por la célula tumoral (como se describió anteriormente).

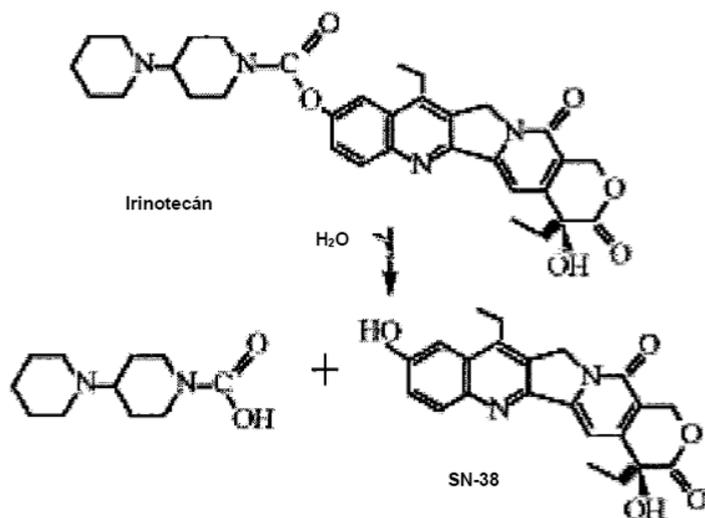
35

Como se conoce, muchos fármacos quimioterapéuticos antitumorales tienen una solubilidad limitada, si no inexistente, en agua o soluciones salinas; esto significa que para su administración, se debe recurrir a solventes orgánicos y aceites que, a pesar de llevar el fármaco a la solución, tienen una toxicidad intrínseca con efectos secundarios que requiere intervenciones con medicamentos antes de la administración del producto.

40

En algunos casos, para el fármaco quimioterapéutico Irinotecán, la forma activa (SN38) se modifica incluso químicamente (profármaco) para hacerlo soluble y promover la liberación de su metabolito que es activo después de la administración intravenosa. Esto sin embargo causa una baja disponibilidad del metabolito SN38 en el sitio diana por tanto se requiere la administración de dosis citotóxicas altas con la amplificación consiguiente de los efectos secundarios no deseados.

45



60

65

La literatura internacional (Mathijssen RH y otros, Clin Cancer Res, 2001, 7 :2182-2194) indica que la actividad antitumoral de SN38 es de 100 a 1 000 veces mayor con respecto a su profármaco comercial; en consecuencia la posibilidad de conjugar SN38 con ácido hialurónico o uno de sus derivados permite obtener compuestos con una eficacia incrementada y, gracias a la necesidad de dosis de administración más bajas, menores efectos secundarios que se vinculan con la dispersión del fármaco en áreas no afectadas por la neoplasia. La conjugación de los fármacos quimioterapéuticos antitumorales con HA también permite que el principio activo se "direziona" hacia su diana, y en consecuencia hacia el tejido neoplásico. Por tanto se hace énfasis en un mecanismo de direccionamiento activo entre el conjugado y la célula neoplásica que aumenta la concentración local del fármaco cerca del área neoplásica y en consecuencia la eficacia. De esta forma, además, reduce la distribución del derivado en tejidos sanos, se garantiza una mayor tolerabilidad al producto con respecto al fármaco libre.

Una segunda ventaja fundamental que se deriva de la presente invención es la posibilidad, principalmente gracias a la presencia del HA modificado químicamente, de transformar tecnológicamente el conjugado en un biomaterial tridimensional (para aplicarse localmente) que se procese de diversas formas como, por ejemplo, hidrogel, nano- o microesferas o fibras a su vez hiladas como productos tejidos o no tejidos; en este caso la matriz de polisacárido que se modifica químicamente está en contacto cercano con la masa tumoral, actúa como un sistema de liberación controlada del fármaco en el sitio de aplicación y por tanto favorece una mayor eficacia por parte del propio fármaco. Una vez que se ejerce la acción antineoplásica, el derivado se degrada de forma natural y segura por el organismo, liberando completamente el principio activo antitumoral y el ácido hialurónico. Los productos que se generan por la invención, ya sean en forma de composiciones farmacéuticas clásicas o biomateriales degradables, se caracterizan por lo tanto por una mayor tolerabilidad con respecto al principio activo no modificado y una mayor actividad farmacológica, en algunos casos incluso por varios órdenes de magnitud con respecto al que expresa el principio activo que los forma; ambos efectos pueden atribuirse a la afinidad específica del ácido hialurónico hacia los receptores como CD44 presentes en las células tumorales. Estos efectos se resaltan cuando el fármaco conjugado se administra en forma de un material tridimensional, en contacto directo con la neoplasia. La combinación de estas características es tal que los derivados/conjugados de la presente invención superan distintivamente lo que está disponible en el estado de la técnica en la terapia local o sistémica de varios tipos de neoplasia y de diferentes orígenes, que también se convierten resistentes a las terapias quimioterapéuticas tradicionales.

El ácido hialurónico que se usa en la presente invención tiene un peso molecular que varía de 400 a 3 000 000 Da, preferentemente de 5 000 a 1 000 000 Da, y aún con mayor preferencia de 30 000 a 500 000 Da; puede ser de un origen extractivo, fermentativo o biosintético. El enlace covalente con el espaciador involucra el grupo carboxílico del ácido D-glucurónico de la unidad repetitiva del polímero, en un porcentaje que varía de 1 a 100% (grado de sustitución), lo que forma un enlace éster o amida con el grupo funcional de la molécula espaciadora que se seleccionó la cual en consecuencia actúa como una conexión entre el ácido hialurónico y el fármaco quimioterapéutico.

El agente espaciador se selecciona de ácido bromopropiónico y ácido bromobutírico. El grado de sustitución varía preferentemente desde 1 a 50% y aún con más preferencia desde 1 a 25%; para la conjugación con doxorubicina una sustitución de 3 a 15% es preferible.

Los derivados de HA que pueden usarse en los nuevos conjugados, objetos de la presente invención, se enumeran a continuación:

1. El HA salificado con bases orgánicas y/o inorgánicas que tienen un peso molecular de 50-730KDa (EP0138572 B1) o un alto peso molecular de 750-1 230 KDa, (EP 535200 B1).

Los fármacos que se usan en la reacción de conjugación con HA pertenecen a la categoría siguiente:

- antibióticos: específicamente doxorubicina.

El fármaco y el ácido hialurónico (y/o uno de sus derivados) se enlazan indirectamente por medio de un espaciador a través de la formación de enlaces ésteres con los procedimientos siguientes:

1. un grupo funcional del espaciador adecuadamente seleccionado (como, por ejemplo, un grupo carboxilo, un grupo amina, un haluro, etc.), que también contiene un segundo grupo (llamado "grupo saliente") capaz de reaccionar con la función carboxilo del HA (por ejemplo, un haluro: bromo, yodo o cloro) reacciona con un grupo funcional que pertenece a la molécula antitumoral representado, por ejemplo, por un hidroxilo, una amina, un carboxilo o un mercaptano.

La reacción puede requerir posiblemente la activación de una de las funciones involucradas por medio de un agente activador (por ejemplo, la activación de un grupo carboxilo por medio de carbodiimidas). En una segunda fase, por contacto directo con una sal de tetraalquilamonio (preferentemente tetrabutilamonio) de HA en un ambiente anhidro, el compuesto que consiste en el fármaco modificado reacciona dando lugar a una sustitución nucleofílica del grupo saliente (por ejemplo, bromuro) en el carboxilo del HA, lo que causa la formación de un enlace éster entre el HA y el espaciador;

2. el grupo carboxilo del ácido hialurónico o uno de sus derivados se enlaza por la unión nucleofílica a un espaciador adecuado que se enlaza subsecuentemente a una función de la molécula antitumoral (en todas las formas conocidas para un experto en el campo);

3. el grupo carboxilo del HA o uno de sus derivados se activa con un agente activador, por ejemplo una carbodiimida, y se hace reaccionar con una función hidroxilo del espaciador adecuadamente seleccionado, previa o subsecuentemente enlazado al fármaco (en todas las formas conocidas para un experto en el campo).

5 Las aplicaciones oncológicas que se relacionan con el uso de los conjugados que consisten en el ácido hialurónico (y/o uno de sus derivados) y el principio activo antitumoral se relacionan estrechamente con la respuesta de la neoplasia al fármaco conjugado. De acuerdo con los usos previstos, los bioconjugados pueden por lo tanto administrarse por vía oral, intravenosa, intraarterial, intratecal, intramuscular, subcutánea, intraperitoneal, intraarticular, tópica, transdérmica, loco-
10 regional, o en una combinación de estas (se reivindican por tanto ambos procedimientos de administración local y sistémico). Las neoplasias involucradas en el tratamiento pueden ser, por ejemplo, tumores del páncreas, mama, colon-recto, pulmón y sistema respiratorio en su totalidad, cabeza-cuello, hígado, estómago, testículos, ovario, endometrio, próstata, vejiga, cerebro, leucemia, linfomas, melanoma, sarcoma de Kaposi, osteosarcoma, neuroblastoma y cáncer de piel.

15 A continuación, se proporcionan algunos ejemplos de preparación de bioconjugados entre ácido hialurónico y/o sus derivados y fármacos quimioterapéuticos con una actividad antitumoral.

Ejemplo 1: Preparación de un derivado éster de ácido hialurónico con un peso molecular de 200 kDa y doxorubicina con un grado de sustitución en el carboxilo de aproximadamente 10%

20 325 mg de clorhidrato de doxorubicina se disuelven en 50 ml de NMP, después de añadir 0,3 ml de Et₃N, 420 mg de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) y 280 mg de ácido 4-bromobutírico se añaden subsecuentemente a la solución. El desarrollo de la solución se monitorea por medio de cromatografía TLC (fase estacionaria de sílice con indicador de fluorescencia y eluyente de diclorometano-metanol 80:20). El producto se purifica por cromatografía en una
25 columna usando cloroformo: metanol 99:1 como eluyente.

El producto intermedio así obtenido se seca a temperatura ambiente bajo alto vacío. Se disuelven 0,75 g de sal de tetrabutilamonio del ácido hialurónico (HATBA) en 40 ml de N-metil-2-pirrolidona (NMP) a temperatura ambiente. Se añade el producto intermedio a la solución y se deja reaccionar toda la mezcla a temperatura ambiente. Después de 7 días de
30 reacción la solución se diluye con 5 ml de agua y 5 ml de cloruro de sodio saturado. Toda la mezcla se deja en agitación durante 1 hora para permitir el intercambio del sodio con el ion TBA. El etanol se añade subsecuentemente gota a gota y el producto filamentososo obtenido se disuelve en agua, se dializa y, al final, se liofiliza.

Reivindicaciones

- 5 1. Conjugados químicos farmacéuticos de ácido hialurónico y/o sus derivados obtenidos a través de una unión indirecta entre el polisacárido y un fármaco con una acción antitumoral, a través de un espaciador molecular que forma un enlace éster con el grupo carboxílico del HA y/o su derivado, con la condición que dicho espaciador no sea una hidracida o un polipéptido, el fármaco es doxorubicina; dichos derivados de ácido hialurónico se seleccionan de HA salificado con bases orgánicas y/o inorgánicas que tienen un peso molecular de 50-730 KDa o un alto peso molecular de 750-1 230 KDa y el espaciador se selecciona de ácido bromopropiónico o ácido bromobutírico.
- 10 2. Los conjugados químico-farmacéuticos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el grado de sustitución en el carboxilo del ácido hialurónico y/o uno de sus derivados varía de 1 a 100%.
- 15 3. Los conjugados químico-farmacéuticos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el grado de sustitución en el carboxilo del ácido hialurónico del espaciador enlazado a la doxorubicina varía de 1 a 20%.
- 20 4. Los conjugados químico-farmacéuticos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el ácido hialurónico tiene un peso molecular que varía de 400 a 3×10^6 Da.
- 25 5. Los compuestos químico-farmacéuticos de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el ácido hialurónico preferentemente tiene un peso molecular que varía de 5 000 a 1×10^6 Da.
- 30 6. Los compuestos químico-farmacéuticos de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el ácido hialurónico preferentemente tiene un peso molecular que varía de 30 000 a $0,5 \times 10^6$ Da.
- 35 7. Composiciones farmacéuticas que tienen uno o más de los conjugados químico-farmacéuticos de acuerdo con las reivindicaciones anteriores, como principio activo.
- 40 8. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la reivindicación 7 para administración oral, intravenosa, intraarterial, intratecal, intramuscular, subcutánea, intraperitoneal, intraarticular, tópica, transdérmica o para administración directa en el sitio de la neoplasia.
- 45 9. Conjugado químico farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1 que se transforma en un biomaterial tridimensional procesado en forma de hidrogeles, nano- y microesferas, fibras hiladas tejidas o no tejidas.
- 50 10. Uso de los conjugados químico-farmacéuticos de acuerdo con las reivindicaciones 1-6 para la preparación de composiciones farmacéuticas para usar en el campo oncológico para el tratamiento de tumores primarios y/o secundarios que ya no responden a ningún tratamiento médico después de la formación de Resistencia a Múltiple fármacos (MDR).
- 55 11. Uso de acuerdo con la reivindicación 10 para el tratamiento sistémico o local de tumores del páncreas, mama, colon-recto, pulmón y sistema respiratorio en su totalidad, cabeza-cuello, hígado, testículos, ovario, endometrio, próstata, vejiga, cerebro, leucemia, linfomas, melanoma, sarcoma de Kaposi, osteosarcoma, neuroblastoma y cáncer de piel.
- 60 12. Un proceso para la preparación de los conjugados químico-farmacéuticos de acuerdo con las reivindicaciones 1-6 por la conjugación indirecta de ácido hialurónico o uno de sus derivados y un fármaco que tiene una actividad antitumoral por medio de un espaciador que forma un enlace éster con el grupo carboxilo del ácido hialurónico de acuerdo con los siguientes procedimientos alternativos a), b) o c):
 - I a) un grupo funcional del espaciador seleccionado adecuadamente que también contiene un segundo grupo saliente capaz de reaccionar con la función carboxilo del HA, reacciona con un grupo funcional que pertenece a la molécula antitumoral seleccionada;
 - II a) la reacción puede requerir posiblemente la activación de una de las funciones involucradas por medio de un agente activador como carbodiimidas;
 - III a) en una segunda fase, por contacto directo con una sal de tetraalquilamonio (preferentemente tetrabutilamonio) de HA en un ambiente anhidro, el compuesto que consiste en el fármaco modificado reacciona dando lugar a una sustitución nucleofílica del grupo saliente en el carboxilo del HA, lo que causa la formación de un enlace éster entre el HA y el espaciador;
 - I b) el grupo carboxilo del ácido hialurónico se enlaza por unión nucleofílica a un espaciador adecuado que se enlaza subsecuentemente con una función de la molécula antitumoral;
 - I c) el grupo carboxilo del HA se activa con un agente activador y se hace reaccionar con una función hidroxilo del espaciador seleccionado adecuadamente, previa o subsecuentemente enlazado al fármaco.