

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 974 821**

(51) Int. Cl.:

A61K 47/44 (2007.01)
A61K 47/10 (2007.01)
A61K 9/107 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- (86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.11.2016** PCT/US2016/060391
(87) Fecha y número de publicación internacional: **18.05.2017** WO17083167
(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.11.2016** E 16864797 (2)
(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.01.2024** EP 3373976

(54) Título: **Formulaciones tópicas y usos de las mismas**

(30) Prioridad:

10.11.2015 US 201562253569 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.07.2024

(73) Titular/es:

**SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LIMITED (100.0%)
Sun House, Plot No. 201 B/1, Western Express Highway, Goregaon (E)
Mumbai, Maharashtra 400 063, IN**

(72) Inventor/es:

WEISS, SIDNEY L.

(74) Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 974 821 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 tópicas y usos de las mismas

Campo de la invención

5 La presente divulgación se refiere al campo de las formulaciones para administración tópica, tales como formulaciones oftálmicas, y métodos de uso de tales formulaciones.

Antecedentes de la invención

La información proporcionada en el presente documento y las referencias citadas se proporcionan únicamente para ayudar a la comprensión del lector y no constituyen una admisión de que cualquiera de las referencias o información sea técnica anterior a la presente invención.

10 Las Solicitudes de las Patentes de los Estados Unidos Nos. US2010/0310462 y US2009/0092665 divulgan sistemas de administración de fármacos para su uso oftálmico que tienen nanomicelas que incluyen vitamina E TPGS. El documento WO2014/032026 divulga formulaciones oftálmicas que incluyen un lípido polioxilo o ácido graso, un alcohol polialcoxilado e incluyen nanomicelas. El documento US2015/0165048 describe un método para fabricar una formulación oftálmica que comprende un lípido polioxilo o ácido graso y un alcohol polialcoxilado. El documento 15 US2011/311592 divulga formulaciones de flavonoides altamente concentradas.

Travoprost implica una formulación para el glaucoma o la hipertensión ocular que incluye HCO-40 y un análogo de prostaglandina como ingrediente activo. Véase dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=338e7ff4-0d91-4208-a45d-bfa2be52334d en Internet. El ingrediente activo está presente al 0.004 %. La formulación incluye propilenglicol y no incluye nanomicelas. HCO-40 está presente en Travoprost al 0.5 %. Véase ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000665/WC500038389.pdf en Internet.

Sumario de la invención

25 La presente divulgación se refiere a formulaciones tópicas tales como formulaciones adecuadas para administración oftálmica. Como se utiliza en el presente documento, el término "formulación" no pretende implicar que los ingredientes o componentes estén en combinación con un agente farmacéuticamente activo, es decir, cualquier agente activo no lipídico ni surfactante que haya recibido aprobación regulatoria para el tratamiento de una afección ocular.

En determinados aspectos y realizaciones como se describen en el presente documento, las formulaciones como se describen en el presente documento pueden tener determinadas características y ventajas sorprendentes que no podrían haberse predicho antes de la presente divulgación.

30 En algunas realizaciones, las formulaciones de la presente divulgación son sorprendentemente estables a altas temperaturas, por ejemplo, temperaturas superiores a aproximadamente 40 °C. En algunos aspectos y realizaciones, la naturaleza nanomicelular de algunas formulaciones descritas en el presente documento permite una distribución mejorada del tejido ocular. En determinados aspectos y realizaciones, las formulaciones como se describen en el presente documento son particularmente adecuadas para administración ocular anterior, administración ocular 35 posterior o administración ocular anterior y posterior.

De acuerdo con lo anterior, en un primer aspecto se proporciona una formulación oftálmica para su uso en el tratamiento del síndrome del ojo seco, comprendiendo dicho uso administrar por vía tópica la formulación, en la que la formulación comprende un lípido polioxilo o ácido graso y un alcohol polialcoxilado, no incluye un agente activo, comprende nanomicelas mixtas y no incluye disolventes orgánicos. En algunas realizaciones, el lípido polioxilo o ácido graso es un aceite de ricino polioxilo. En algunas realizaciones, el lípido polioxilo o ácido graso es uno o más seleccionados entre HCO-40, HCO-60, HCO-80 o HCO-100. En algunas realizaciones, el ácido graso o lípido polioxilo (tal como un aceite de ricino polioxilo tal como HCO-40, HCO-60, HCO-80 o HCO-100) está presente entre 1 y 6 %; o 40 2 y 6 %; o 3 y 6 %; o 4 y 6 %; o 2 y 5 %; o 3 y 5 %; o aproximadamente 4 %; o mayor que 0.7 %; o mayor que 1 %, o mayor que 1.5 %; o mayor que 2 %; o mayor que 3 %; o mayor que 4 % en peso de la formulación. En algunas realizaciones, el lípido polioxilo es HCO-60. En algunas realizaciones, el lípido polioxilo es HCO-80. En algunas realizaciones, el lípido polioxilo es HCO-100. En algunas realizaciones, la formulación incluye un alcohol polialcoxilado que es octoxinol-40. En algunas realizaciones, la formulación incluye un alcohol polialcoxilado (tal como octoxinol-40) 45 presente entre 0.002 y 4 %; o entre 0.005 y 3 %; o 0.005 y 2 %; o 0.005 y 1 %; o 0.005 y 0.5 %; o 0.005 y 0.1 %; o 0.005 y 0.05 %; o 0.008 y 0.02 %; o aproximadamente 0.01 % en peso de la formulación. En algunas realizaciones, la formulación incluye octoxinol 40 presente en una cantidad entre 0.002 y 4 % en peso de la formulación.

Como se utiliza en el presente documento, el término "lípido polioxilo o ácido graso" se refiere a mono y diésteres de lípidos o ácidos grasos y polioxietileno. Los lípidos polioxilo o ácidos grasos pueden numerarse ("n") según la longitud promedio del polímero de las unidades de oxietileno (por ejemplo, 40, 60, 80, 100) como se entiende bien en la técnica. El término "n ≥ 40 lípido polioxilo" significa que el lípido polioxilo o ácido graso tiene una longitud promedio de polímero de oxietileno igual o superior a 40 unidades. El aceite de ricino hidrogenado con estearato y el aceite de 55

ricino son lípidos/ácidos grasos comunes disponibles comercialmente como lípidos polioxilo o ácidos grasos; sin embargo, se entiende que cualquier lípido o ácido graso podría polioxilarse para convertirse en un lípido polioxilo o ácido graso como se contempla en el presente documento. Los ejemplos de lípidos polioxilos o ácidos grasos incluyen, sin limitación, HCO-40, HCO-60, HCO-80, HCO-100, estearato de polioxilo 40 y aceite de ricino polioxilo 35.

- 5 Como se utiliza en el presente documento, el término "micela" o "nanomicela" se refiere a un agregado (o grupo) de moléculas surfactantes. Las micelas solo se forman cuando la concentración de surfactante es mayor que la concentración micelar crítica (CMC). Los surfactantes son sustancias químicas anfipáticas, lo que significa que contienen grupos hidrofóbicos e hidrofílicos. Las micelas pueden existir en diferentes formas, incluidas esféricas, cilíndricas y discoidales. Una micela que comprende al menos dos especies moleculares diferentes es una micela mixta. En algunas realizaciones, las composiciones oftálmicas de la presente divulgación incluyen una solución micelar mixta, clara y acuosa.

En una realización, se proporciona una formulación que comprende de 1-5 % de uno o más lípidos polioxilo seleccionados del grupo que consiste en HCO-40, HCO-60, HCO-80 y HCO-100; y aproximadamente 0.01 % de octoxinol-40.

- 10 15 En una realización, se proporciona una formulación que comprende aproximadamente un 4 % de HCO-60 y aproximadamente un 0.01 % de octoxinol-40.

En una realización, se proporciona una formulación que comprende 0.7-1.5 % de uno o más lípidos polioxilo seleccionados del grupo que consiste en HCO-40, HCO-60, HCO-80 y HCO-100; y aproximadamente 0.05 % de octoxinol-40.

- 20 25 30 35 En una realización, se proporciona una formulación que comprende aproximadamente un 1 % de HCO-60 y aproximadamente un 0.05 % de octoxinol-40.

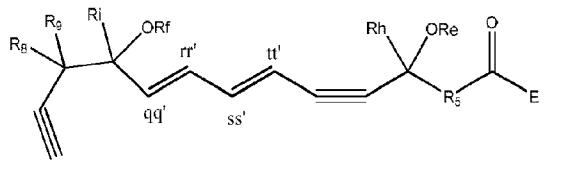
Los agentes activos de ejemplo que están opcionalmente excluidos de las formulaciones de la presente divulgación incluyen uno o más seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de la calcineurina, inhibidores de mTOR, péptidos, eicosanoïdes (por ejemplo, prostaciclinas y prostaglandinas), fármacos antiinflamatorios (tales como NSAIDS), fármacos autónomos (por ejemplo, betabloqueantes, alfabloqueantes, betaagonistas y alfaagonistas), productos biológicos, agentes de terapia génica (por ejemplo, vectores virales), antiinfecciosos (por ejemplo, antifúngicos, antibióticos y antivirales), retinoides, ARNI, fotosensibilizadores, esteroïdes (por ejemplo, estrógenos y derivados de los mismos y corticosteroides), mezclas de fármacos, inmunomoduladores, agentes quimioterapéuticos, antagonistas del receptor de proteína acoplada a G, inhibidores del receptor tirosina quinasa (RTK), inhibidores de la hormona del crecimiento, inhibidores de integrina, inhibidores de la vía Sdf1/CXCR4 y antagonistas del receptor nACh, resolvinas (compuestos similares a la resolvina), lipoxinas, neuroprotectinas, maresinas y oxilipinas.

En algunas realizaciones, los ingredientes activos que están opcionalmente excluidos de las formulaciones de la presente divulgación incluyen uno o más seleccionados del grupo que consiste en ciclosporina A, voclosporina, ascomicina, tacrolimus, pimecrolimus, un análogo de los mismos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En una realización, el agente activo es ciclosporina A. En una realización, el agente activo es voclosporina.

En algunas realizaciones, los ingredientes activos que están opcionalmente excluidos de las formulaciones de la presente divulgación incluyen uno o más seleccionados del grupo que consiste en sirolimus (rapamicina), temsirolimus, everolimus, un análogo de los mismos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 40 45 50 En determinados aspectos y realizaciones divulgados en el presente documento, los agentes activos que opcionalmente están excluidos de las formulaciones de la presente divulgación son una resolvina o un compuesto similar a la resolvina. Como se utiliza en el presente documento, un compuesto similar a resolvina incluye resolvinas y compuestos con estructuras y/o características similares. Las resolvinas y los compuestos similares a la resolvina incluyen un compuesto de fórmula A, un compuesto de una cualquiera de las fórmulas 1-49, un compuesto de una cualquiera de las fórmulas I-IX, un compuesto de lipoxina, un compuesto de oxilipina, un profármaco de cualquiera de los anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores. En algunas realizaciones, el agente activo que está opcionalmente excluido de las formulaciones de la presente divulgación incluye un compuesto seleccionado de un compuesto de una cualquiera de las fórmulas 1 a 115.

En algunas realizaciones de cualquiera de los aspectos y realizaciones divulgados en el presente documento, el agente activo que opcionalmente está excluido de las formulaciones de la presente divulgación incluye un compuesto de fórmula I,



y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

la estereoquímica del doble enlace del carbono qq' al carbono rr' es cis o trans;

la estereoquímica del doble enlace del carbono ss' al carbono tt' es cis o trans;

5 Re y Rf se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, acilo (por ejemplo, alcoxiacilo, aminoacilo), aminocarbonilo, alcoxcarbonilo o sílico;

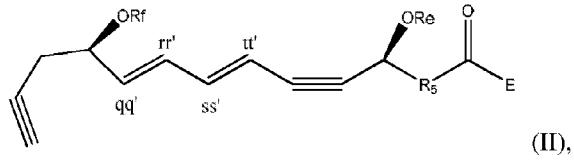
E es un alcoxi ramificado tal como isopropoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, 3-metilbutoxi, 2,2-dimetilpropoxi o 1,1,2-trimetilpropoxi;

Rh y Ri se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, perfluoroalquilo, arilo o heteroarilo;

10 R₅ se selecciona de i-iv como sigue: i) CH₂CH(R₆)CH₂, donde R₆ es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, perfluoroalquilo, arilo, heteroarilo, flúor, hidroxilo o alcoxi; ii) CH₂C(R₆R₇)CH₂, donde R₆ y R₇ son cada uno independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, perfluoroalquilo, arilo o flúor, o R₆ y R₇ están conectados entre sí para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico; iii) CH₂OCH₂, CH₂C(O)CH₂, o CH₂CH₂; o iv) R₅ es un anillo carbocíclico, heterocíclico, arilo o heteroarilo; y

15 R₈ y R₉ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, perfluoroalquilo, alcoxi, arilo o heteroarilo, o R₈ y R₉ están conectados entre sí para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico.

En determinadas realizaciones, un compuesto de fórmula I que está opcionalmente excluido de las formulaciones de la presente divulgación está representado por la fórmula II,



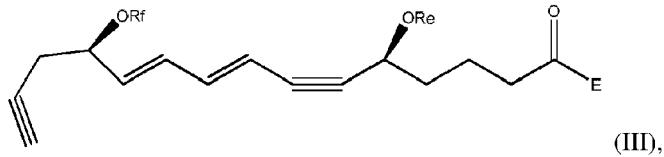
20 y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

la estereoquímica del doble enlace del carbono qq' al carbono rr' es cis o trans;

la estereoquímica del doble enlace del carbono ss' al carbono tt' es cis o trans; y

Re, Rf, R₅, y E son como se definen anteriormente.

25 En determinadas realizaciones, un compuesto de fórmula I o II que está opcionalmente excluido de las formulaciones de la presente divulgación está representado por la fórmula III,



y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

Re, Rf y E son como se definen anteriormente.

30 En algunas realizaciones de cualquiera de los aspectos divulgados en el presente documento, el agente activo que opcionalmente está excluido de las formulaciones de la presente divulgación es un compuesto de fórmula I, en la que: Re, Rf, Rh, Ri, R₈ y R₉ son hidrógeno; E es alcoxi ramificado (tal como isopropilo); y R₅ es CH₂CH₂CH₂.

En algunas realizaciones de cualquiera de los aspectos divulgados en el presente documento, el agente activo que opcionalmente se excluye de las formulaciones de la presente divulgación es un compuesto 1001 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 El término "acilo" es reconocido en la técnica y se refiere a un grupo representado por la fórmula general hidrocarbiloC(O)-, preferiblemente alquilC(O)-.

El término "acilamino" es reconocido en la técnica y se refiere a un grupo amino sustituido con un grupo acilo y puede representarse, por ejemplo, mediante la fórmula hidrocarbiloC(O)NH-.

El término "aciloxi" es reconocido en la técnica y se refiere a un grupo representado por la fórmula general hidrocarbilC(O)O-, preferiblemente alquilC(O)O-.

El término "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo, preferiblemente un grupo alquilo inferior, que tiene un oxígeno unido al mismo. Los grupos alcoxi representativos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, terc-butoxi y similares.

- 5 El término "alcoxialquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo alcoxi y puede estar representado por la fórmula general alquil-O-alquilo.

El término "alquenilo", como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo alifático que contiene al menos un doble enlace y pretende incluir tanto "alquenilos no sustituidos" como "alquenilos sustituidos", el último de los cuales se refiere a unidades estructurales alquenilo que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más carbonos del grupo alquenilo. Tales sustituyentes pueden aparecer en uno o más carbonos que están incluidos o no en uno o más dobles enlaces. Además, tales sustituyentes incluyen todos los contemplados para los grupos alquilo, como se analiza más adelante, excepto cuando la estabilidad sea prohibitiva. Por ejemplo, se contempla la sustitución de grupos alquenilo por uno o más grupos alquilo, carbociclico, arilo, heterociclico o heteroarilo.

10 15 El término "alquilo" se refiere al radical de grupos alifáticos saturados, incluidos grupos alquilo de cadena lineal, grupos alquilo de cadena ramificada, grupos cicloalquilo (alicíclicos), grupos cicloalquilo sustituidos con alquilo y grupos alquilo sustituidos con cicloalquilo. En realizaciones preferidas, un alquilo de cadena lineal o ramificada tiene 30 o menos átomos de carbono en su cadena principal (por ejemplo, C₁-C₃₀ para cadenas rectas, C₃-C₃₀ para cadenas ramificadas), y más preferiblemente 20 o menos. Asimismo, los cicloalquilos preferidos tienen de 3 a 10 átomos de carbono en su estructura de anillo, y más preferiblemente tienen 5, 6 o 7 carbonos en la estructura de anillo.

20 25 30 35 Además, el término "alquilo" (o "alquilo inferior") como se utiliza en toda la memoria descriptiva, los ejemplos y las reivindicaciones pretende incluir tanto "alquilos no sustituidos" como "alquilos sustituidos", el último de los cuales se refiere a unidades estructurales alquilo que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más carbonos de la cadena principal del hidrocarburo. Tales sustituyentes, si no se especifica lo contrario, pueden incluir, por ejemplo, un halógeno, un hidroxilo, un carbonilo (tal como un carboxilo, un alcoxicarbonilo, un formilo o un acilo), un tiocarbonilo (tal como un tioéster, un tioacetato, o un tioformiato), un alcoxilo, un fosforilo, un fosfato, un fosfonato, un fosfinato, un amino, una amido, una amidina, una imina, un ciano, un nitrógeno, un azido, un sulfhidrilo, un alquilitio, un sulfato, un sulfonato, un sulfamoilo, un sulfonamido, un sulfonilo, un heterociclico, un aralquilo o una unidad estructural aromática o heteroaromática. Los expertos en la técnica entenderán que las unidades estructurales sustituidas en la cadena hidrocarburo pueden sustituirse ellas mismas, si fuera apropiado. Por ejemplo, los sustituyentes de un alquilo sustituido pueden incluir formas sustituidas y no sustituidas de grupos amino, azido, imino, amido, fosforilo (incluidos fosfonato y fosfinato), sulfonilo (incluidos sulfato, sulfonamido, sulfamoilo y sulfonato) y sililo, así como éteres, alquilitios, carbonilos (incluidos cetonas, aldehídos, carboxilatos y ésteres), -CF₃, -CN y similares. A continuación se describen alquilos sustituidos de ejemplo. Los cicloalquilos pueden estar además sustituidos con alquilos, alquenilos, alcoxis, alquilitios, aminoalquilos, alquilos sustituidos con carbonilo, -CF₃, -CN y similares.

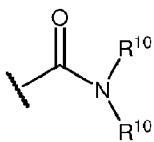
40 45 50 El término "C_{x-y}" cuando se utiliza junto con una unidad estructural química, tal como acilo, aciloxi, alquilo, alquenilo, alquinilo o alcoxi, se pretende que incluya grupos que contienen de x a y carbonos en la cadena. Por ejemplo, el término "alquilo C_{x-y}" se refiere a grupos hidrocarbonados saturados sustituidos o no sustituidos, incluidos grupos alquilo de cadena lineal y grupos alquilo de cadena ramificada que contienen de x a y carbonos en la cadena, incluidos grupos haloalquilo tales como trifluorometilo y 2,2,2-tirfluoroetilo, etc. Alquilo C₀ indica un hidrógeno donde el grupo está en una posición terminal, un enlace si es interno. Los términos "alquenilo C_{2-y}" y "alquinilo C_{2-y}" se refieren a grupos alifáticos insaturados sustituidos o no sustituidos de longitud análoga y posible sustitución a los alquilos descritos anteriormente, pero que contienen al menos un enlace doble o triple respectivamente.

El término "alquilamino", como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo amino sustituido con al menos un grupo alquilo.

45 El término "alquilitio", como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo tiol sustituido con un grupo alquilo y puede estar representado por la fórmula general alquilS-.

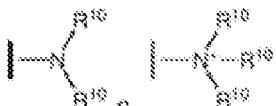
El término "alquinilo", como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo alifático que contiene al menos un triple enlace y pretende incluir tanto "alquinilos no sustituidos" como "alquinilos sustituidos", el último de los cuales se refiere a unidades estructurales alquinilo que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más carbonos del grupo alquinilo. Tales sustituyentes pueden aparecer en uno o más carbonos que están incluidos o no en uno o más triples enlaces. Además, tales sustituyentes incluyen todos los contemplados para los grupos alquilo, como se analizó anteriormente, excepto cuando la estabilidad sea prohibitiva. Por ejemplo, se contempla la sustitución de grupos alquinilo por uno o más grupos alquilo, carbociclico, arilo, heterociclico o heteroarilo.

El término "amida", como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo



en la que cada R¹⁰ representan independientemente un grupo hidrógeno o hidrocarbilo, o dos R¹⁰ se toman junto con el átomo de N al que están unidos y completan un heterociclo que tiene desde 4 a 8 átomos en la estructura del anillo.

- 5 Los términos "amina" y "amino" son reconocidos en la técnica y se refieren a aminas sustituidas y no sustituidas y a las sales de las mismas, por ejemplo, una unidad estructural que puede representarse por



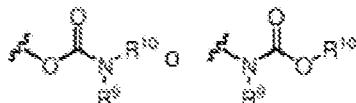
en las que cada R¹⁰ representa independientemente un hidrógeno o un grupo hidrocarbilo, o dos R¹⁰ se toman junto con el átomo de N al que están unidos y completan un heterociclo que tiene desde 4 a 8 átomos en la estructura del anillo.

- 10 El término "aminoalquilo", como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo amino.

El término "aralquilo", como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo.

- 15 El término "arilo", como se utiliza en el presente documento, incluye grupos aromáticos de un solo anillo sustituidos o no sustituidos en los que cada átomo del anillo es carbono. Preferiblemente el anillo es un anillo de 5 a 7 miembros, más preferiblemente un anillo de 6 miembros. El término "arilo" también incluye sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos contiguos en los que al menos uno de los anillos es aromático, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, 20 cicloalquinilos, arilos, heteroarilos y/o heterociclicos. Los grupos arilo incluyen benceno, naftaleno, fenantreno, fenol, anilina y similares.

El término "carbamato" está reconocido en la técnica y se refiere a un grupo



- 25 en las que R₉ y R¹⁰ representan independientemente hidrógeno o un grupo hidrocarbilo, tal como un grupo alquilo, o R₉ y R¹⁰ tomados junto con los átomos interviniéntes completan un heterociclo que tiene desde 4 a 8 átomos en la estructura del anillo.

Los términos "carbociclo", "carbociclico" y "carbocílico", como se utilizan en el presente documento, se refieren a un anillo no aromático saturado o insaturado en el que cada átomo del anillo es carbono. Preferiblemente un anillo carbociclo contiene desde 3 a 10 átomos, más preferiblemente desde 5 a 7 átomos.

- 30 El término "carbociclolalquilo", como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo carbociclo.

El término "carbonato" está reconocido en la técnica y se refiere a un grupo -OCO₂-R¹⁰, en el que R¹⁰ representa un grupo hidrocarbilo.

El término "carboxi", como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo representado por la fórmula -CO₂H.

- 35 El término "éster", como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo -C(O)OR¹⁰ en el que R¹⁰ representa un grupo hidrocarbilo.

El término "éter", como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarbilo unido por un oxígeno a otro grupo hidrocarbilo. De acuerdo con lo anterior, un sustituyente éter de un grupo hidrocarbilo puede ser hidrocarbilo-O-. Los éteres pueden ser simétricos o asimétricos. Los ejemplos de éteres incluyen, pero no se limitan a, heterociclo-O-heterociclo y aril-O-heterociclo. Los éteres incluyen grupos "alcoxialquilo", que pueden estar representados por la fórmula general alquil-O-alquilo.

Los términos "halo" y "halógeno", como se utilizan en el presente documento, significan halógeno e incluyen cloro, flúor, bromo y yodo.

Los términos "hetarylquilo" y "heteroaralquilo", como se utilizan en el presente documento, se refieren a un grupo alquilo sustituido con un grupo hetaryl.

5 El término "heteroalquilo", como se utiliza en el presente documento, se refiere a una cadena saturada o insaturada de átomos de carbono y al menos un heteroátomo, en la que no hay dos heteroátomos adyacentes.

10 Los términos "heteroarilo" y "hetaryl" incluyen estructuras de anillo único aromático sustituidas o no sustituidas, preferiblemente anillos de 5 a 7 miembros, más preferiblemente anillos de 5 a 6 miembros, cuyas estructuras de anillo incluyen al menos un heteroátomo, preferiblemente de uno a cuatro heteroátomos, más preferiblemente uno o dos heteroátomos. Los términos "heteroarilo" y "hetaryl" también incluyen sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos contiguos en los que al menos uno de los anillos es heteroaromático, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos, heteroarilos y/o heterociclicos. Los grupos heteroarilo incluyen, por ejemplo, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, pirazol, piridina, pirazina, piridazina y pirimidina, y similares.

15 El término "heteroátomo", como se utiliza en el presente documento, significa un átomo de cualquier elemento distinto de carbono o hidrógeno. Los heteroátomos preferidos son nitrógeno, oxígeno y azufre.

20 Los términos "heterociclico", "heterociclo" y "heterocíclico" se refieren a estructuras de anillos no aromáticos sustituidos o no sustituidos, preferiblemente anillos de 3 a 10 miembros, más preferiblemente anillos de 3 a 7 miembros, cuyas estructuras de anillos incluyen al menos un heteroátomo, preferiblemente de uno a cuatro heteroátomos, más preferiblemente uno o dos heteroátomos. Los términos "heterociclico" y "heterocíclico" también incluyen sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos contiguos en los que al menos uno de los anillos es heterocíclico, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos, heteroarilos y/o heterociclicos. Los grupos heterociclico incluyen, por ejemplo, piperidina, piperazina, pirrolidina, morfolina, lactonas, lactamas y similares.

25 El término "heterocyclalquilo", como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo heterociclo.

30 El término "hidrocarbilo", como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo que está unido por un átomo de carbono que no tiene un sustituyente =O o =S, y por lo general tiene al menos un enlace carbono-hidrógeno y una cadena principal principalmente de carbono, pero puede incluir opcionalmente heteroátomos. Por tanto, grupos como metilo, etoxietilo, 2-piridilo y trifluorometilo se consideran hidrocarbilo para los fines de esta solicitud, pero sustituyentes como acetilo (que tiene un sustituyente =O en el carbono de enlace) y etoxi (que está unido mediante un oxígeno, no carbono) no lo son. Los grupos hidrocarbilo incluyen, pero no se limitan a, arilo, heteroarilo, carbociclo, heterociclo, alquilo, alquenilo, alquinilo y combinaciones de los mismos.

35 El término "hidroxialquilo", como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo hidroxi.

40 El término "inferior", cuando se utiliza junto con una unidad estructural química, tal como acilo, aciloxi, alquilo, alquenilo, alquinilo o alcoxi, pretende incluir grupos donde hay diez o menos átomos distintos de hidrógeno en el sustituyente, preferiblemente seis o menos. Un "alquilo inferior", por ejemplo, se refiere a un grupo alquilo que contiene diez o menos átomos de carbono, preferiblemente seis o menos. En determinadas realizaciones, los sustituyentes acilo, aciloxi, alquilo, alquenilo, alquinilo o alcoxi definidos en el presente documento son respectivamente acilo inferior, aciloxi inferior, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior o alcoxi inferior, ya sea que aparezcan solos o en combinación con otros sustituyentes, tal como en las menciones hidroxialquilo y aralquilo (en cuyo caso, por ejemplo, los átomos dentro del grupo arilo no se cuentan al contar los átomos de carbono en el sustituyente alquilo).

45 Los términos "policiclico", "policiclo" y "policíclico" se refieren a dos o más anillos (por ejemplo, cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos, heteroarilos y/o heterociclicos) en los que dos o más átomos son comunes a dos anillos contiguos. Por ejemplo, los anillos son "anillos condensados". Cada uno de los anillos del policiclo puede estar sustituido o no sustituido. En determinadas realizaciones, cada anillo del policiclo contiene de 3 a 10 átomos en el anillo, preferiblemente de 5 a 7.

50 El término "sililo" se refiere a una unidad estructural de silicio con tres unidades estructurales de hidrocarbilo unidas al mismo.

55 El término "sustituido" se refiere a unidades estructurales que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más carbonos de la cadena principal. Se entenderá que "sustitución" o "sustituido por" incluye la condición implícita de que dicha sustitución esté de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y del sustituyente, y que la sustitución da como resultado un compuesto estable, por ejemplo, que no sufre transformación espontánea tal como por reordenamiento, ciclación, eliminación, etc. Como se utiliza en el presente documento, se contempla que el término "sustituido" incluya todos los sustituyentes permitidos de compuestos orgánicos. En un aspecto amplio, los

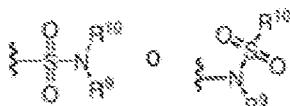
sustituyentes permitidos incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos de compuestos orgánicos.

Los sustituyentes permitidos pueden ser uno o más, iguales o diferentes para los compuestos orgánicos apropiados. Para los fines de esta invención, los heteroátomos tales como el nitrógeno pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquier sustituyente permitido de los compuestos orgánicos descritos en el presente documento que satisfagan las valencias de los heteroátomos. Los sustituyentes pueden incluir cualquier sustituyente descrito en el presente documento, por ejemplo, un halógeno, un hidroxilo, un carbonilo (tal como un carboxilo, un alcoxcarbonilo, un formilo o un acilo), un tiocarbonilo (tal como un tioéster, un tioacetato o un tioformiato), un alcoxilo, un fosforilo, un fosfato, un fosfonato, un fosfinato, un amino, una amido, una amidina, una imina, un ciano, un nitro, una azido, un sulfhidrilo, un

alquilitio, un sulfato, un sulfonato, un sulfamoilo, un sulfonamido, un sulfonilo, un heterociclico, un aralquilo o una unidad estructural aromática o heteroaromática. Los expertos en la técnica entenderán que las unidades estructurales sustituidas en la cadena hidrocarburo pueden sustituirse ellas mismas, si fuera apropiado. A menos que se indique específicamente como "no sustituido", se entiende que las referencias a unidades estructurales químicas en el presente documento incluyen variantes sustituidas. Por ejemplo, la referencia a un grupo o unidad estructural "arilo" incluye implícitamente variantes tanto sustituidas como no sustituidas.

El término "sulfato" está reconocido en la técnica y se refiere al grupo $-OSO_3H$, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El término "sulfonamida" está reconocido en la técnica y se refiere al grupo representado por las fórmulas generales



en la que R_9 y R^{10} representan independientemente hidrógeno o hidrocarbilo, tal como alquilo, o R_9 y R^{10} tomados junto con los átomos interviniéntes completan un heterociclo que tiene desde 4 a 8 átomos en la estructura del anillo.

El término "sulfóxido" está reconocido en la técnica y se refiere al grupo $-S(O)-R^{10}$, en el que R^{10} representa un hidrocarbilo.

El término "sulfonato" está reconocido en la técnica y se refiere al grupo SO_3H , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

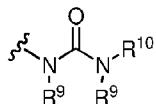
El término "sulfona" está reconocido en la técnica y se refiere al grupo $-S(O)_2-R^{10}$, en el que R^{10} representa un hidrocarbilo.

El término "tioalquilo", como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo tiol.

El término "tioéster", como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo $-C(O)SR^{10}$ o $-SC(O)R^{10}$ en el que R^{10} representa un hidrocarbilo.

El término "tioéter", como se utiliza en el presente documento, es equivalente a un éter, en el que el oxígeno se reemplaza por azufre.

El término "urea" está reconocido en la técnica y puede representarse mediante la fórmula general



en la que R_9 y R^{10} representan independientemente hidrógeno o un hidrocarbilo, tal como alquilo, o cualquier aparición de R_9 tomado junto con R^{10} y el(s) átomo(s) intermedio(s) completa(n) un heterociclo que tiene desde 4 a 8 átomos en la estructura del anillo.

"Grupo protector" se refiere a un grupo de átomos que, cuando se unen a un grupo funcional reactivo en una molécula, enmascaran, reducen o previenen la reactividad del grupo funcional. Por lo general, un grupo protector puede eliminarse selectivamente según se deseé durante el curso de una síntesis. Se pueden encontrar ejemplos de grupos protectores en Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, 3rd Ed., 1999, John Wiley & Sons, NY and Harrison et al., Compendium of Synthetic Organic Methods, Vols. 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY. Los grupos protectores de nitrógeno representativos incluyen, pero no se limitan a, formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, benciloxicarbonilo ("CBZ"), terc-butoxicarbonilo ("Boc"), trimetilsililo ("TMS"), 2-trimetilsililetanosulfonilo ("TES"), grupos trítilo y trítilo sustituido, aliloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo ("Fmoc"), nitroveratriloxicarbonilo ("NVOC") y similares. Los grupos protectores de hidroxilo representativos incluyen, pero no se limitan a, aquellos donde el grupo hidroxilo está acilado (esterificado) o alquilado, tales como éteres bencílicos y trítílicos, así como éteres

alquílicos, éteres tetrahidropiranílicos, éteres trialquilsilílicos (por ejemplo, grupos TMS o TIPS), éteres de glicol, tales como derivados de etilenglicol y propilenglicol y éteres alílicos.

Un paciente o sujeto que se va a tratar con cualquiera de las composiciones de la presente divulgación puede significar un ser humano o un animal no humano. En otra realización, la presente divulgación proporciona composiciones para el tratamiento de una enfermedad ocular en un paciente veterinario que lo necesita, incluyendo, entre otros, perros, caballos, gatos, conejos, jiribos, hámsteres, roedores, aves, mamíferos acuáticos, ganado vacuno, cerdos, camélidos y otros animales zoológicos.

El término "tratar" se refiere a: prevenir la aparición de una enfermedad, trastorno o afección en una célula, un tejido, un sistema, un animal o un ser humano que puede estar predisposto a padecer la enfermedad, el trastorno y/o la afección pero que aún no ha sido diagnosticado; estabilizar una enfermedad, trastorno o afección, es decir, detener su desarrollo; y/o aliviar uno o más síntomas de la enfermedad, trastorno o afección, es decir, provocar la regresión de la enfermedad, trastorno y/o afección.

Como se utiliza en el presente documento, un agente terapéutico que "previene" un trastorno o afección se refiere a un compuesto que, en una muestra estadística, reduce la aparición del trastorno o afección en la muestra tratada con respecto a una muestra de control no tratada, o retrasa la aparición o reduce la gravedad de uno o más síntomas del trastorno o afección en relación con la muestra de control no tratada.

Como se utilizan en el presente documento, los términos "enfermedad ocular", "afección ocular", "enfermedad ocular" y "afección ocular" se refieren a enfermedades/afecciones del ojo(s) que pueden amenazar la vista, provocar molestias oculares y pueden señalar problemas de salud sistémicos.

Como se utiliza en el presente documento, el término "enfermedad del segmento anterior" se refiere a todos los trastornos que afectan la superficie del ojo, la cámara anterior, el iris, el cuerpo ciliar y el cristalino del ojo. La superficie del ojo está compuesta por la córnea, la conjuntiva, los párpados, las glándulas lagrimales y de Meibomio y los nervios interconectados.

Como se utilizan en el presente documento, los términos "enfermedad ocular del segmento posterior" y "enfermedad de la parte posterior del ojo" se refieren a todos los trastornos que afectan el segmento posterior del ojo. Una enfermedad del ojo posterior es una enfermedad que afecta principalmente a un sitio ocular posterior tal como coroides o esclerótica, vítreo, cámara vítreo, retina, nervio óptico y vasos sanguíneos y nervios que vascularizan o inervan un sitio ocular posterior.

Según la divulgación, la enfermedad ocular es una o más seleccionadas del grupo que consiste en síndrome de ojo seco, síndrome de Sjogren, uveítis, uveítis anterior (iritis), coriorretinitis, uveítis posterior, conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, queratitis, queratoconjuntivitis, queratoconjuntivitis vernal (VVKC), queratoconjuntivitis atópica, enfermedades sistémicas mediadas por el sistema inmunológico tales como conjuntivitis cicatrizante y otros trastornos autoinmunitarios de la superficie ocular, blefaritis, escleritis, degeneración macular relacionada con la edad (AMD), retinopatía diabética (DR), edema macular diabético (DME), ocular neovascularización, degeneración macular relacionada con la edad (ARMD), vitreoretinopatía proliferativa (PVR), retinitis por citomegalovirus (CMV), neuritis óptica, neuritis retrobulbar y fruncido macular. Según la invención, la enfermedad ocular es el ojo seco. Una formulación descrita en el presente documento puede usarse como lágrimas artificiales; por ejemplo, las formulaciones se pueden usar para humedecer y lubricar los ojos. Las formulaciones proporcionadas en el presente documento también se pueden usar, o alternativamente, para humedecer lentes de contacto o para humedecer los ojos en presencia de lentes de contacto. En determinadas realizaciones, las formulaciones proporcionadas en el presente documento pueden ser "de venta libre"; es decir, se ofrece directamente al consumidor sin necesidad de receta médica de un proveedor de atención médica.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

La invención se expone en el conjunto de reivindicaciones adjunto. Las realizaciones y/o ejemplos de la siguiente descripción que no están cubiertos por las reivindicaciones adjuntas no se consideran parte de la presente invención.

Agentes activos

De acuerdo con diversos aspectos y realizaciones de los métodos y composiciones proporcionados en el presente documento, las formulaciones de la presente divulgación se formulan en ausencia de cualquier agente farmacéuticamente activo, es decir, cualquier agente farmacéuticamente activo no lipídico y no surfactante que haya recibido aprobación regulatoria para el tratamiento de una afección ocular.

En algunas realizaciones, los agentes activos que pueden excluirse específicamente de diversas realizaciones de las formulaciones del presente documento pueden ser cualquier agente capaz de afectar un procedimiento biológico, especialmente agentes que hayan recibido aprobación regulatoria para el tratamiento de una afección ocular. Los agentes activos (el término ingrediente activo se utiliza en el presente documento de manera intercambiable con el término agente activo) contemplados para su exclusión en el presente documento pueden incluir fármacos, hormonas, citoquinas, toxinas, agentes terapéuticos, vitaminas y similares. En algunas realizaciones, los agentes activos

contemplados para su exclusión en el presente documento de acuerdo con los aspectos y realizaciones divulgados en el presente documento son un agente capaz de, o aprobado para, tratar o prevenir una enfermedad o afección, por ejemplo, en algunas realizaciones, un agente activo es capaz de, o está aprobado para, tratar o prevenir una enfermedad o afección ocular.

- 5 Las composiciones de la presente divulgación se pueden usar como una plataforma de administración de fármacos aplicada por vía tópica o inyectada localmente para la administración de una variedad de agentes activos que incluyen fármacos hidrofóbicos e insolubles en agua. Los agentes activos cuya administración puede potenciarse mediante las composiciones de la presente divulgación, pero que pueden excluirse de las composiciones de la presente divulgación, pueden incluir inhibidores de la calcineurina o inhibidores de mTOR, péptidos, eicosanoides (por ejemplo, prostaciclinas y prostaglandinas), fármacos antiinflamatorios, fármacos autónomos (por ejemplo, betabloqueantes, alfabloqueantes, betaagonistas y alfaagonistas), productos biológicos, agentes de terapia génica (por ejemplo, vectores virales), antiinfecciosos (por ejemplo, antifúngicos, antibióticos y antivirales), retinoides, ARNi, fotosensibilizadores, esteroides (por ejemplo, estrógenos y derivados de los mismos), mezclas de fármacos, inmunomoduladores, agentes quimioterapéuticos, antagonistas del receptor de proteína acoplada a G, inhibidores del receptor tirosina quinasa (RTK), inhibidores de la hormona del crecimiento, inhibidores de integrinas, inhibidores de la vía Sdf1/CXCR4 y antagonistas del receptor nACh, resolvinas, lipoxinas, oxilipinas y similares. En algunas realizaciones, el agente activo cuya administración puede potenciarse mediante composiciones de la presente divulgación, pero que puede excluirse de las composiciones de la presente divulgación, es un corticosteroide, que incluye prednisolona, hidrocortisona, triamcinolona y budesonida. En determinadas realizaciones, el ingrediente activo 10 cuya administración puede potenciarse mediante composiciones de la presente divulgación, pero que puede excluirse de las composiciones de la presente divulgación, puede ser un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (NSAID), por ejemplo inhibidores de Cox-2 tales como celecoxib, rubroxistaurina y nimesulida. En determinadas realizaciones, un agente activo cuya administración puede potenciarse mediante composiciones de la presente divulgación, pero que puede excluirse de las composiciones de la presente divulgación, puede ser un factor anti-crecimiento, las moléculas 15 incluyen, pero no se limitan a, inhibidores del factor crecimiento endotelial vascular (VEGF), tales como pegaptanib (macugen), ranibizumab (lucentis) y bevacizumab (avastin). En algunas realizaciones, el agente activo cuya administración puede potenciarse mediante composiciones de la presente divulgación, pero que puede excluirse de las composiciones de la presente divulgación, es un antibiótico, por ejemplo uno o más antibióticos seleccionados del grupo que consiste en azitromicina, ciprofloxacina, ofloxacina, gatifloxacina, levofloxacina, moxifloxacina, besifloxacina 20 y levofloxacina. En algunas realizaciones, el agente activo cuya administración puede potenciarse mediante composiciones de la presente divulgación, pero que puede excluirse de las composiciones de la presente divulgación, es un antiviral, por ejemplo uno o más antivirales seleccionados del grupo que consiste en ganciclovir, trifluridina, aciclovir, famciclovir, valaciclovir, penciclovir y cidofovir.

Resolvinas, lipoxinas y similares.

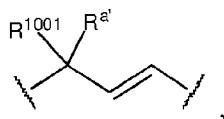
- 35 En algunos aspectos y realizaciones como se describe en el presente documento, cuando las composiciones de la presente divulgación incluyen un agente activo, las resolvinas se excluyen como agente activo. En determinados aspectos y realizaciones, cuando las composiciones de la presente divulgación incluyen un agente activo, los compuestos de fórmula A se excluyen como agente activo, los compuestos de cualquiera de las fórmulas 1-49 se excluyen como agente activo, los compuestos de una cualquiera de las fórmulas I-IX se excluyen como agente activo, 40 los compuestos de lipoxina se excluyen como agente activo, los compuestos de oxilipina se excluyen como agente activo, el profármaco de cualquiera de los anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores se excluyen como agente activo.

Los compuestos opcionalmente excluidos del uso como agentes activos de acuerdo con los aspectos y realizaciones de la presente divulgación, cuando las composiciones de la presente divulgación incluyen un agente activo, incluyen 45 aquellos de fórmula A,



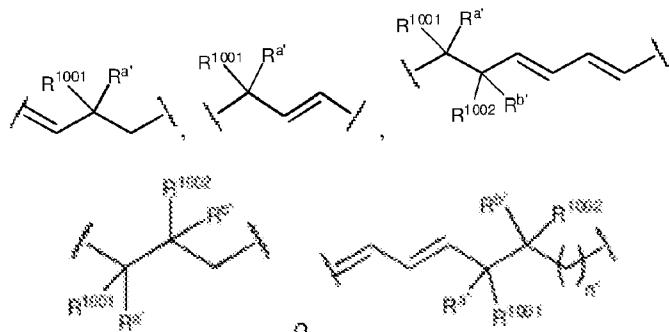
en la que:

- 50 cada uno de W' e Y' es un enlace o un enlazante seleccionado independientemente de un anillo que contiene hasta 20 átomos o una cadena de hasta 20 átomos, con la condición de que W' e Y' puedan incluir independientemente uno o más átomos de nitrógeno, oxígeno, azufre o fósforo, con la condición adicional de que W' e Y' puedan incluir independientemente uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cloro, yodo, bromo, flúor, hidroxi, alcoxi, ariloxi, carboxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, carboxamido, ciano, oxo, tio, alquitio, ariltio, aciltio, alquilsulfonato, arilsulfonato, fosforilo o sulfonilo, con la condición adicional de que W' e Y' puedan contener independientemente uno o más carbocíclicos, heterocíclicos 55 condensados, anillos arilo o heteroarilo, y con la condición adicional de que cuando o' sea 0, y V₁ esté conectado a V₁ mediante un átomo de carbono;



Y' es

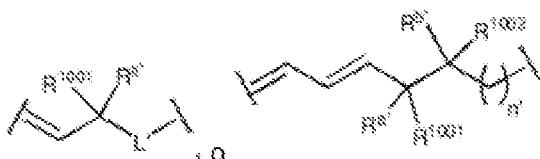
V₁ se selecciona de



5

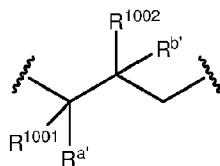
en la que cuando q' es 0 y V₃ es un enlace, n' es 0 o 1; en caso contrario, n' es 1;

V₂ se selecciona de un enlace,

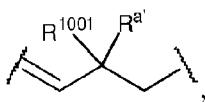


o

10 en la que:



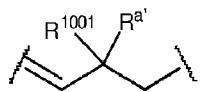
L' se selecciona de -C(R¹⁰⁰³)(R¹⁰⁰⁴)-, en la que cada uno de R¹⁰⁰³ y R¹⁰⁰⁴ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, perfluoroalquilo, alcoxi, arilo o heteroarilo, o R¹⁰⁰³ y R¹⁰⁰⁴ están conectados entre sí para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico; cuando V₃ es



15

L' se selecciona además de W'; y n' es 0 o 1;

V₃ se selecciona de un enlace o

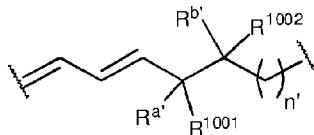


en la que:

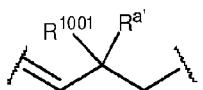
20 cada R¹⁰⁰¹ y R¹⁰⁰² se selecciona independientemente para cada aparición entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, alquilarilo, alcoxi o halo, en el que dicha unidad estructural que contiene alquilo o arilo está opcionalmente sustituida con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente;

cada uno de $R^{a'}$ y $R^{b'}$ se selecciona independientemente para cada aparición entre $-OR'$ o $-N(R')_2$, o $R^{a'}$ adyacente y $R^{b'}$ se toman juntos para formar un anillo epóxido que tiene una configuración cis o trans, en el que cada R' se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, acilo, siliilo, alcoxiacilo, aminoacilo, aminocarbonilo, aloxicarbonilo o un grupo protector;

- 5 o cuando V_1 es



y V_2 es



R^{1002} y $R^{b'}$ ambos son hidrógeno;

- 10 X' se selecciona entre $-CN$, $-C(NH)N(R'')(R'')$, $-C(S)-A'$, $-C(S)R''$, $-C(O)-A'$, $-C(O)-R''$, $-C(O)-SR''$, $-C(O)-NH-S(O)_2-R''$, $-S(O)_2-A'$, $-S(O)_2-R''$, $S(O)_2N(R'')(R'')$, $-P(O)_2-A'$, $-PO(OR'')-A'$, -tetrazol, alquiltetrazol o $-CH_2OH$, en los que A' se selecciona entre $-OR''$, $-N(R'')(R'')$ u $-OM'$;

- 15 cada R'' se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo o una molécula marcadora detectable, en la que cualquier unidad estructural que contiene alquil-, aril- o heteroaril- está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente; y

M' es un catión;

- 20 G' se selecciona de hidrógeno, halo, hidroxi, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, ariloxi, carboxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, carboxamido o una molécula marcadora detectable, en la que cualquier unidad estructural que contiene alquil-, aril- o heteroaril- está opcionalmente sustituida con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente;

o' es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

p' es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

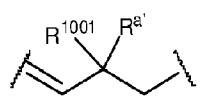
q' es 0, 1 o 2; y

$o' + p' + q'$ es 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

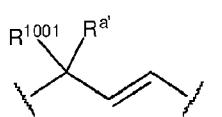
- 25 en la que:

si V_2 es un enlace, entonces q' es 0 y V_3 es un enlace;

si V_3 es

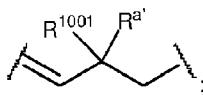


entonces o' es 0, V_1 es

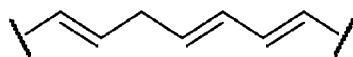


- 30

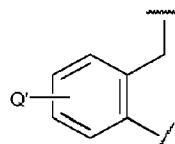
p' es 1 y V_2 es



cualquier doble enlace acíclico puede estar en una configuración cis o trans o está opcionalmente reemplazado por un triple enlace; y cualquiera de las dos

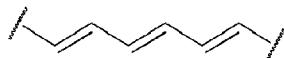


porciones del compuesto, si está presente, se reemplaza opcionalmente por

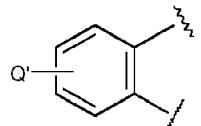


5

o una

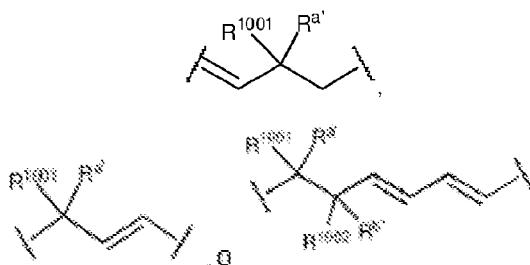


porción del compuesto, si está presente, se reemplaza opcionalmente por



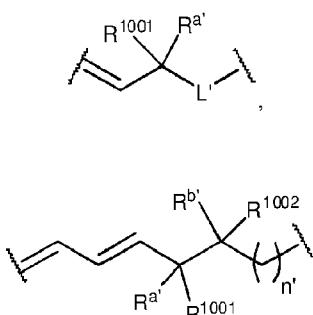
- 10 en la que Q' representa uno o más sustituyentes y cada Q' se selecciona independientemente entre halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxcarbonilo, ariloxicarbonilo, amino, hidroxi, ciano, carboxilo, alcoxcarboniloxi, ariloxicarboniloxi o aminocarbonilo.

En determinadas realizaciones, V₁ se selecciona de



15

En determinadas realizaciones, V₂ se selecciona de un enlace,

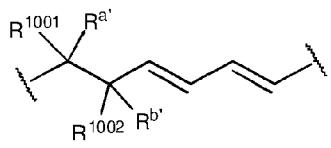


- 20 En determinadas realizaciones, cuando q' es 0 y V₃ es un enlace, n' es 0 o 1; de lo contrario, n' es 1.

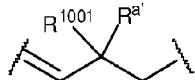
En determinadas realizaciones, p' es 0, 1, 2, 3 o 5.

En determinadas realizaciones, q' es 0 o 1.

En determinadas realizaciones, si V₁ es

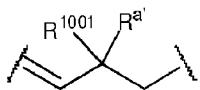


entonces o' es 0 o 1, p' es 1 o 2, o' + p' es 1 o 2, V₂ es



y V₃ es un enlace.

- 5 En determinadas realizaciones, si V₁ es



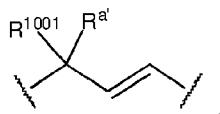
entonces o' es 3, 4 o 5, p' es 0, 1 o 2, o' + p' es 4 o 5, y V₂ es un enlace.

En determinadas realizaciones, si V₂ es un enlace, entonces o' es 0, 3, 4 o 5; p' es 0, 1, 2 o 5, o' + p' es 4 o 5, q' es 0 y V₃ es un enlace.

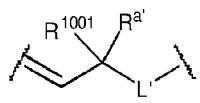
- 10 En determinadas realizaciones, cada uno de W' e Y' se selecciona independientemente de un enlace o alquilo inferior o heteroalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquenilo, alquinilo, arilo, cloro, yodo, bromo, flúor, hidroxi, amino, u oxo.

En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula A es distinto de un compuesto de las fórmulas 48, 48a, 48b, 48c o 48d.

- 15 En determinadas realizaciones de la fórmula A, cuando o' es 2, V₁ es

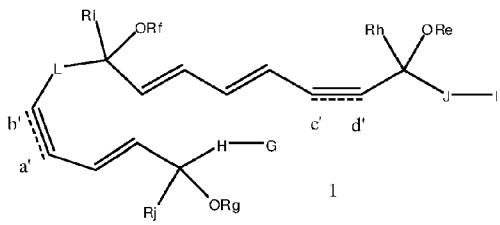


p' es 1, V₂ es



q' es 1, y V₃ es un enlace, al menos una aparición de R¹⁰⁰¹ es distinta del hidrógeno.

- 20 Los compuestos opcionalmente excluidos del uso como agentes activos de la divulgación incluyen los de fórmula 1,



en la que:

Los carbonos a' y b' están unidos por un doble enlace o triple enlace;

Los carbonos c' y d' están unidos por un doble enlace o triple enlace;

- 25 Re, Rf y Rg se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, acilo (por ejemplo, alcoxiacilo, aminoacilo), aminocarbonilo, alcoxycarbonilo o sililo;

R_h, R_i y R_j se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, perfluoroalquilo, arilo o heteroarilo;

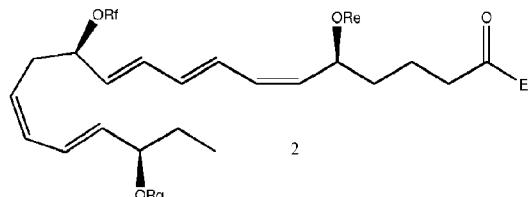
I se selecciona de -C(O)-E, -SO₂-E, -PO(OR)-E, donde E es hidroxi, alcoxi, ariloxi, amino, alquilamino, dialquilamino o arilamino; y R es hidrógeno o alquilo;

- 5 J, L y H son enlazantes seleccionados independientemente de un anillo que contiene hasta 20 átomos o una cadena de hasta 20 átomos, con la condición de que J, L y H puedan incluir independientemente uno o más átomos de nitrógeno, oxígeno, azufre o fósforo, y además con la condición de que J, L y H puedan incluir independientemente uno o más sustituyentes seleccionados de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cloro, yodo, bromo, flúor, hidroxi, alcoxi, ariloxi, carboxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, carboxamido, ciano, oxo, tio, alquistio, ariltio, aciltio, alquilsulfonato, arilsulfonato, fosforilo y sulfonilo, y con la condición adicional de que J, L y H también puedan contener uno o más anillos carbocíclicos, heterocíclicos, arilo o heteroarilo condensados, y con la condición de que el enlazante J esté conectado al grupo C(R)OR adyacente mediante un átomo de carbono;
- 10 10 G se selecciona entre hidrógeno, alquilo, perfluoroalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cloro, yodo, bromo, flúor, hidroxi, alcoxi, ariloxi, carboxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino o carboxamido;

- 15 15 o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En determinadas realizaciones, se forma una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto mediante la derivación de E, en el que E es -OM, donde M es un catión seleccionado entre amonio, tetraalquilamonio, Na, K, Mg y Zn.

En determinadas realizaciones, cuando las composiciones de la presente divulgación incluyen un agente activo, un compuesto de fórmula 1, representado por la fórmula 2, se excluye opcionalmente de tales composiciones:



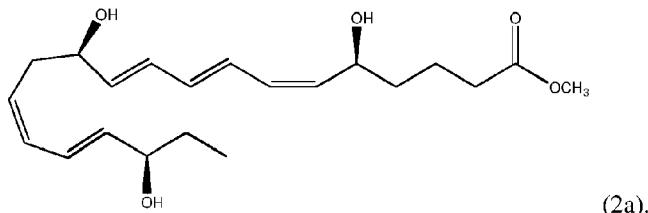
20

en la que:

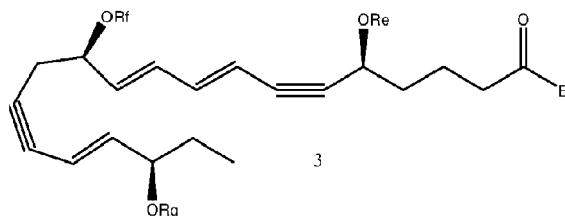
E, Re, Rf y Rg son como se definen anteriormente.

- 25 En determinadas realizaciones, cuando las composiciones de la presente divulgación incluyen un agente activo, se forma una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto mediante la derivación de E, en la que E es -OM, donde M es un catión seleccionado entre amonio, tetraalquilamonio, Na, K, Mg y Zn están opcionalmente excluidos de tales composiciones.

Los compuestos de ejemplo de fórmula 2 opcionalmente excluidos de tales composiciones incluyen el compuesto 2a,



- 30 En determinadas realizaciones, cuando las composiciones de la presente divulgación incluyen un agente activo, un compuesto de fórmula 1, representado por la fórmula 3, se excluye opcionalmente de tales composiciones.

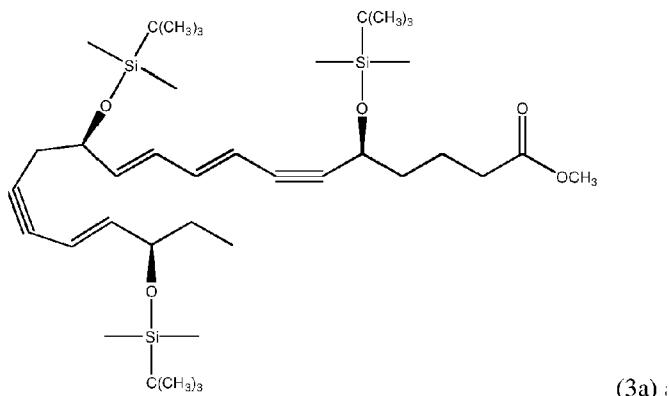


en la que:

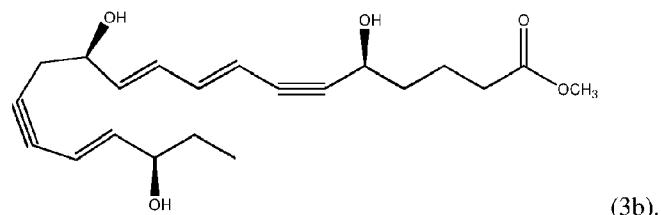
E, Re, Rf y Rg son como se definen anteriormente.

En determinadas realizaciones, cuando las composiciones de la presente divulgación incluyen un agente activo, se forma una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto mediante la derivación de E, en el que E es -OM, donde M es un catión seleccionado entre amonio, tetraalquilamonio, Na, K, Mg y Zn están opcionalmente excluidos de tales 5 composiciones.

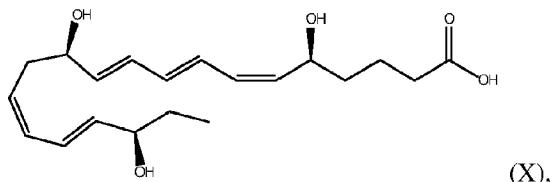
Los compuestos de ejemplo de fórmula 3 opcionalmente excluidos de tales composiciones incluyen el compuesto 3a,



y el compuesto 3b,

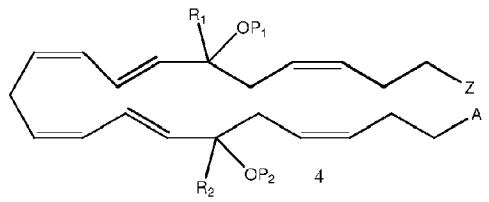


10 Otros compuestos de ejemplo de fórmula 1 opcionalmente excluidos de tales composiciones incluyen el compuesto X,



y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 Otros compuestos opcionalmente excluidos para su uso como ingredientes activos en tales composiciones, cuando las composiciones de la presente divulgación incluyen un agente activo, incluyen aquellos de fórmula 4, en la que:



A es H o -OP4;

P1, P2 y P4 cada uno individualmente es un grupo protector o átomo de hidrógeno;

20 R1 y R2 cada uno individualmente es un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado, grupo arilo sustituido o no sustituido, grupo alquilarilo sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado, átomo de halógeno, átomo de hidrógeno;

Z es -C(O)OR^d, -C(O)NR^cRC, -C(O)H, -C(NH)NR^cRC, -C(S)H, -C(S)OR^d, -C(S)NR^cRC, -CN, preferiblemente un ácido carboxílico, éster, amida, tioéster, tiocarboxamida o un nitrilo;

5 cada R^a, si está presente, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo (C1-C6), alquenilo (C2-C6), alquinilo (C2-C6), cicloalquilo (C3-C8), ciclohexilo, cicloalquilalquilo (C4-C11), arilo (C5-C10), fenilo, arilalquilo (C6-C16), bencilo, heteroalquilo de 2-6 miembros, heterociclico de 3-8 miembros, morfolinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, piperidinilo, heterocicliclalquilo de 4-11 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros y heteroarilalquilo de 6-16 miembros;

10 10 cada R^b, si está presente, es un grupo adecuado seleccionado independientemente entre =O, -OR^d, haloalquiloglixi (C1-C3), -OCF₃, =S, -SR^d, =NR^d, =NOR^d, -NR^cRC, halógeno, -CF₃, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -S(O)R^d, -S(O)₂R^d, -S(O)₂OR^d, -S(O)NR^cRC, -S(O)₂NR^cRC, -OS(O)R^d, -OS(O)₂R^d, -OS(O)₂OR^d, -OS(O)₂NR^cRC, -C(O)R^d, -C(O)OR^d, -C(O)NR^cRC, -C(NH)NR^cRC, -C(NR^a)NR^cRC, -C(NOH)R^a, -C(NOH)NR^cRC, -OC(O)R^d, -OC(O)OR^d, -OC(O)NR^cRC, -OC(NH)NR^cRC, -OC(NR^a)NR^cRC, -[NHC(O)]_nR^d, -[NR^aC(O)]_nR^d, -[NHC(O)]_nOR^d, -[NR^aC(O)]_nOR^d, -[NHC(O)]_nNR^cRC, -[NR^aCO]_nNR^cRC, -[NHC(NH)]_nNR^cRC y -[NR^aC(NR^a)]_nNR^cRC;

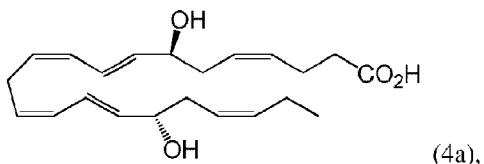
15 cada R^c, si está presente, es independientemente un grupo protector o R^a, o, alternativamente, dos R^c tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclico o heteroarilo de 5 a 8 miembros que incluye opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales y opcionalmente sustituido con uno o más de grupos R^a iguales o diferentes o R^b adecuados;

cada n independientemente es un número entero desde 0 a 3;

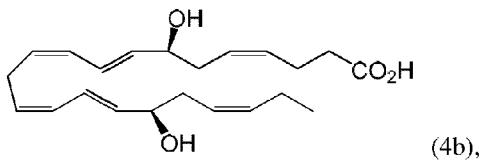
cada R^d independientemente es un grupo protector o R^a;

o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 Los compuestos de ejemplo de fórmula 4 opcionalmente excluidos de tales composiciones incluyen el compuesto 4a,

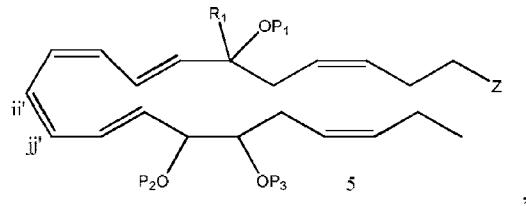


compuesto 4b,



y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25 Otros compuestos opcionalmente excluidos para su uso como agentes activos en tales composiciones, cuando las composiciones de la presente divulgación incluyen un agente activo, incluyen los de fórmula 5,



o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

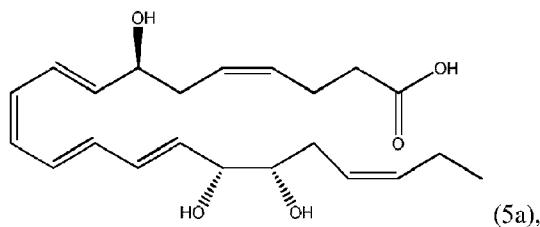
la estereoquímica del enlace carbono i'i a carbono jj' es cis o trans;

30 P₃ es un grupo protector o átomo de hidrógeno; y

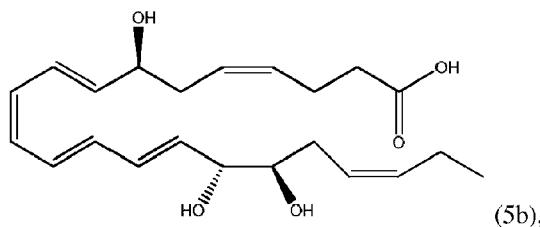
P₁, P₂, R₁ y Z son como se definen anteriormente en la fórmula 4.

En determinadas realizaciones, la estereoquímica del enlace carbono i'i a carbono jj' es trans.

Los compuestos de ejemplo de fórmula 5 opcionalmente excluidos de tales composiciones incluyen el compuesto 5a,

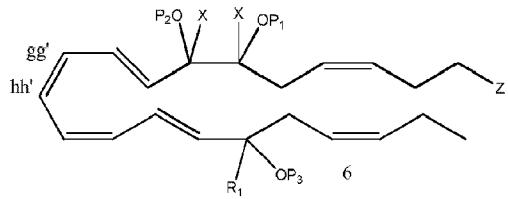


compuesto 5b,



y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 5 Otros compuestos opcionalmente excluidos para su uso como agentes activos en tales composiciones, cuando las composiciones de la presente divulgación incluyen un agente activo, incluyen los de fórmula 6,



o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

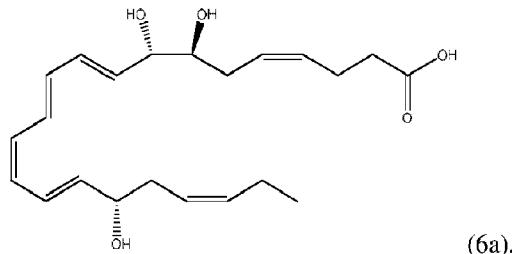
la estereoquímica del enlace del carbono gg' al carbono hh' es cis o trans;

- 10 cada X representa hidrógeno o, en conjunto, ambos grupos X representan un metíleno sustituido o no sustituido, un átomo de oxígeno, un átomo de N sustituido o no sustituido o un átomo de azufre de manera que se forma un anillo de tres miembros; y

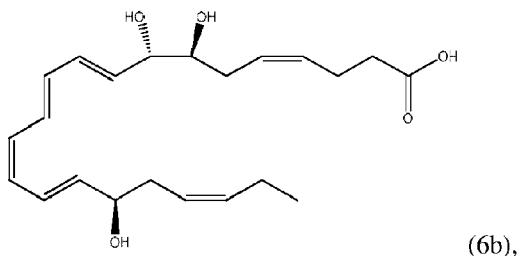
P₁, P₂, P₃, R₁ y Z son como se definen anteriormente.

En determinadas realizaciones, la estereoquímica del enlace del carbono gg' al carbono hh' es trans.

- 15 Los compuestos de ejemplo de fórmula 6 opcionalmente excluidos de tales composiciones incluyen el compuesto 6a,

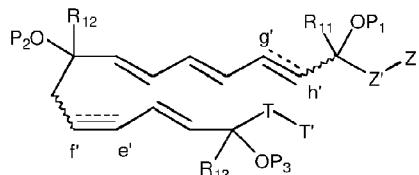


compuesto 6b,



y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otros compuestos opcionalmente excluidos para su uso como agentes activos en tales composiciones, cuando las composiciones de la presente divulgación incluyen un agente activo, incluyen los de fórmula 7,



7

o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

Los carbonos e' y f están conectados por un doble enlace o un triple enlace, y cuando el carbono e' está conectado al carbono f mediante un doble enlace la estereoquímica es cis o trans;

10 Los carbonos g' y h' están conectados por un doble enlace o un triple enlace y cuando el carbono g' está conectado al carbono h' mediante un doble enlace la estereoquímica es cis o trans;

m es 0 o 1;

T' es hidrógeno, alquilo (C1-C6), alquenilo (C2-C6), alquinilo (C2-C6), arilo (C5-C14), arilalquilo (C6-C16), heteroarilo de 5-14 miembros, heteroarylalquilo de 6-16 miembros, o $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$;

T es $-(\text{CH}_2)_q-$ o $-(\text{CH}_2)_q-\text{O}-$, donde q es un número entero desde 0 a 6;

15 Z' es alquíleno (C1-C6) opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 de los mismos o diferentes átomos de halógeno, -(CH₂)_p-O-CH₂- o -(CH₂)_m-S-CH₂-, donde p es un número entero de 0 a 4;

R₁₁, R₁₂ y R₁₃ cada uno individualmente es un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado, un grupo arilo sustituido o no sustituido, un grupo alquilarilo sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado, alcoxi C₁₋₄, átomo de halógeno, -CH₂R₁₄, -CHR₁₄R₁₄, -CR₁₄R₁₄R₁₄, o un átomo de hidrógeno;

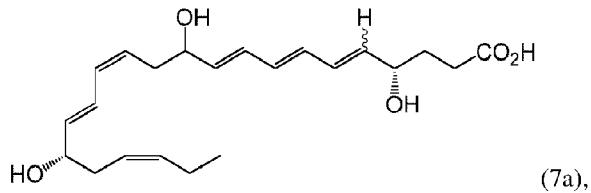
20 R₁₄ se selecciona independientemente para cada aparición entre -CN, -NO₂ o halógeno; y P₁, P₂, P₃ y Z son como se definen anteriormente.

En determinadas realizaciones, los carbonos e' y f están conectados mediante un doble enlace cis.

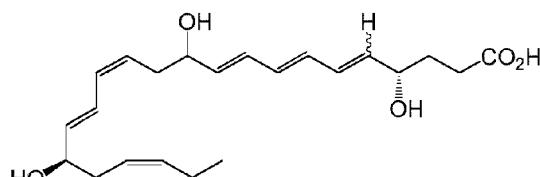
En determinadas realizaciones, los carbonos g' y h' están conectados mediante un doble enlace.

En determinadas realizaciones, los carbonos e' y f están conectados mediante un doble enlace cis y los carbonos g' y h' están conectados mediante un doble enlace.

Los compuestos de ejemplo de fórmula 7 opcionalmente excluidos de tales composiciones incluyen el compuesto 7a,



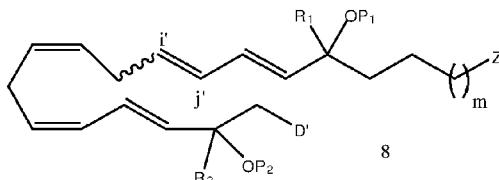
compuesto 7b,



(7b),

y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otros compuestos opcionalmente excluidos para su uso como agentes activos en tales composiciones, cuando las composiciones de la presente divulgación incluyen un agente activo, incluyen los de fórmula 8,



5

o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

la estereoquímica del enlace carbono i' a carbono j' es cis o trans;

m es 0 o 1;

D' es CH₃, -CH=CHCH₂U o -CH=CHCH₂CH₂A;

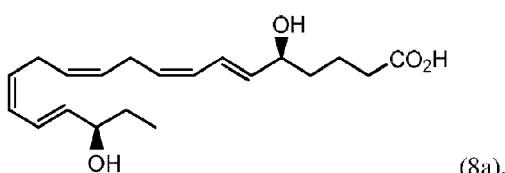
10 U es un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, alcoxi, ariloxi, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxcarbonilo, ariloxicarbonilo, alcoxcarboniloxi y ariloxicarboniloxi, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido;

A es H o -OP₄;

P₁, P₂, P₄, R₁, R₂ y Z son como se definen anteriormente.

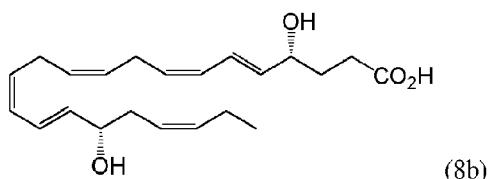
En determinadas realizaciones, la estereoquímica del enlace carbono i' a carbono j' es cis.

15 Los compuestos de ejemplo de fórmula 8 opcionalmente excluidos de tales composiciones incluyen el compuesto 8a,



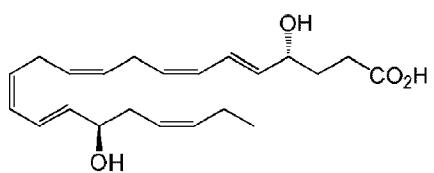
(8a),

compuesto 8b,



(8b),

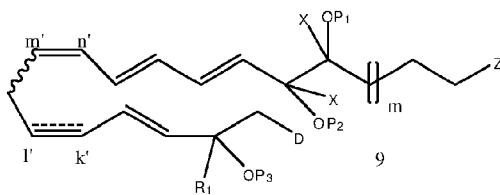
compuesto 8c,



20

y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otros compuestos opcionalmente excluidos para su uso como agentes activos en tales composiciones, cuando las composiciones de la presente divulgación incluyen un agente activo, incluyen los de fórmula 9,



o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

Los carbonos k' y l' están conectados por un doble enlace o un triple enlace, y cuando el carbono k' está conectado al carbono l' mediante un doble enlace la estereoquímica es cis o trans;

- 5 la estereoquímica del doble enlace carbono m' a carbono n' es cis o trans;

m es 0 o 1;

D es $-\text{CH}_3$ o $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$;

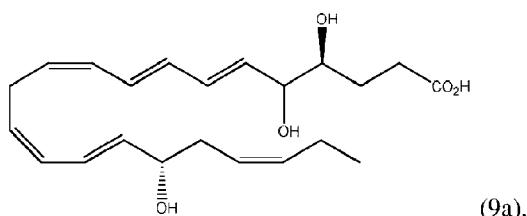
P_1 , P_2 , P_3 , R_1 , X y Z son como se definen anteriormente.

En determinadas realizaciones, la estereoquímica del doble enlace del carbono m' al carbono n' es cis.

- 10 En determinadas realizaciones, los carbonos k' y l' están conectados mediante un doble enlace cis.

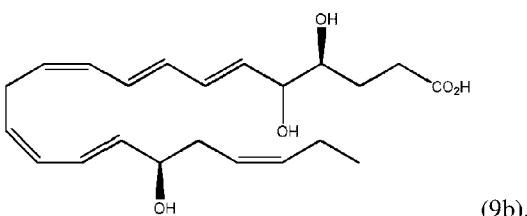
En determinadas realizaciones, la estereoquímica del doble enlace del carbono m' al carbono n' es cis y los carbonos k' y l' están conectados mediante un doble enlace cis.

Los compuestos de ejemplo de fórmula 9 opcionalmente excluidos de tales composiciones incluyen el compuesto 9a,



(9a),

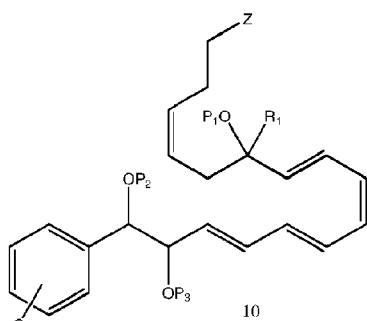
- 15 compuesto 9b,



(9b),

y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otros compuestos opcionalmente excluidos para su uso como agentes activos en tales composiciones, cuando las composiciones de la presente divulgación incluyen un agente activo, incluyen los de fórmula 10,



20 ,

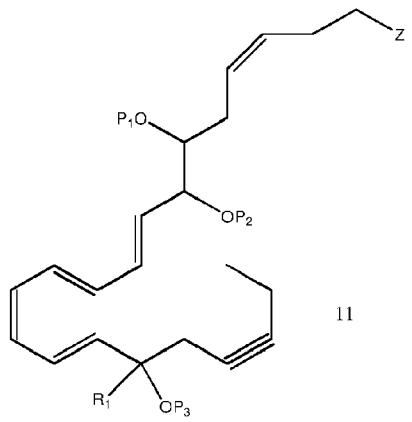
o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

P₁, P₂, P₃, R₁ y Z son como se definen anteriormente; y

Q representa uno o más sustituyentes y cada Q individualmente, si está presente, es un átomo de halógeno o un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, alcoxi, ariloxi, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, aloxicarbonilo, ariloxicarbonilo, amino, hidroxi, ciano, carboxilo, aloxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi o aminocarbonilo ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido.

5

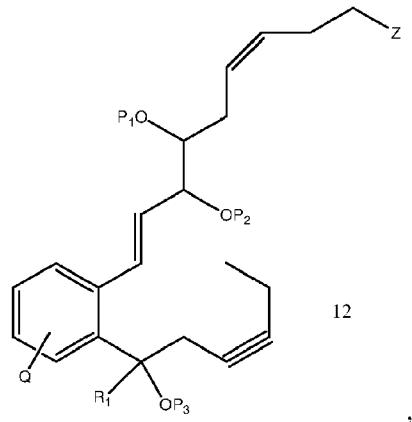
Otros compuestos opcionalmente excluidos para su uso como agentes activos en tales composiciones, cuando las composiciones de la presente divulgación incluyen un agente activo, incluyen los de fórmula 11,



o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

10 P₁, P₂, P₃, R₁, y Z son como se definen anteriormente.

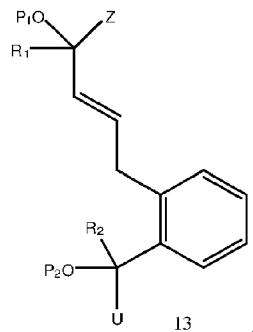
Otros compuestos opcionalmente excluidos para su uso como agentes activos en tales composiciones, cuando las composiciones de la presente divulgación incluyen un agente activo, incluyen los de fórmula 12,



o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que

15 P₁, P₂, P₃, Q, R₁ y Z son como se definen anteriormente.

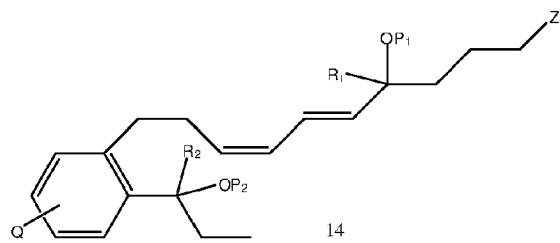
Otros compuestos opcionalmente excluidos para su uso como agentes activos en tales composiciones, cuando las composiciones de la presente divulgación incluyen un agente activo, incluyen los de fórmula 13.



o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

P_1 , P_2 , R_1 , R_2 , U y Z son como se definen anteriormente.

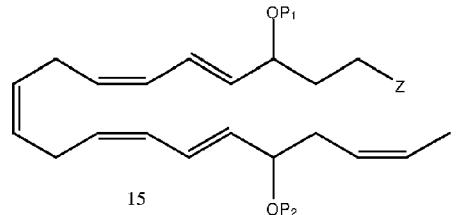
5 Otros compuestos opcionalmente excluidos para su uso como agentes activos en tales composiciones, cuando las
composiciones de la presente divulgación incluyen un agente activo, incluyen los de fórmula 14,



o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

P_1 , P_2 , R_1 , R_2 , Q y Z son como se definen anteriormente.

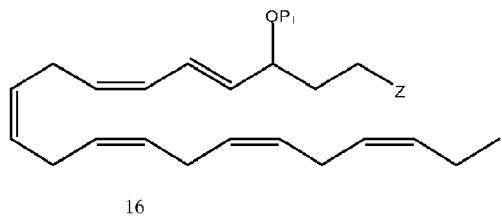
10 Otros compuestos opcionalmente excluidos para su uso como agentes activos en tales composiciones, cuando las
composiciones de la presente divulgación incluyen un agente activo, incluyen los de fórmula 15,



o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

P_1 , P_2 y Z son como se definen anteriormente.

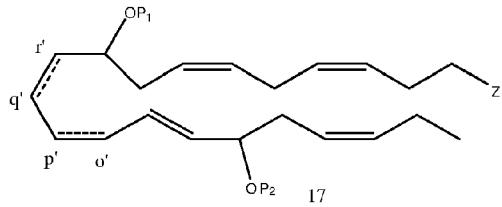
15 Otros compuestos opcionalmente excluidos para su uso como agentes activos en tales composiciones, cuando las
composiciones de la presente divulgación incluyen un agente activo, incluyen los de fórmula 16,



o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

P_1 y Z son como se definen anteriormente.

20 Otros compuestos opcionalmente excluidos para su uso como agentes activos en tales composiciones, cuando las
composiciones de la presente divulgación incluyen un agente activo, incluyen los de fórmula 17,



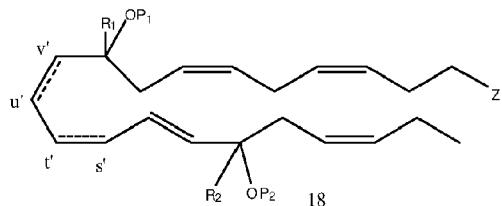
o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

Los carbonos o' y p' están conectados por un enlace simple o doble (por ejemplo, un doble enlace cis o trans);

Los carbonos q' y r' están conectados por un enlace simple o doble (por ejemplo, un doble enlace cis o trans); y

5 P_1 , P_2 y Z son como se definen anteriormente.

Otros compuestos opcionalmente excluidos para su uso como agentes activos en tales composiciones, cuando las composiciones de la presente divulgación incluyen un agente activo, incluyen los de fórmula 18,



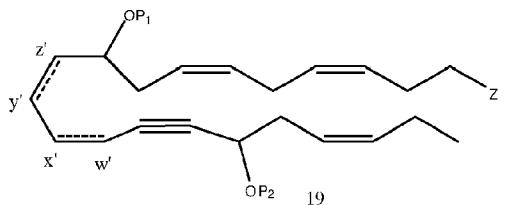
o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

10 la estereoquímica del doble enlace carbono s' a carbono t' es cis o trans;

la estereoquímica del doble enlace carbono u' a carbono v' es cis o trans; y

P_1 , P_2 , R_1 , R_2 y Z son como se definen anteriormente.

Otros compuestos opcionalmente excluidos para su uso como agentes activos en tales composiciones, cuando las composiciones de la presente divulgación incluyen un agente activo, incluyen los de fórmula 19,



15

o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

Los carbonos w' y x' están conectados por un enlace simple o doble;

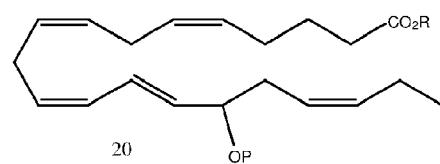
Los carbonos y' y z' están conectados por un enlace simple o doble; y

P_1 , P_2 y Z son como se definen anteriormente.

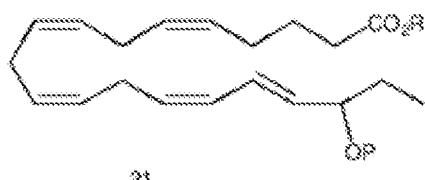
20 En determinadas realizaciones de las fórmulas 4 a 19, cada R^b, si está presente, es un grupo adecuado seleccionado independientemente entre =O, -OR^d, haloalquiloxi (C1-C3), -OCF₃, =S, -SR^d, =NR^d, =NOR^d, -NR^cR^c, halógeno, -CF₃, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -S(O)R^d, -S(O)₂R^d, -S(O)₂OR^d, -S(O)NR^cR^c, -S(O)₂NR^cR^c, -OS(O)R^d, -OS(O)₂R^d, -OS(O)₂OR^d, -OS(O)₂NR^cR^c, -C(O)R^d, -C(O)OR^d, -C(O)NR^cR^c, -C(NH)NR^cR^c, -C(NR^a)NR^cR^c, -C(NO₂)R^a, -C(NO₂)NR^cR^c, -OC(O)R^d, -OC(O)OR^d, -OC(O)NR^cR^c, -OC(NH)NR^cR^c, -OC(NR^a)NR^cR^c, -[NHC(O)]_nR^d, -[NR^aC(O)]_nR^d, -[NHC(O)]_nOR^d, [NHC(O)]_nNR^cR^c, -[NR^aC(O)]_nNR^cR^c, -[NHC(NH)]_nNR^cR^c y -[NR^aC(NR^a)]_nNR^cR^c.

25

Otros compuestos opcionalmente excluidos para su uso como agentes activos en tales composiciones, cuando las composiciones de la presente divulgación incluyen un agente activo, incluyen los de fórmula 20.

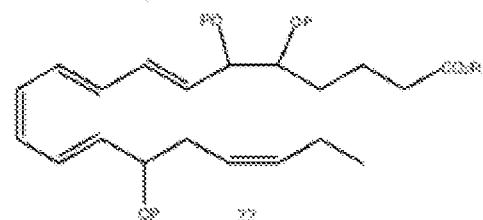


Fórmula 21,



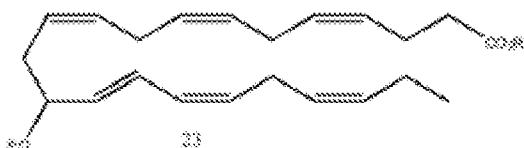
21

Fórmula 22,



22

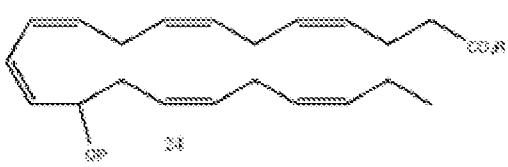
Fórmula 23,



23

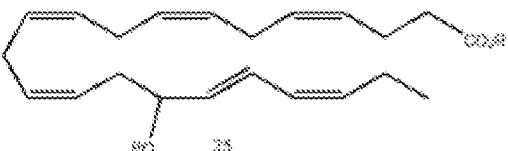
5

Fórmula 24,



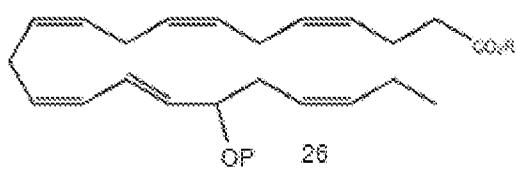
24

Fórmula 25,



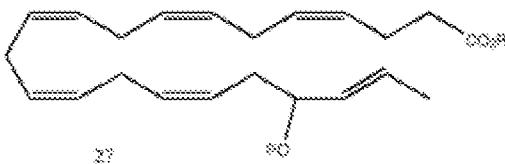
25

Fórmula 26,

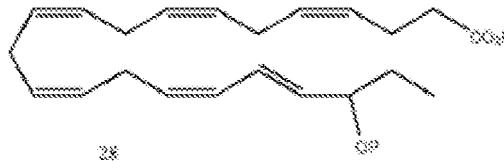


26

Fórmula 27,



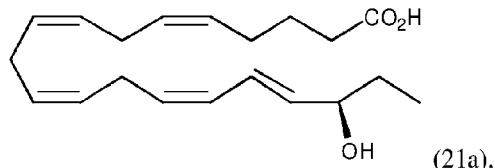
o Fórmula 28,



o las sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, en la que

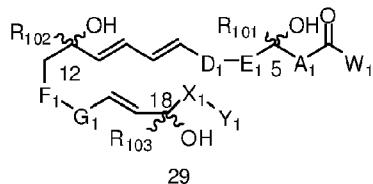
5 cada P se selecciona individualmente de H o un grupo protector; y R es H, alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, glicerol), alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆.

Los compuestos de ejemplo de fórmula 21 opcionalmente excluidos de tales composiciones incluyen el compuesto 21a,



y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 Otros compuestos opcionalmente excluidos para su uso como agentes activos en tales composiciones, cuando las composiciones de la presente divulgación incluyen un agente activo, incluyen los de fórmula 29,



y las sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que:

D₁-E₁ y F₁-G₁ son independientes cis o trans -C=C- o -C=C-;

15 R₁₀₁, R₁₀₂ y R₁₀₃ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo (C_{1-C4}) de cadena lineal o ramificada, alquenilo (C_{2-C4}), alquinilo (C_{2-C4}), alcoxi (C_{1-C4}), -CH₂R₁₀₄, -CHR₁₀₄R₁₀₄ y -CR₁₀₄R₁₀₄R₁₀₄;

cada R₁₀₄ se selecciona independientemente de CN, -NO₂ y halógeno;

W₁ se selecciona de -R₁₀₅, -OR₁₀₅, -SR₁₀₅ y -NR₁₀₅R₁₀₅;

20 cada R₁₀₅ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo (C_{1-C6}), alquenilo (C_{2-C6}) o alquinilo (C_{2-C6}) opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos o diferentes grupos R, arilo (C_{5-C14}) opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos o diferentes grupos R, fenilo opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos o diferentes grupos R, arilalquilo (C_{6-C16}) opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos o diferentes grupos R, heteroarilo de 5-14 miembros opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos o diferentes grupos R, heteroarilalquilo de 6-16 miembros opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos o diferentes grupos R y una molécula marcadora detectable;

25 A₁ se selecciona de alquieno (C_{1-C6}) opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 de los mismos o diferentes átomos de halógeno, -(CH₂)_m-O-CH₂- y -(CH₂)_m-S-CH₂-; donde m es un número entero de 0 a 4;

X₁ se selecciona de -(CH₂)_n- y -(CH₂)_n-O-, en el que n es un número entero de 0 a 6;

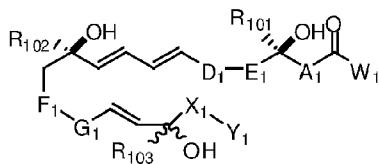
5 Y₁ se selecciona de hidrógeno, alquilo (C1-C6), alquenilo (C2-C6) o alquinilo (C2-C6), opcionalmente sustituido con uno o más de grupos R₁₀₀ iguales o diferentes, arilo (C5-C14) opcionalmente sustituido con uno o más de grupos R₁₀₀ iguales o diferentes, fenilo, opcionalmente sustituidos con uno o más de grupos R₁₀₀ iguales o diferentes, arilalquilo (C6-C16) opcionalmente sustituido con uno o más de grupos R₁₀₀ iguales o diferentes, heteroarilo de 5-14 miembros opcionalmente sustituido con uno o más de grupos R₁₀₀ iguales o diferentes, heteroarilalquilo de 6-16 miembros opcionalmente sustituido con uno o más de grupos R₁₀₀ iguales o diferentes y una molécula marcadora detectable;

10 cada R₁₀₀ se selecciona independientemente de un grupo electronegativo, =O, -OR^{a1}, haloalquiloxi (C1-C3), =S, -SR^{a1}, =NR^{a1}, =NONR^{a1}, -NR^{c1}R^{c1}, halógeno, -CF₃, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N2, -N3, -S(O)R^{a1}, -S(O)₂R^{a1}, -S(O)₂OR^{a1}, -S(O)₂NR^{c1}R^{c1}, -OS(O)R^{a1}, -OS(O)₂R^{a1}, -OS(O)₂OR^{a1}, -OS(O)₂NR^{c1}R^{c1}, -C(O)R^{a1}, -C(O)OR^{a1}, -C(O)NR^{c1}R^{c1}, -C(NH)NR^{c1}R^{c1}, -O-C(O)R^{a1}, -O-C(O)OR^{a1}, -O-C(O)NR^{c1}R^{c1}, -OC(NH)NR^{c1}R^{c1}, -NHC(O)R^{a1}, -NHC(O)OR^{a1}, -NHC(O)NR^{c1}R^{c1} y -NHC(NH)NR^{c1}R^{c1};

15 cada R^{a1} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo (C1-C4), alquenilo (C2-C4) o alquinilo (C2-C4); y cada R^{c1} es independientemente un R^{a1} o, alternativamente, R^{c1}R^{c1} tomado junto con el átomo de nitrógeno al que está unido forma un anillo de 5 o 6 miembros.

15 En determinadas realizaciones de la fórmula 29, cuando X₁-Y₁ es -CH₂CH₃, entonces al menos uno de R₁₀₁, R₁₀₂ o R₁₀₃ es distinto del hidrógeno.

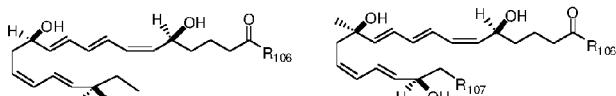
En determinadas realizaciones, un compuesto de fórmula 29 está representado por la fórmula 30 y opcionalmente se excluye de dichas composiciones.



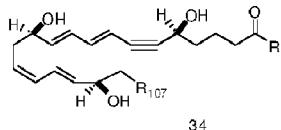
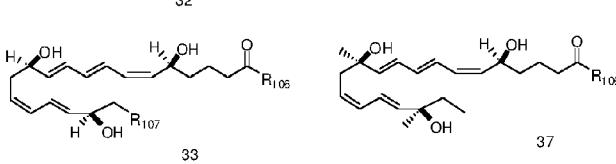
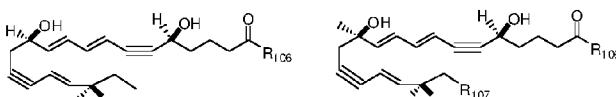
30

20 y las sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que: Di-Ei y F₁-G₁ son independientemente *cis* o *trans* -C=C-o -C=C-; y R₁₀₁, R₁₀₂, R₁₀₃, R₁₀₄, W₁, R₁₀₅, A₁, X₁, n, Y₁, R₁₀₀, R^{a1} y R^{c1} son como se definen anteriormente.

Otros compuestos opcionalmente excluidos para su uso como agentes activos en tales composiciones, cuando las composiciones de la presente divulgación incluyen un agente activo, incluyen los de las fórmulas 31 a 37.



25



34

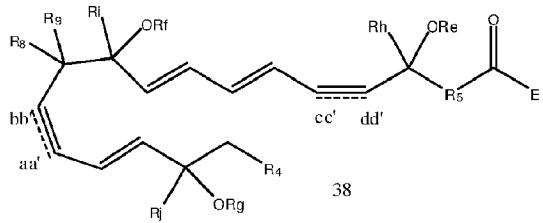
y las sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:

30 R₁₀₆ es -OH, -OCH₃, -OCH(CH₃)₂ o -NHCH₂CH₃; y

R₁₀₇ es



Otros compuestos opcionalmente excluidos para su uso como agentes activos en tales composiciones, cuando las composiciones de la presente divulgación incluyen un agente activo, incluyen los de fórmula 38.



5 en la que:

Los carbonos aa' y bb' están conectados por un doble o triple enlace;

Los carbonos cc' y dd' están conectados por un doble o triple enlace;

Re, Rf y Rg se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, acilo (por ejemplo, alcoxiacilo, aminoacilo), aminocarbonilo, aloxicarbonilo o sililo;

10 E es hidroxilo, alcoxi, ariloxi, amino, alquilamino, dialquilamino o arilamino;

Rh, Ri y Rj se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, perfluoroalquilo, arilo o heteroarilo;

R4 se selecciona entre hidrógeno, alquilo, perfluoroalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, flúor, hidroxilo, alcoxi, ariloxi;

15 R5 se selecciona de i-iv como sigue: i) CH₂CH(R₆)CH₂, donde R₆ es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, perfluoroalquilo, arilo, heteroarilo, flúor, hidroxilo o alcoxi; ii) CH₂C(R₆R₇)CH₂, donde R₆ y R₇ son cada uno independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, perfluoroalquilo, arilo o flúor, o R₆ y R₇ están conectados entre sí para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico; iii) CH₂OCH₂, CH₂C(O)CH₂, o CH₂CH₂; o iv) R₅ es un anillo carbocíclico, heterocíclico, arilo o heteroarilo; y

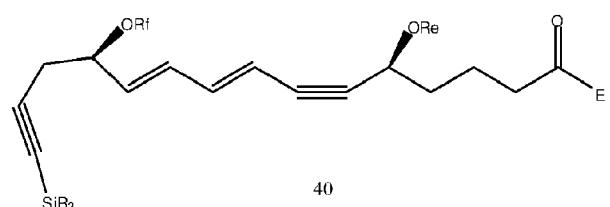
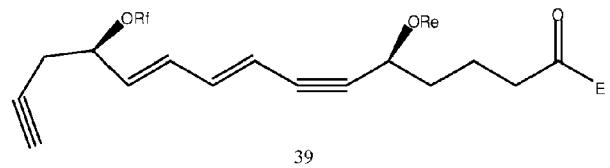
20 R₈ y R₉ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, perfluoroalquilo, alcoxi, arilo o heteroarilo, o R₈ y R₉ están conectados entre sí para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;

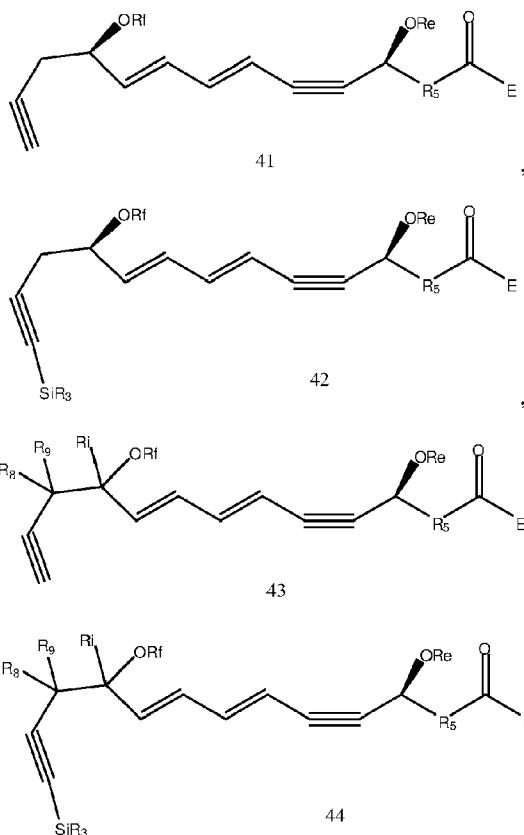
o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En determinadas realizaciones R₈ y R₉ son hidrógeno.

25 En determinadas realizaciones, se forma una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto mediante la derivación de E, en el que E es -OM, donde M es un catión seleccionado entre amonio, tetraalquilamonio, Na, K, Mg y Zn opcionalmente se excluye de tales composiciones.

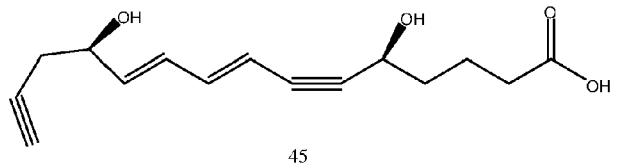
Otros compuestos opcionalmente excluidos para su uso como agentes activos en tales composiciones, cuando las composiciones de la presente divulgación incluyen un agente activo, incluyen los de las fórmulas 39-44,





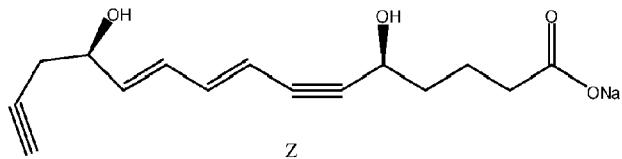
- 5 y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que: Re , Rf , E , Ri , R_5 , R_8 y R_9 son como se definen anteriormente.

Los compuestos de ejemplo de las fórmulas 39, 41 y 43 incluyen:

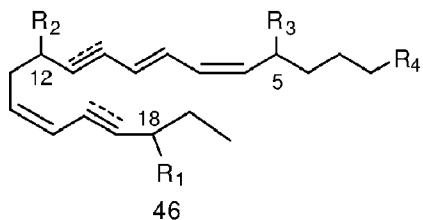


y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 10 En determinadas realizaciones, cuando las composiciones de la presente divulgación incluyen un agente activo, se forma una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto mediante la derivación de E , en la que E es $-\text{OM}$, donde M es un catión seleccionado entre amonio, tetraalquilamonio, Na , K , Mg y Zn están opcionalmente excluidos de tales composiciones. Ejemplos de tales compuestos incluyen el compuesto Z ,



- 15 Otros compuestos opcionalmente excluidos para su uso como agentes activos en tales composiciones, cuando las composiciones de la presente divulgación incluyen un agente activo, incluyen los de fórmula 46.



o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

cada \equiv designa independientemente un enlace doble o triple;

5 R^1 , R^2 y R^3 son cada uno independientemente OR , OX^1 , SR , SX^2 , $N(R)_2$, NHX^3 , $NRC(O)R$, $NRC(O)N(R)_2$, $C(O)OR$, $C(O)N(R)_2$, SO_2R , $NRSO_2R$, $C(O)R$ o $SO_2N(R)_2$;

cada R se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6} , un anillo de 3-8 miembros saturado, parcialmente insaturado o arilo que tiene desde 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o;

10 dos R del mismo nitrógeno se toman junto con el nitrógeno para formar un anillo heterocílico o heteroarilo de 5-8 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

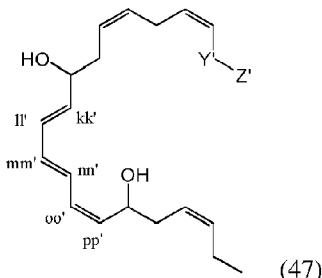
cada X^1 es independientemente un grupo protector de hidroxilo adecuado;

cada X^2 es independientemente un grupo protector tiol adecuado;

cada X^3 es independientemente un grupo protector amino adecuado; y

R^4 es $NRC(O)R$, $NRC(O)N(R)_2$, $C(O)OR$, $C(O)N(R)_2$, SO_2R , $NRSO_2R$, $C(O)R$ o $SO_2N(R)_2$.

15 Otros compuestos opcionalmente excluidos para su uso como agentes activos en tales composiciones, cuando las composiciones de la presente divulgación incluyen un agente activo, incluyen los de fórmula 47.



o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

la estereoquímica del doble enlace del carbono kk' al carbono ll' es cis o trans;

20 la estereoquímica del doble enlace del carbono mm' al carbono nn' es cis o trans;

la estereoquímica del doble enlace del carbono oo' al carbono pp' es cis o trans;

Y' es un enlace o un enlazante seleccionado de un anillo que contiene hasta 20 átomos o una cadena de hasta 20 átomos, con la condición de que Y' pueda incluir uno o más átomos de nitrógeno, oxígeno, azufre o fósforo, con la condición de que Y' pueda incluir uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cloro, yodo, bromo, flúor, hidroxi, alcoxi, ariloxi, carboxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, carboxamido, ciano, oxo, tio, alquiltio, ariltio, aciltio, alquilsulfonato, arilsulfonato, fosforilo o sulfonilo, con la condición de que Y' pueda contener uno o más anillos carbocíclicos, heterocíclicos, arilo o heteroarilo condensados;

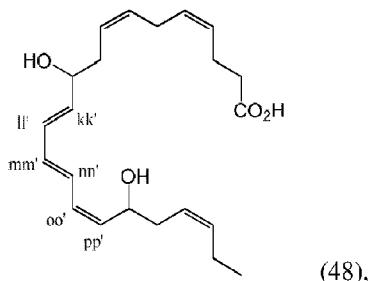
30 Z' se selecciona entre $-CN$, $-C(NH)N(R'')(R'')$, $-C(S)-A'$, $-C(S)R''$, $-C(O)-A'$, $-C(O)-R''$, $-C(O)-SR''$, $-C(O)-NH-S(O)_2-R''$, $-S(O)_2-A'$, $-S(O)_2-R''$, $S(O)_2N(R'')(R'')$, $-P(O)_2-A'$, $-PO(OR'')-A'$, -tetrazol, alquiltetrazol o $-CH_2OH$, en la que

A' se selecciona entre $-OR''$, $-N(R'')(R'')$ u $-OM'$;

cada R'' se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo o una molécula marcadora detectable, en la que cualquier unidad estructural que contiene alquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente; y

M' es un catión.

En determinadas realizaciones, un compuesto de fórmula 47 está representado por la fórmula 48,



o sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:

- 5 la estereoquímica del doble enlace del carbono kk' al carbono ll' es cis o trans;
 la estereoquímica del doble enlace del carbono mm' al carbono nn' es cis o trans;
 la estereoquímica del doble enlace del carbono oo' al carbono pp' es cis o trans.

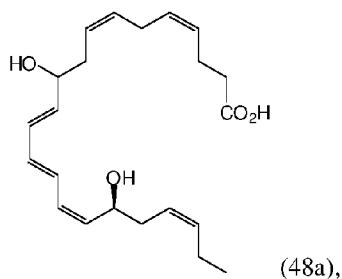
En determinadas realizaciones, la estereoquímica del doble enlace del carbono kk' al carbono ll' es trans.

En determinadas realizaciones, la estereoquímica del doble enlace del carbono mm' al carbono nn' es trans.

- 10 En determinadas realizaciones, la estereoquímica del doble enlace del carbono oo' al carbono pp' es cis.

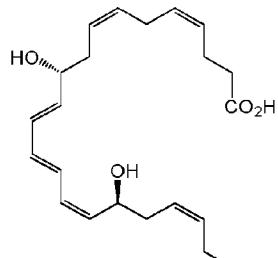
En determinadas realizaciones, la estereoquímica del doble enlace del carbono kk' al carbono ll' es trans, la estereoquímica del doble enlace del carbono mm' al carbono nn' es trans, y la estereoquímica del doble enlace del carbono oo' al carbono pp' es cis.

En determinadas realizaciones, un compuesto de fórmula 47 está representado por el compuesto 48a,

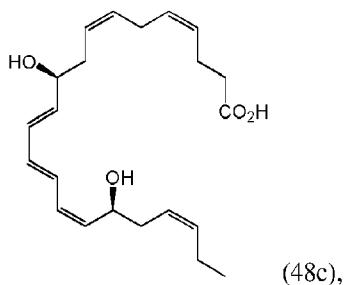


15

compuesto 48b,

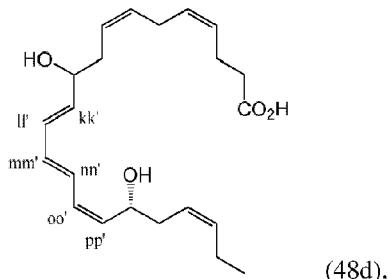


(48b), compuesto 48c,



o las sales y los ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

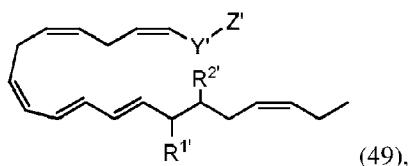
En determinadas realizaciones, un compuesto de fórmula 47 está representado por la fórmula 48d,



- 5 o las sales y los ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:
la estereoquímica del doble enlace del carbono kk' al carbono ll' es cis o trans;
la estereoquímica del doble enlace del carbono mm' al carbono nn' es cis o trans;
la estereoquímica del doble enlace del carbono oo' al carbono pp' es cis o trans.

10 En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula 47 es distinto de un compuesto de fórmula 48, 48a, 48b, 48c o 48d.

Otros compuestos opcionalmente excluidos para su uso como agentes activos en tales composiciones, cuando las composiciones de la presente divulgación incluyen un agente activo, incluyen los de fórmula 49,



o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

- 15 Y' es un enlace o un enlazante seleccionado de un anillo que contiene hasta 20 átomos o una cadena de hasta 20 átomos, con la condición de que Y' pueda incluir uno o más átomos de nitrógeno, oxígeno, azufre o fósforo, con la condición de que Y' pueda incluir uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cloro, yodo, bromo, flúor, hidroxi, alcoxi, ariloxi, carboxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, carboxamido, ciano, oxo, tio, alquilitio, ariltio, aciltio, alquilsulfonato, arilsulfonato, fosforilo o sulfonilo, con la condición de que Y' pueda contener uno o más anillos carbocíclicos, heterocíclicos, arilo o heteroarilo condensados;

20 Z' se selecciona entre -CN, -C(NH)N(R')(R''), -C(S)-A', -C(S)R'', -C(O)-A', -C(O)-R'', -C(O)-SR'', -C(O)-NH-S(O)₂-R'', -S(O)₂-A', -S(O)₂-R'', S(O)₂N(R')(R''), -P(O)₂-A', -PO(OR'')-A', -tetrazol, alquiltetrazol o -CH₂OH, en la que

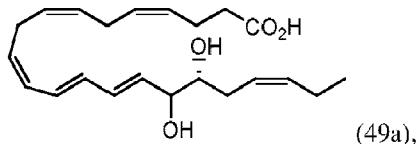
A' se selecciona entre -OR'', -N(R'')(R'') u -OM';

- 25 cada R'' se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo o una molécula marcadora detectable, en la que cualquier unidad estructural que contiene alquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente; y

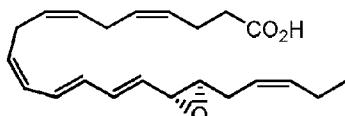
M' es un catión; y

cada uno de R^a y R^b se selecciona independientemente para cada aparición entre -OR', o R^a adyacente y R^b se toman juntos para formar un anillo epóxido que tiene una configuración cis o trans, en el que cada R' se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, acilo, siliolo, alcoxiacilo, aminoacilo, aminocarbonilo, alcoxcarbonilo o un grupo protector.

- 5 Los compuestos de ejemplo de fórmula 49 incluyen el compuesto 49a,



compuesto 49b,

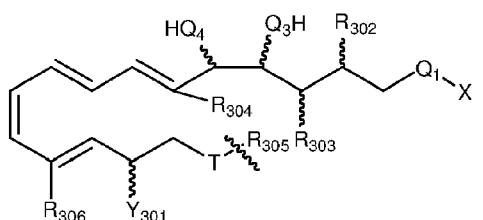


(49b), o las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 Se sabe que los compuestos anteriores (por ejemplo, compuestos de fórmula A o fórmulas 1 a 49) son útiles en el tratamiento o prevención de inflamación o enfermedad inflamatoria. Se describen ejemplos de tales compuestos en las siguientes patentes y solicitudes: US 2003/0191184, WO 2004/014835, WO 2004/078143, US 6670396, US 2003/0236423, US 2005/0228047, US 2005/0238589 y US2005/0261255. Estos compuestos están opcionalmente excluidos para su uso en los métodos de la presente divulgación.

15 Otros compuestos para los cuales la administración puede potenciarse mediante composiciones de la presente divulgación, pero que pueden excluirse de las composiciones de la presente divulgación, son compuestos que son variantes químicamente similares a cualquiera de los compuestos de fórmula A o fórmulas 1-49 establecidos anteriormente. El término "variantes químicamente similares" incluye, pero no se limita a, la sustitución de diversas unidades estructurales por bioestereos conocidos; sustitución de los grupos terminales de uno de los compuestos 20 anteriores con un grupo terminal correspondiente de cualquier otro compuesto anterior, modificación de la orientación de cualquier doble enlace en un compuesto, sustitución de cualquier doble enlace por un triple enlace en cualquier compuesto, y sustitución de uno o más sustituyentes presentes en uno de los compuestos anteriores con un sustituyente correspondiente de cualquier otro compuesto.

25 Los compuestos de lipoxina opcionalmente excluidos para su uso como agentes activos, cuando las composiciones de la presente divulgación incluyen un agente activo, incluyen aquellos de fórmula 50:

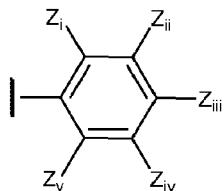


en la que:

X es R₃₀₁, OR₃₀₁, o SR₃₀₁;

R₃₀₁ es

- 30 (a) un átomo de hidrógeno;
 (b) un alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, inclusive, que puede ser de cadena lineal o ramificada;
 (c) un cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono;
 (d) un aralquilo de 7 a 12 átomos de carbono;
 (e) fenilo;
 35 (f) fenilo sustituido



en la que Z_i , Z_{ii} , Z_{iii} , Z_{iv} y Z_v cada uno se selecciona independientemente de $-NO_2$, $-CN$, $-C(=O)-R_{301}$, $-SO_3H$, un átomo de hidrógeno, halógeno, metilo, $-OR_x$, en el que R_x tiene de 1 a 8 átomos de carbono, inclusive, que puede ser de cadena lineal o ramificada, e hidroxilo, en la que cuando cualquiera de Z_i , Z_{ii} , Z_{iii} , Z_{iv} o Z_v es $C(=O)-R_{301}$, dicha Z_i , Z_{ii} , Z_{iii} , Z_{iv} o Z_v no se sustituye por otro $C(=O)-R_{301}$.

5 (g) una molécula marcadora detectable; o

(h) un alquenilo de cadena lineal o ramificada de 2 a 8 átomos de carbono, inclusive;

Q_1 es $(C=O)$, SO_2 o (CN) , con la condición de que Q_1 sea CN , entonces X está ausente;

Q_3 y Q_4 son cada uno independientemente O , S o NH ;

10 uno de R_{302} y R_{303} es un átomo de hidrógeno y el otro es:

(a) H;

(b) un alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, inclusive, que puede ser de cadena lineal o ramificada;

(c) un cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, inclusive;

(d) un alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono, inclusive, que puede ser de cadena lineal o ramificada; o

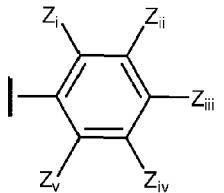
15 (e) $R_kQ_2R_1$ en el que Q_2 es $-O-$ o $-S-$; en el que R_k es alquíleno de 0 a 6 átomos de carbono, inclusive, que puede ser de cadena lineal o ramificada y en el que R_1 es alquilo de 0 a 8 átomos de carbono, inclusive, que puede ser de cadena lineal o ramificada, con la condición de que cuando R_1 es 0, entonces R_1 es un átomo de hidrógeno;

R_{304} es

(a) H;

20 (b) un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, inclusive, que puede ser de cadena lineal o ramificada;

R_{305} es



en la que Z_i , Z_{ii} , Z_{iii} , Z_{iv} y Z_v se definen como arriba;

R_{306} es

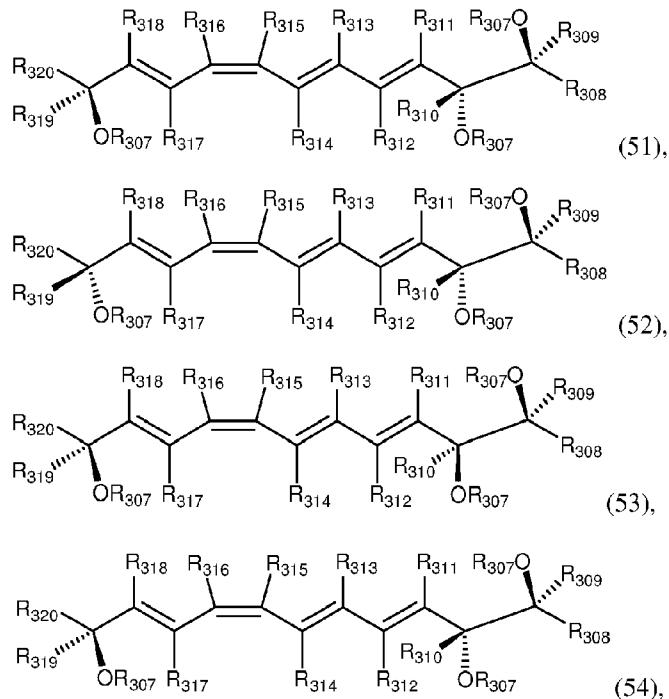
25 (a) H;

(b) un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, inclusive, de cadena lineal o ramificada;

en la que Y_{301} es $-OH$, metilo, $-SH$, un alquilo de 2 a 4 átomos de carbono, inclusive, de cadena lineal o ramificada, un alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, inclusive, o $(CH)_p(Z)_q$, donde $p+q=3$, $p=0$ a 3, $q=0$ a 3 y Z es ciano, nitrógeno o un halógeno; y

30 T es O o S, y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Los compuestos de lipoxina opcionalmente excluidos para su uso como agentes activos en tales composiciones, cuando las composiciones de la presente divulgación incluyen un agente activo, incluyen aquellos de las fórmulas 51, 52, 53 o 54:



5 en la que:

cada R_{307} se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo lineal, ramificado, cíclico, saturado o insaturado que tiene desde 1 a 20 átomos de carbono;

R_{308} , R_{309} , R_{310} , R_{319} y R_{320} se seleccionan independientemente entre:

(a) hidrógeno;

10 (b) alquilo lineal, ramificado, cíclico, saturado o insaturado que tiene desde 1 a 20 átomos de carbono;

(c) alquilo sustituido que tiene desde 1 a 20 átomos de carbono, en el que el alquilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxi, alcoxi inferior, ariloxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, arilamino, hidroxiamino, alcoxiamino, alquiltio, ariltio, carboxi, carboxamido, carboalcoxi, arilo y heteroarilo;

15 (d) arilo o heteroarilo sustituido, en el que el arilo o heteroarilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo, cicloalquilo, alcoxi, halo, arilo, heteroarilo, carboxilo y carboxamido; y

(e) Z-Y, en la que:

Z se selecciona entre un alquilo lineal, ramificado, cíclico, saturado o insaturado que tiene desde 1 a 20 átomos de carbono; alquilo inferior sustituido, en el que el alquilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxi, alcoxi inferior, ariloxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, arilamino, hidroxiamino, alcoxiamino, alquiltio, ariltio, carboxi, carboxamido, carboalcoxi, arilo y heteroarilo; y arilo o heteroarilo sustituido, en el que el arilo o heteroarilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo, cicloalquilo, alcoxi, halo, arilo, heteroarilo, carboxilo y carboxamido; y

25 Y se selecciona entre hidrógeno; alquilo; cicloalquilo; carboxilo; carboxamido; arilo; heteroarilo; arilo o heteroarilo sustituido, en el que el arilo o heteroarilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo, cicloalquilo, alcoxi, halo, arilo, heteroarilo, carboxilo y carboxamido; y

R_{311} a R_{318} se seleccionan independientemente entre:

(a) hidrógeno;

(b) halo;

(c) alquilo lineal, ramificado, cíclico, saturado o insaturado que tiene desde 1 a 20 átomos de carbono;

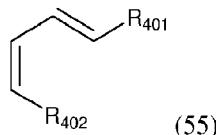
30 (d) alquilo sustituido que tiene desde 1 a 20 átomos de carbono, en el que el alquilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxi, alcoxi inferior, ariloxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, arilamino, hidroxiamino, alcoxiamino, alquiltio, ariltio, carboxi, carboxamido, carboalcoxi, arilo y heteroarilo;

(e) arilo o heteroarilo sustituido, en el que el arilo o heteroarilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo, cicloalquilo, alcoxi, halo, arilo, heteroarilo, carboxilo y carboxamido; o

R_{308} a R_{320} son independientemente un enlace que forma un doble enlace carbono-carbono, un triple enlace carbono-carbono o un anillo con el cadena principal de lipoxina; o

- 5 dos cualesquiera de R_{307} a R_{320} se toman junto con los átomos a los que están unidos y opcionalmente con 1 a 6 átomos de oxígeno, 1 a 6 átomos de nitrógeno, o ambos, 1 a 6 átomos de oxígeno y 1 a 6 átomos de nitrógeno, para formar un anillo que contiene de 3 a 20 átomos.

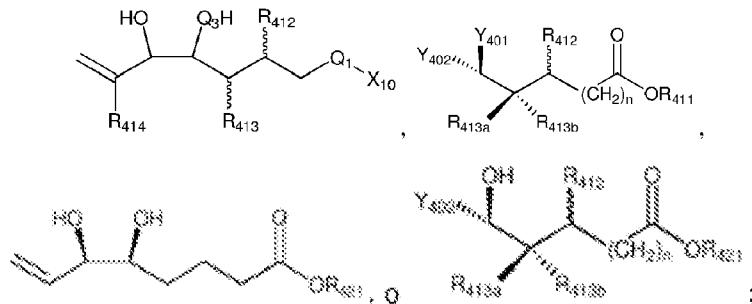
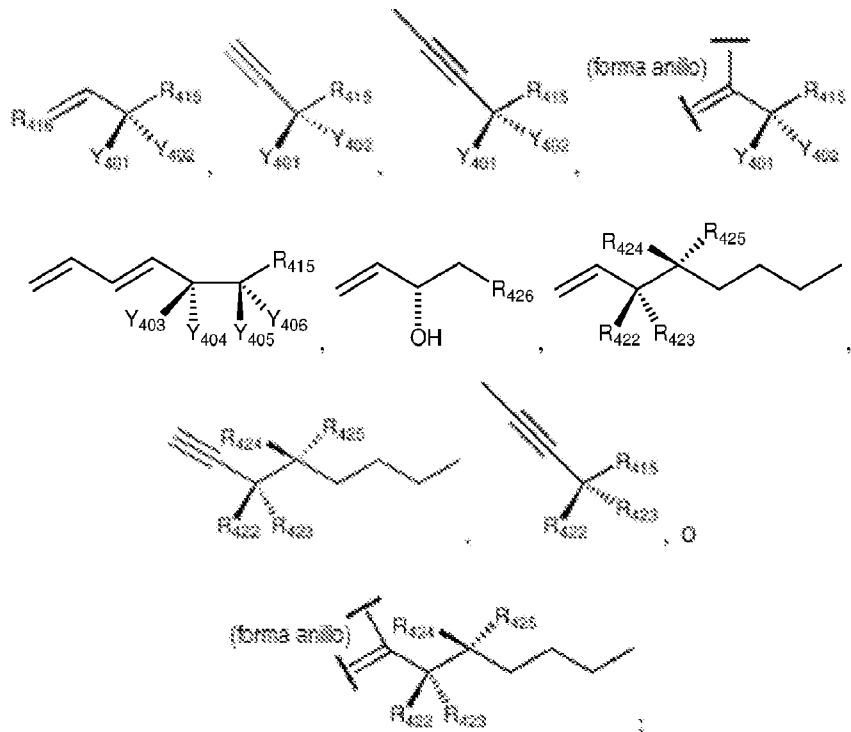
Los compuestos de lipoxina opcionalmente excluidos para su uso como agentes activos en tales composiciones, cuando las composiciones de la presente divulgación incluyen un agente activo, incluyen aquellos de fórmula 55:



10

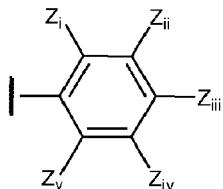
en la que:

R_{401} se selecciona de:

15 R_{402} se selecciona de:20 X_{10} es R_{411} , O_{411} , o SR_{411} ;

R_{411} es

- (a) un átomo de hidrógeno;
- (b) un alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, inclusive, que puede ser de cadena lineal o ramificada;
- (c) un cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono;
- (d) un aralquilo de 7 a 12 átomos de carbono;
- 5 (e) fenilo;
- (f) fenilo sustituido



10 en la que Z_i , Z_{ii} , Z_{iii} , Z_{iv} y Z_v cada uno se selecciona independientemente de $-NO_2$, $-CN$, $-C(=O)-R_{411}$, $-SO_3H$, un átomo de hidrógeno, halógeno, metilo, $-OR_x$, en el que R_x tiene de 1 a 8 átomos de carbono, inclusive, que pueden ser de cadena lineal o ramificada, e hidroxilo; en la que cuando cualquiera de Z_i , Z_{ii} , Z_{iii} , Z_{iv} o Z_v es $C(=O)-R_{411}$, dicho Z_i , Z_{ii} , Z_{iii} , Z_{iv} o Z_v no se sustituye por otro $C(=O)-R_{411}$.

- (g) una molécula marcadora detectable; o
- (h) un alquenilo de cadena lineal o ramificada de 2 a 8 átomos de carbono, inclusive;
- Q₁ es $(C=O)$, SO_2 o (CN) ;

15 Q₃ es O, S o NH;

uno de R₄₁₂ y R₄₁₃ es un átomo de hidrógeno y el otro se selecciona entre:

- (a) H;
- (b) un alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, inclusive, que puede ser de cadena lineal o ramificada;
- (c) un cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, inclusive;
- 20 (d) un alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono, inclusive, que puede ser de cadena lineal o ramificada; o

(e) R₄₃₁Q₂R₄₃₂ en el que Q₂ es -O- o -S-; en el que R₄₃₁ es alquieno de 0 a 6 átomos de carbono, inclusive, que puede ser de cadena lineal o ramificada y en el que R₄₃₁ es alquilo de 0 a 8 átomos de carbono, inclusive, que puede ser de cadena lineal o ramificada;

R_{413a} y R_{413b} son cada uno de forma independiente:

- 25 (a) H;
- (b) un alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, inclusive, que puede ser de cadena lineal o ramificada;
- (c) un cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, inclusive;
- (d) un alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono, inclusive, que puede ser de cadena lineal o ramificada; o
- (e) R₄₃₁Q₂R₄₃₂ en el que R₄₃₁, Q₂ y R₄₃₂ son como se definen anteriormente;

30 R₄₁₄ es

- (a) H;
- (b) un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, inclusive, puede ser de cadena lineal o ramificada;

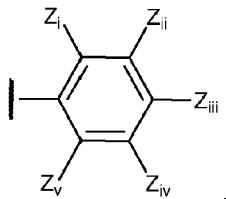
R₄₁₅ es

(a) un alquilo de 1 a 9 átomos de carbono que puede ser de cadena lineal o ramificada;

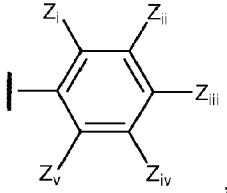
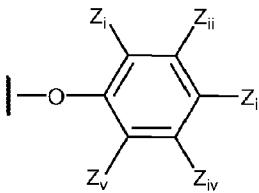
35 (b) -(CH₂)-R_i

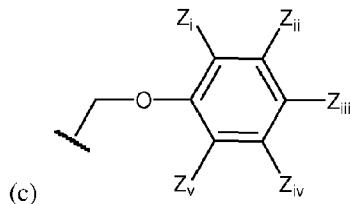
en el que n = 0 a 4 y R_i es

- (i) un cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, inclusive;
- (ii) un fenilo; o
- (iii) fenilo sustituido



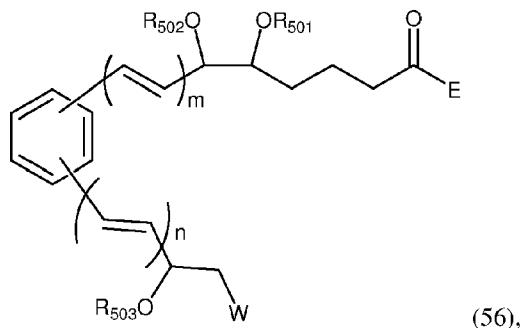
- 5 en el que Z_i a Z_v son como se definen anteriormente;
- (c) $R_{431}Q_2R_{432}$, en el que R_{431} , Q_2 y R_{432} son como se definen anteriormente;
- (d) $-C(R_{III})(R_{IV})-R_i$,
en el que R_{III} y R_{IV} son cada uno de forma independiente:
- (i) un átomo de hidrógeno;
 - (ii) $(CH)_p(Z)_q$, en el que Z , p y q son como se definen anteriormente;
 - (e) un haloalquilo de 1 a 8 átomos de carbono, inclusive, y de 1 a 6 átomos de halógeno, inclusive, de cadena lineal o ramificada;
- R_{416} es
- (a) H;
 - (b) un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, inclusive, de cadena lineal o ramificada;
 - (c) un halógeno;
uno de y_{401} o Y_{402} es -OH, metilo o -SH, y en el que el otro se selecciona entre:
 - (a) H;
 - (b) $(CH)_p(Z)_q$ donde $p+q=3$, $p=0$ a 3, $q=0$ a 3 y cada Z , independientemente, es ciano, nitro o un halógeno;
- 20 (c) un alquilo de 2 a 4 átomos de carbono, inclusive, de cadena lineal o ramificada; o
- (d) un alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, inclusive,
o Y_{401} y Y_{402} tomados juntos son:
- (a) =NH; o
 - (b) =O;
- 25 uno de y_{403} o Y_{404} es -OH, metilo o -SH, y en el que el otro se selecciona entre:
- (a) H;
 - (b) $(CH)_p(Z)_q$ en la que Z , p y q son como se definen anteriormente;
 - (c) un alquilo de 2 a 4 átomos de carbono, inclusive, de cadena lineal o ramificada; o
 - (d) un alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, inclusive,
- 30 o Y_{401} y Y_{402} tomados juntos son:
- (a) =NH; o
 - (b) =O;
- uno de y_{405} o Y_{406} es -OH, metilo o -SH, y en el que el otro se selecciona entre:

- (a) H
 (b) $(CH)_p(Z)_q$ en el que Z, p y q son como se definen anteriormente;
 (c) un alquilo de 2 a 4 átomos de carbono, inclusive, de cadena lineal o ramificada; o
 (d) un alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, inclusive,
- 5 o Y_{401} y Y_{402} tomados juntos son:
 (a) =NH; o
 (b) =O;
 R_{421} es
 (a) H; o
- 10 (b) alquilo de 1 a 8 átomos de carbono;
 R_{422} y R_{423} son cada uno de forma independiente:
 (a) H;
 (b) un hidroxilo o un tiol;
 (c) un metilo o un halometilo;
- 15 (d) un halógeno; o
 (e) un alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono;
 R_{424} y R_{425} son cada uno de forma independiente:
 (a) H;
 (b) un hidroxilo o un tiol;
- 20 (c) un metilo o un halometilo;
 (d) un halógeno;
 (e) un alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono; o
 (f) un alquilo o haloalquilo de 2 a 4 átomos de carbono inclusive, que puede ser de cadena lineal o ramificada; y
 R_{426} es
- 25 (a) un fenilo sustituido definido anteriormente;
- 
- en la que Z_i a Z_v son como
 (b) un fenoxi sustituido
- 
- 30 en la que Z_i a Z_v son como se definen anteriormente; o



en la que Z_i a Z_v son como se definen anteriormente.

Los compuestos de lipoxina opcionalmente excluidos para su uso como agentes activos en tales composiciones, cuando las composiciones de la presente divulgación incluyen un agente activo, incluyen aquellos de fórmula 56:



5

en la que:

E es hidroxi, alcoxi, ariloxi, amino, alquilamino, dialquilamino u -OM, donde M es un catión seleccionado entre amonio, tetraalquilamonio y los cationes de sodio, potasio, magnesio y zinc;

10 W es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, halo, hidroxi, alcoxi, ariloxi, carboxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, carboxamido o sulfonamida;

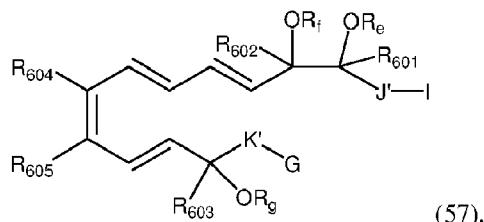
cada uno de R_{501} - R_{503} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, arilo, acilo o alcoxiacilo;

n es 0, 1 o 2;

m es 1 o 2; y

los dos sustituyentes del anillo de fenilo son orto, meta o para.

15 Los compuestos de lipoxina opcionalmente excluidos para su uso como agentes activos en tales composiciones, cuando las composiciones de la presente divulgación incluyen un agente activo, incluyen aquellos de fórmula 57:



en la que:

20 I se selecciona de: $-C(O)-E$, $-SO_2-E$, $-PO(OR)-E$, donde E es hidroxi, alcoxi, ariloxi, amino, alquilamino, dialquilamino u -OM, donde M es un catión seleccionado entre amonio, tetraalquilamonio, Na, K, Mg, y Zn; y R es hidroxilo o alcoxi

J' y K' son enlazantes seleccionados independientemente de una cadena de hasta 20 átomos y un anillo que contiene hasta 20 átomos, con la condición de que J' y K' puedan incluir independientemente uno o más átomos de nitrógeno, oxígeno, azufre o fósforo, y además con la condición de que J' y K' puedan incluir independientemente uno o más sustituyentes seleccionados de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cloro, yodo, bromo, flúor, hidroxi, alcoxi, ariloxi, carboxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, carboxamido, ciano, oxo, tio, alquistio, arilstio, acilstio, alquilsulfonato, arilsulfonato, fosforilo y sulfonilo, y con la condición adicional de que J' y K' también puedan contener uno o más anillos carbocíclicos, heterocíclicos, arilo o heteroarilo condensados, y con la condición de que los enlazantes J' y K' estén conectados al grupo C(R)OR adyacente mediante un átomo de carbono o un enlace de heteroátomo C donde el heteroátomo es oxígeno, azufre, fósforo o nitrógeno;

G se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cloro, bromo, flúor, hidroxi, alcoxi, ariloxi, carboxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino y carboxamido.

Re, Rf y Rg se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, acilo, sililo, alcoxiacilo y aminoacilo;

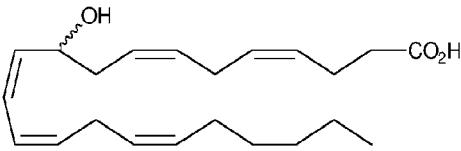
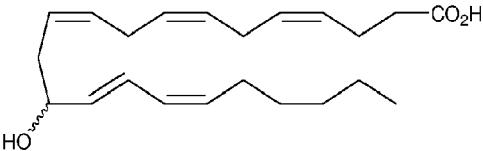
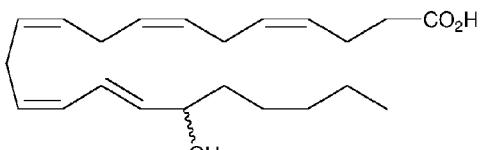
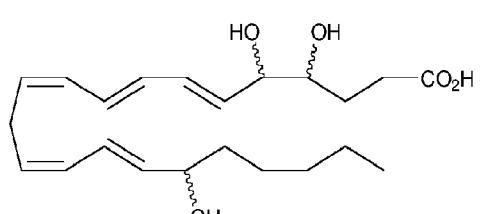
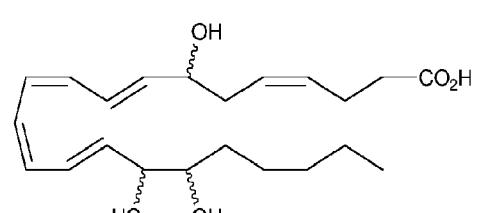
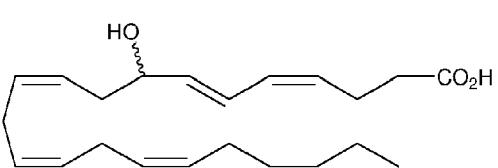
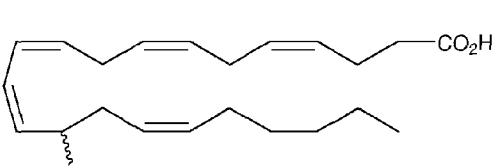
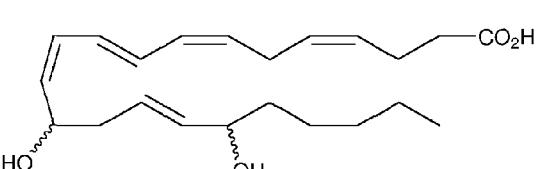
5 R₆₀₁, R₆₀₂ y R₆₀₃ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, arilo y heteroarilo, con la condición de que R₆₀₁, R₆₀₂ y R₆₀₃ se pueden conectar independientemente a los enlazantes J' o K';

R₆₀₄ y R₆₀₅ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, flúor, y con la condición de que R₆₀₄ y R₆₀₅ se pueden unir para formar un anillo carbocíclico, heterocíclico o aromático, y con la condición adicional de que R₆₀₄ y R₆₀₅ puede ser reemplazado por un enlace para formar un triple enlace.

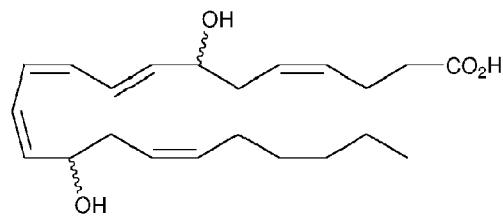
- 10 Otros compuestos opcionalmente excluidos para su uso como agentes activos en tales composiciones, cuando las composiciones de la presente divulgación incluyen un agente activo, son las oxilipinas descritas en solicitudes internacionales WO 2006055965, WO 2007090162, y WO2008103753. Ejemplos de tales compuestos son los de las fórmulas 58-115, como se muestra en la tabla 1. Estos compuestos incluyen ácidos grasos omega-6 de cadena larga, ácido docosapentaenoico (DPAAn-6) (compuestos 58-73) y ácido docosatetraenoico (DTAAn-6) (compuestos 74-83), y la contraparte omega-3 de DPAAn-6, ácido docosapentaenoico (DPAAn-3) (compuestos 84-97). Otros compuestos son los docosanoides 98-115, los ácidos α -linolénicos (GLA) (compuestos 116-122) y los ácidos estearidónicos (SDA) (compuestos 123-132).
- 15

Tabla 1

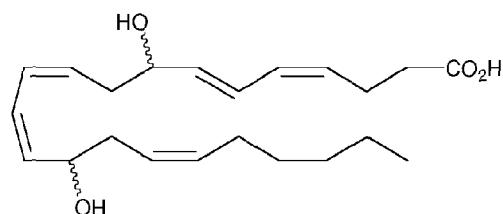
10,17-Dihidroxi DPAAn-6 (58)	
16,17-Dihidroxi DPAAn-6 (59)	
4,5-Dihidroxi DPAAn-6 (60)	
7,17-Dihidroxi DPAAn-6 (61)	
7-Hidroxi DPAAn-6 (62)	

10-hidroxi DPAn-6 (63)	
13-Hidroxi DPAn-6 (64)	
17-hidroxi DPAn-6 (65)	
4,5,17-Trihidroxi DPAn-6 (66)	
7,16,17-Trihidroxi DPAn-6 (67)	
8-Hidroxi DPAn-6 (68)	
14-Hidroxi DPAn-6 (69)	
13,17-Dihidroxi DPAn-6 (70)	

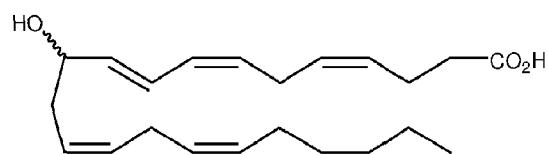
7,14-Dihidroxi DPAn-6 (71)



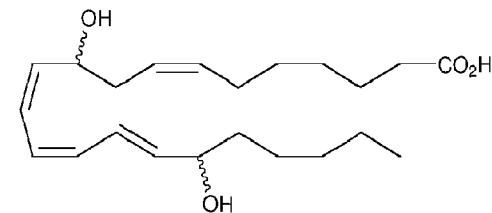
8,14-Dihidroxi DPAn-6 (72)



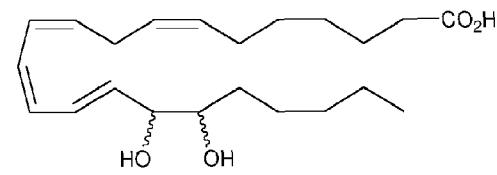
11-Hidroxi DPAn-6 (73)



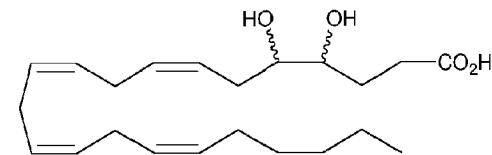
10,17-Dihidroxi-DTAn-6 (74)



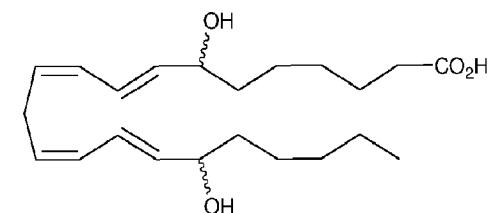
16,17-Dihidroxi-DTAn-6 (75)

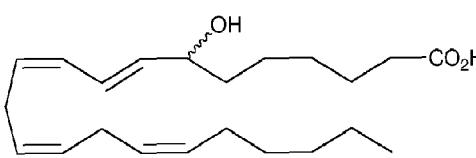
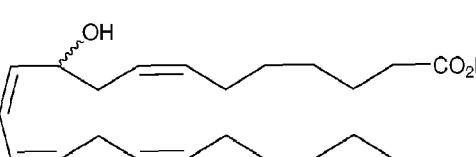
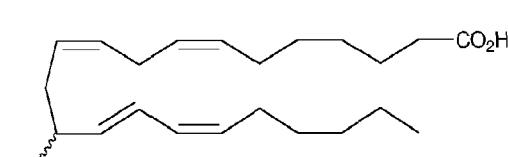
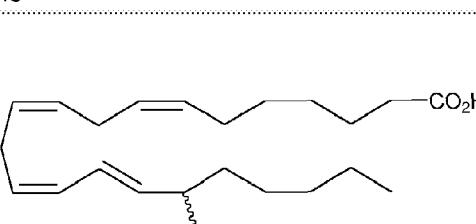
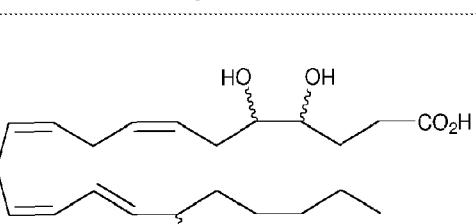
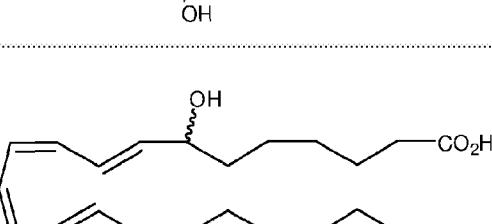
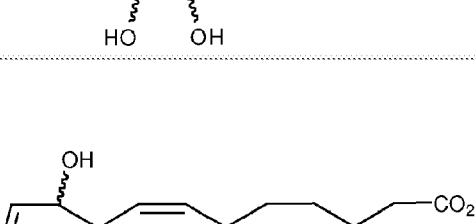


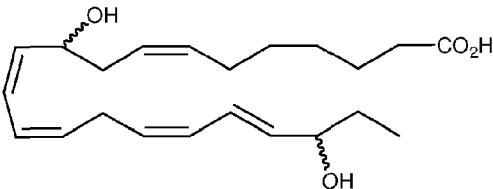
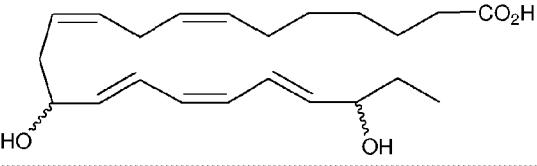
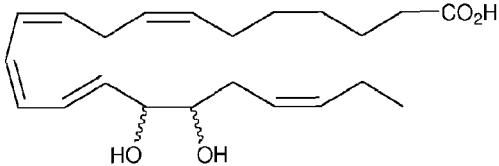
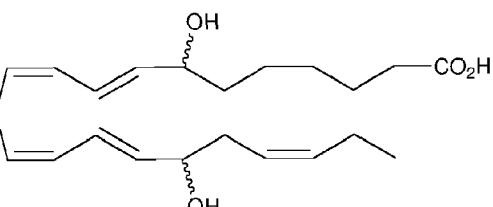
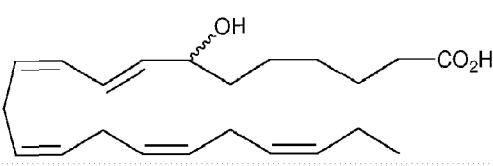
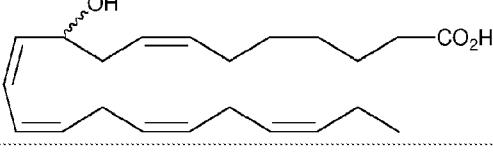
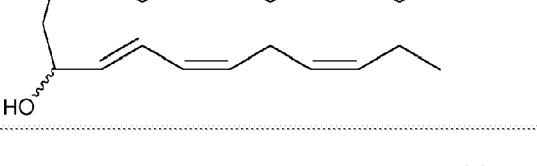
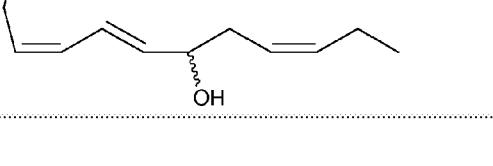
4,5-Dihidroxi-DTAn-6 (76)

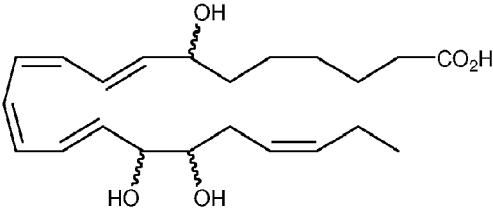
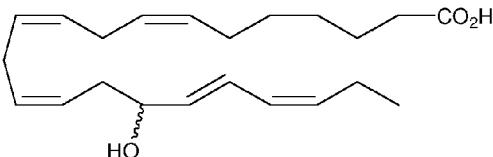
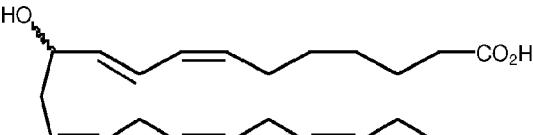
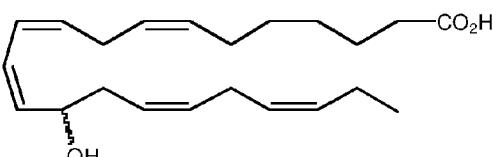
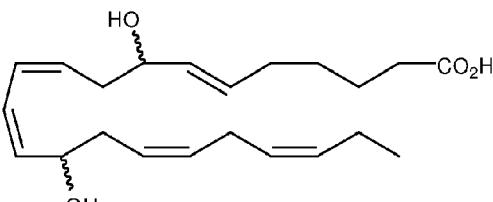
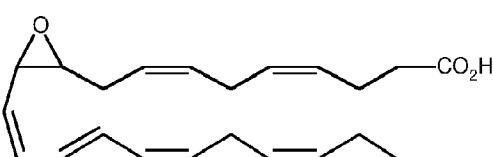
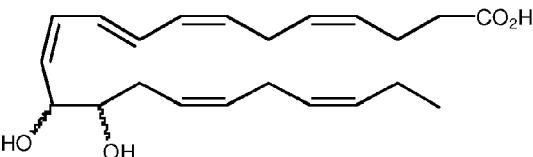
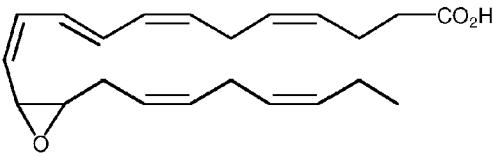


7,11-Dihidroxi-DTAn-6 (77)



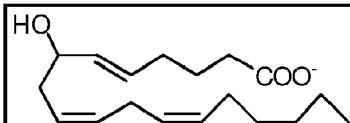
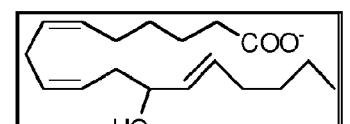
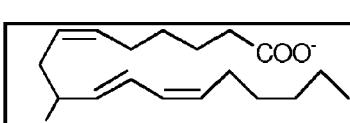
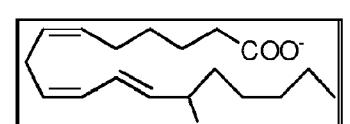
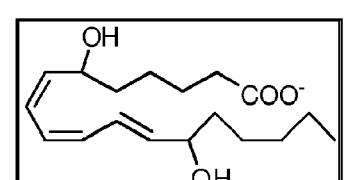
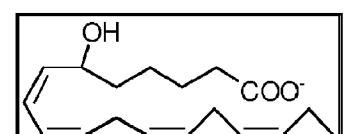
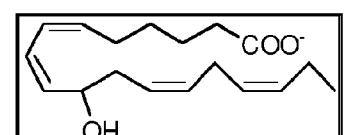
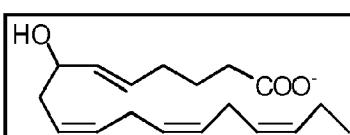
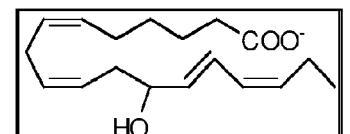
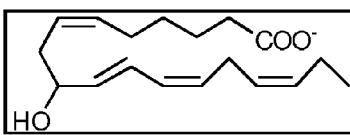
7-Hidroxi-DTAn-6 (78)	
10-Hidroxi-DTAn-6 (79)	
13-Hidroxi-DTAn-6 (80)	
17-Hidroxi-DTAn-6 (81)	
4,5,17-Trihidroxi-DTAn-6 (82)	
7,16,17-Trihidroxi-DTAn-6 (83)	
10,17-Dihidroxi DPAn-3 (84)	

10,20-Dihidroxi DPAn-3 (85)	
13,20-Dihidroxi DPAn-3 (86)	
16,17-Dihidroxi DPAn-3 (87)	
7,17-Dihidroxi DPAn-3 (88)	
7-Hidroxi DPAn-3 (89)	
10-Hidroxi DPAn-3 (90)	
13-Hidroxi DPAn-3 (91)	
17-Hidroxi DPAn-3 (92)	

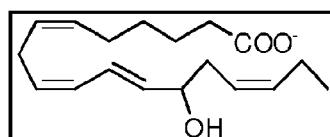
7,16,17-Trihidroxi DPAn-3 (93)	
16-Hidroxi DPAn-3 (94)	
11-Hidroxi DPAn-3 (95)	
14-Hidroxi DPAn-3 (96)	
8,14-Dihidroxi DPAn-3 (97)	
10,11-Epoxi DHA (98)	
13,14-Dihidroxi DHA (99)	
13,14-Epoxi DHA (100)	

19,20-Epoxy DHA (101)	
7,8-Epoxy DHA (102)	
4,5-Epoxy-17-OH DPA (103)	
7,16,17-Trihydroxi DTAn-3 (104)	
16,17-Dihidroxi DTAn-3 (105)	
10, 16, 17-Trihydroxi DTRAn-6 (106)	
16,17-Dihidroxi DTRAn-6 (107)	
7,16,17-Trihydroxi DTRAn-6 (108)	

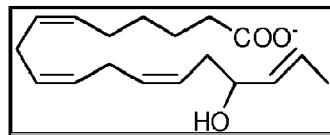
15-epi-lipoxina A4 (109)	
16,17-epoxi DHA (110)	
7,8-epoxi DPA (111)	
10,11 epoxi DPA (112)	
19,20 epoxi DPA (113)	
7-hidroxi DHA (114)	
13,14 epoxi DPA (115)	
6-hidroxi GLA (116)	
10-hidroxi GLA (117)	

7-hidroxi GLA (118)	
12-hidroxi GLA (119)	
9-hidroxi GLA (120)	
13-hidroxi GLA (121)	
6,13 dihidroxi GLA (122)	
6-hidroxi SDA (123)	
10-hidroxi SDA (124)	
7-hidroxi SDA (125)	
12-hidroxi SDA (126)	
9-hidroxi SDA (127)	

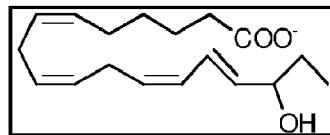
13-hidroxi SDA (128)



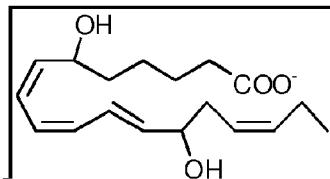
15-hidroxi SDA (129)



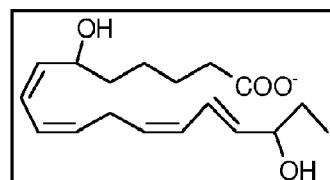
16-hidroxi SDA (130)



6,13 dihidroxi SDA (131)



6,16 dihidroxi SDA (132)

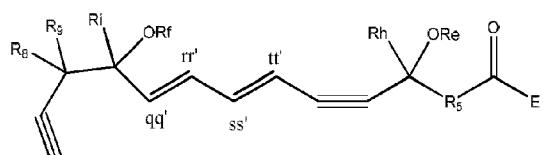


Otros compuestos de oxilipina que están opcionalmente excluidos para su uso como agentes activos en tales composiciones, cuando las composiciones de la presente divulgación incluyen un agente activo, incluyen análogos de los compuestos mostrados en la tabla 1. Tales compuestos incluyen, pero no se limitan a, aquellos análogos en los

- 5 que uno o más dobles enlaces se reemplazan por triples enlaces, aquellos en los que uno o más grupos carboxilo se derivan para formar ésteres, amidas o sales, aquellos en los que los carbonos que contienen hidroxilo se derivan adicionalmente (con, por ejemplo, un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado, un grupo arilo sustituido o no sustituido, un grupo alquilario sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado, átomo de halógeno) para formar alcoholes terciarios (o éteres, ésteres, u otros derivados de los mismos),
- 10 aquellos en los que uno o más grupos hidroxilo se derivan para formar ésteres o alcoholes protegidos, o aquellos que tienen combinaciones de cualquiera de las modificaciones anteriores.

Otros compuestos de oxilipina opcionalmente excluidos para su uso como agentes activos en tales composiciones, cuando las composiciones de la presente divulgación incluyen un agente activo, incluyen los siguientes: docosanoides aislados de ácido docosapentaenoico (DPAn-6); derivados monohidroxi, dihidroxi y trihidroxi de DPAn-6; docosanoides aislados del ácido docosapentaenoico (DPAn-3); derivados monohidroxi, dihidroxi y trihidroxi de DPAn-3; docosanoides aislados del ácido docosapentaenoico (DTAn-6); o derivados monohidroxi, dihidroxi y trihidroxi de DTAn-6.

Otros compuestos opcionalmente excluidos para su uso como agentes activos en tales composiciones, cuando las composiciones de la presente divulgación incluyen un agente activo, incluyen los compuestos de fórmula I,



y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

la estereoquímica del doble enlace del carbono qq' al carbono rr' es cis o trans;

la estereoquímica del doble enlace del carbono ss' al carbono tt' es cis o trans;

5 Re y Rf se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, acilo (por ejemplo, alcoxiacilo, aminoacilo), aminocarbonilo, alcoxcarbonilo o sílico, preferiblemente entre hidrógeno, acilo (por ejemplo, alcoxiacilo, aminoacilo), aminocarbonilo, y alcoxcarbonilo, más preferiblemente hidrógeno;

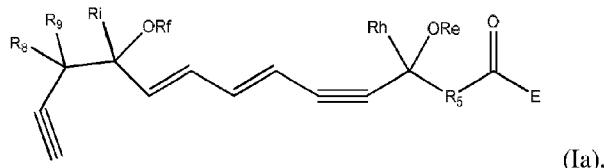
E es un alcoxi ramificado tal como isopropoxi, isobutoxit, sec-butoxi, terc-butoxi, 3-metilbutoxi, 2,2-dimetilpropoxi o 1,1,2-trimetilpropoxi, preferiblemente isopropoxi;

10 Rh y Ri se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, perfluoroalquilo, arilo o heteroarilo, preferiblemente hidrógeno o alquilo, lo más preferiblemente hidrógeno;

R₅ se selecciona de i-iv como sigue: i) CH₂CH(R₆)CH₂, donde R₆ es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, perfluoroalquilo, arilo, heteroarilo, flúor, hidroxilo o alcoxi; ii) CH₂C(R₆R₇)CH₂, donde R₆ y R₇ son cada uno independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, perfluoroalquilo, arilo o flúor, o R₆ y R₇ están conectados entre sí para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico; iii) CH₂OCH₂, CH₂C(O)CH₂, CH₂, o CH₂CH₂; o iv) R₅ es un anillo carbocíclico, heterocíclico, arilo o heteroarilo, preferiblemente (CH₂)₃; y

R₈ y R₉ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, perfluoroalquilo, alcoxi, arilo o heteroarilo, o R₈ y R₉ están conectados entre sí para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico, preferiblemente de hidrógeno y alquilo, más preferiblemente hidrógeno.

20 Por ejemplo, un agente activo opcionalmente excluido de tales composiciones, cuando las composiciones de la presente divulgación incluyen un agente activo, puede ser un compuesto de fórmula Ia,



y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

Re y Rf se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, acilo (por ejemplo, alcoxiacilo, aminoacilo), aminocarbonilo, alcoxcarbonilo o sílico, preferiblemente entre hidrógeno, acilo (por ejemplo, alcoxiacilo, aminoacilo), aminocarbonilo, y alcoxcarbonilo, más preferiblemente hidrógeno;

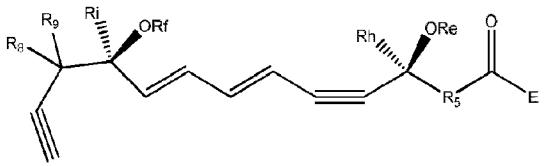
E es un alcoxi ramificado tal como isopropoxi, isobutoxit, sec-butoxi, terc-butoxi, 3-metilbutoxi, 2,2-dimetilpropoxi o 1,1,2-trimetilpropoxi, preferiblemente isopropoxi;

Rh y Ri se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, perfluoroalquilo, arilo o heteroarilo, preferiblemente hidrógeno o alquilo, lo más preferiblemente hidrógeno;

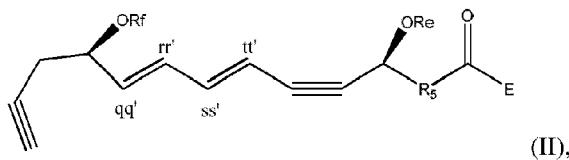
30 R₅ se selecciona de i-iv como sigue: i) CH₂CH(R₆)CH₂, donde R₆ es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, perfluoroalquilo, arilo, heteroarilo, flúor, hidroxilo o alcoxi; ii) CH₂C(R₆R₇)CH₂, donde R₆ y R₇ son cada uno independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, perfluoroalquilo, arilo o flúor, o R₆ y R₇ están conectados entre sí para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico; iii) CH₂OCH₂, CH₂C(O)CH₂, CH₂, o CH₂CH₂; o iv) R₅ es un anillo carbocíclico, heterocíclico, arilo o heteroarilo, preferiblemente (CH₂)₃; y

35 R₈ y R₉ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, perfluoroalquilo, alcoxi, arilo o heteroarilo, o R₈ y R₉ están conectados entre sí para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico, preferiblemente de hidrógeno y alquilo, más preferiblemente hidrógeno.

En determinadas realizaciones preferidas de la fórmula Ia, la estereoquímica de los carbonos que llevan -ORf y -ORe son como se muestra en la fórmula Ia'.



40 En determinadas realizaciones, un compuesto de fórmula I está representado por la fórmula II,



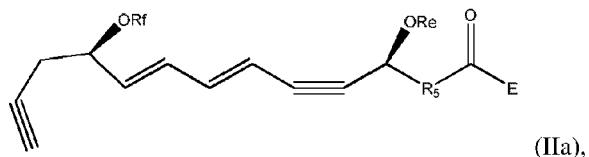
y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

la estereoquímica del doble enlace del carbono qq' al carbono rr' es cis o trans;

la estereoquímica del doble enlace del carbono ss' al carbono tt' es cis o trans;

- 5 Re, Rf, R₅, y E son como se definen anteriormente.

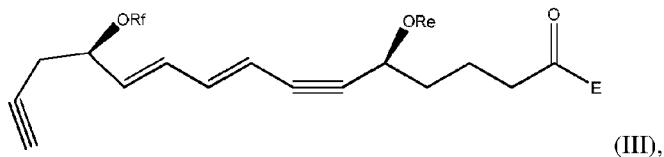
Por ejemplo, un agente activo opcionalmente excluido de tales composiciones, cuando las composiciones de la presente divulgación incluyen un agente activo, puede ser un compuesto de fórmula IIa,



y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

- 10 Re, Rf, R₅, y E son como se definen anteriormente.

En determinadas realizaciones, un compuesto de fórmula I o II está representado por la fórmula III,

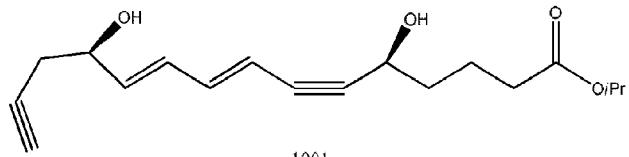


y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

Re, Rf y E son como se definen anteriormente.

- 15 En determinadas realizaciones de las fórmulas I-III, E representa O-R, donde R representa un grupo alquilo, preferiblemente un grupo alquilo inferior, que está ramificado en la posición unida al átomo de oxígeno. Ejemplos de tales unidades estructurales R incluyen -CH(CH₃)₂ (isopropilo), -CH(CH₂CH₃)₂, -CH(CH₃)(CH₂CH₃) (sec-butilo) y -C(CH₃)₃ (terc-butilo).

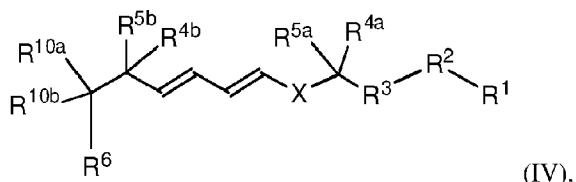
Los compuestos de ejemplo de las fórmulas I, II y III incluyen el compuesto 1001



- 20

y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, un agente activo opcionalmente excluido de tales composiciones, cuando las composiciones de la presente divulgación incluyen un agente activo, puede ser un compuesto de fórmula IV.



- 25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

X se selecciona entre $-C=C-$, $-C(R^7)=C(R^7)-$, $-(ciclopropil)-$, $-(ciclobutil)-$, $-(ciclopentil)-$ y $-(ciclohexil)-$;

R¹ se selecciona de $-OR^a$, $-N(R^a)-SO_2-R^C$ y $-N(R^a)(R^b)$, en el que cada uno de R^a y R^b se selecciona independientemente de H, alquilo C₁-C₆, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo, y R^C se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo;

5 R² se selecciona de $-CH_2-$, $-C(O)-$, $-SO_2-$, $-PO(OR)-$ y tetrazol;

R se selecciona entre hidrógeno y alquilo;

R³ se selecciona de un anillo carbocíclico, un anillo heterocíclico, $-(CH_2)_n-$, $CH_2C(O)CH_2$ y $-CH_2-O-CH_2$, en la que:

n es un número entero desde 1 a 3;

10 cualquier átomo de hidrógeno en R³ se reemplaza opcional e independientemente por halo, alquilo(C₁-C₅), perfluoroalquilo, arilo, heteroarilo, hidroxi u O-alquilo (C₁-C₅); y

dos átomos de hidrógeno cualesquiera unidos a un átomo de carbono común en R³ se toman opcionalmente junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;

15 cada uno de R^{4a} y R^{4b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halo, -OH, -O-alquilo (C₁-C₅), -O-ariilo, O-heteroarilo, -O-C(O)-alquilo (C₁-C₅), -O-C(O)-arilo, -O-C(O)-heteroarilo, -O-C(O)-O-alquilo (C₁-C₅), -O-C(O)-O-ariilo, -O-C(O)-O-heteroarilo y -O-C(O)-N(R^a)(R^b), en los que cualquier alquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo (C₁-C₅), O-alquilo (C₁-C₅), hidroxilo, carboxilo, éster, alcoxcarbonilo, acilo, tioéster, tioacilo, tioáter, amino, amido, acilamino, ciano y nitró;

cada uno de R^{5a} y R^{5b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halo, alquilo (C₁-C₅), perfluoroalquilo, arilo y heteroarilo, preferiblemente hidrógeno, halo y alquilo (C₁-C₅);

20 R⁶ se selecciona de -fenilo, -alquilo (C₁-C₅), -cicloalquilo (C₃-C₇), $-C=C$ -fenilo, $-C\equiv C$ -cicloalquilo (C₃-C₇), $-C\equiv C$ -alquilo (C₁-C₅) y -O-fenilo, en los que fenilo está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo (C₁-C₅), O-alquilo (C₁-C₅), hidroxilo, carboxilo, éster, alcoxcarbonilo, acilo, tioéster, tioacilo, tioáter, amino, amido, acilamino, ciano y nitró,

y R⁶ se selecciona adicionalmente de $-C=CH$ cuando:

25 a) X es $-C(R^7)=C(R^7)-$ o $-(ciclopropil)-$; o

b) cada uno de R^{4a} y R^{4b} es hidrógeno o halo; o

c) cada uno de R^{5a} y R^{5b} es halo; o

d) R² es $-CH_2-$;

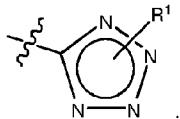
30 cada R⁷ se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo (C₁-C₅), o dos apariciones de R⁷ opcionalmente pueden tomarse junto con los carbonos a los que están unidos para formar un anillo de 5 o 6 miembros;

cada uno de R^{10a} y R^{10b} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo (C₁-C₅), perfluoroalquilo, O-alquilo (C₁-C₅), arilo y heteroarilo, o R^{10a} y R^{10b} se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;

y cada doble enlace está independientemente en una configuración E o Z.

35 En determinadas realizaciones, cuando R¹ es $-OM$, donde M es un catión seleccionado entre amonio, tetraalquilamonio, Na, K, Mg y Zn, está opcionalmente excluido de tales composiciones.

En determinadas realizaciones, R² y R¹ juntos son



40 En determinadas realizaciones, X es $-C=C-$. En determinadas realizaciones, X es $-C(R^7)=C(R^7)-$, $-(ciclopropil)-$, $-(ciclobutil)-$, $-(ciclopentil)-$ o $-(ciclohexil)-$. En determinadas realizaciones, X es $-C(R^7)=C(R^7)-$. En determinadas realizaciones, X es $-C=C-$, $-(ciclopropil)-$, $-(ciclobutil)-$, $-(ciclopentil)-$ o $-(ciclohexil)-$. En determinadas realizaciones, X es $-(ciclopropil)-$. En determinadas realizaciones, X es $-C=C-$ o $-C(R^7)=C(R^7)-$. En determinadas realizaciones en las que X es $-(ciclopropil)-$, $-(ciclobutil)-$, $-(ciclopentil)-$ o $-(ciclohexil)-$, la olefina y el carbono que lleva R^{4a} están unidos a carbonos adyacentes en el sistema de anillos $-(ciclopropil)-$, $-(ciclobutil)-$, $-(ciclopentil)-$ o $-(ciclohexil)-$.

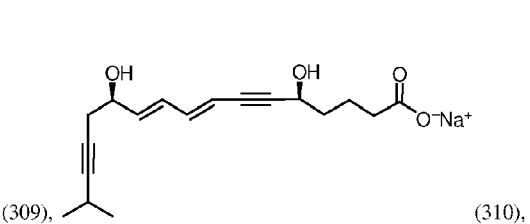
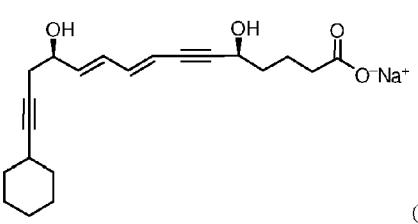
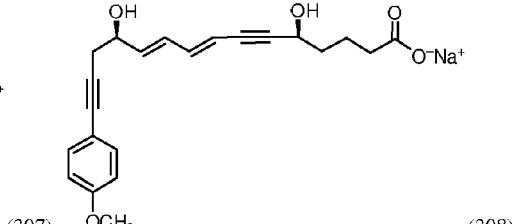
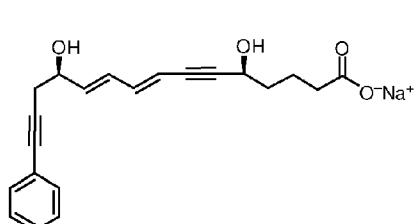
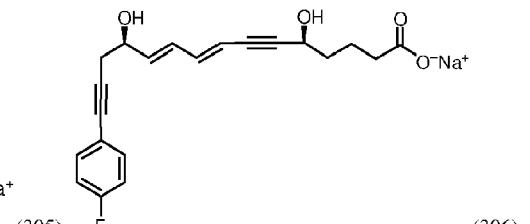
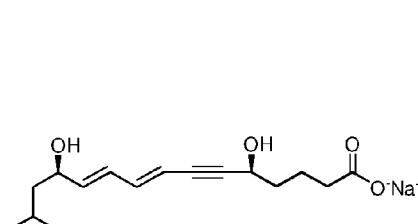
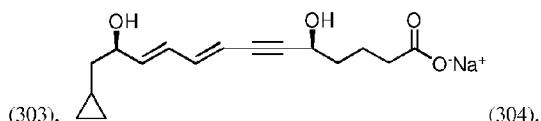
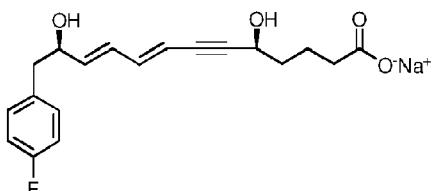
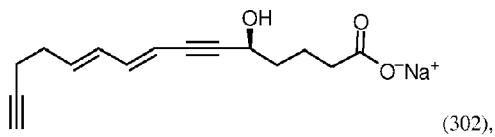
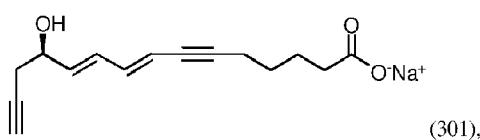
- En determinadas realizaciones en las que R^{4b} es $-\text{OH}$, R^{5b} se selecciona de hidrógeno o alquilo ($C_1\text{-}C_5$). En determinadas realizaciones en las que R^{4b} se selecciona entre $-\text{OH}$, $-\text{O}\text{-alquilo}$ ($C_1\text{-}C_5$), $-\text{O}\text{-arilo}$, $\text{O}\text{-heteroarilo}$, $-\text{O}\text{-C(O)}\text{-alquilo}$ ($C_1\text{-}C_5$), $-\text{O}\text{-C(O)}\text{-arilo}$, $-\text{O}\text{-C(O)}\text{-heteroarilo}$, $-\text{O}\text{-C(O)}\text{-O}\text{-alquilo}$ ($C_1\text{-}C_5$), $-\text{O}\text{-C(O)}\text{-O}\text{-arilo}$, $-\text{O}\text{-C(O)}\text{-O}\text{-heteroarilo}$ y $-\text{O}\text{-C(O)}\text{-N}(R^a)(R^b)$, R^{5b} se selecciona de hidrógeno o alquilo ($C_1\text{-}C_5$). En determinadas realizaciones, R^{5b} es flúor. En determinadas realizaciones, R^{5b} se selecciona entre hidrógeno y alquilo ($C_1\text{-}C_5$).
- En determinadas realizaciones, R^2 es $-\text{CH}_2\text{-}$. En determinadas realizaciones, R^2 es $-\text{C(O)}\text{-}$.
- En determinadas realizaciones, R^a se selecciona entre H y alquilo $C_1\text{-}C_6$. En determinadas realizaciones, R^a se selecciona entre arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo.
- En determinadas realizaciones, R^b se selecciona entre H y alquilo $C_1\text{-}C_6$. En determinadas realizaciones, R^b se selecciona entre arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo.
- En determinadas realizaciones, R^c es alquilo $C_1\text{-}C_6$, arilo o heteroarilo. En determinadas realizaciones, R^c se selecciona entre arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo.
- En determinadas realizaciones en las que R^3 se selecciona de un anillo carbocíclico, un anillo heterocíclico, $-(\text{CH}_2)_n$, y $\text{CH}_2\text{C(O)CH}_2$, cualquier átomo de hidrógeno en R^3 se reemplaza opcional e independientemente por halo, alquilo ($C_1\text{-}C_5$), perfluoroalquilo, arilo, heteroarilo, hidroxi u O-alquilo ($C_1\text{-}C_5$). En determinadas realizaciones en las que R^3 es $-\text{CH}_2\text{-O}\text{-CH}_2$, cualquier átomo de hidrógeno en R^3 se reemplaza opcional e independientemente por halo, alquilo ($C_1\text{-}C_5$), perfluoroalquilo, arilo, heteroarilo u O-alquilo ($C_1\text{-}C_5$). En determinadas realizaciones, R^3 se selecciona de $-(\text{CH}_2)_n$ y $-\text{CH}_2\text{-O}\text{-CH}_2$, en el que n es un número entero de 1 a 3, y hasta dos átomos de hidrógeno en R^3 se reemplazan opcional e independientemente por alquilo ($C_1\text{-}C_5$). En determinadas realizaciones, R^3 se selecciona entre un anillo carbocíclico, un anillo heterocíclico y $\text{CH}_2\text{C(O)CH}_2$, en los que n es un número entero de 1 a 3; cualquier átomo de hidrógeno en R^3 se reemplaza opcional e independientemente por halo, alquilo ($C_1\text{-}C_5$), perfluoroalquilo, arilo, heteroarilo, hidroxi u O-alquilo ($C_1\text{-}C_5$); y dos átomos de hidrógeno cualesquiera unidos a un átomo de carbono común en R^3 se toman opcionalmente junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico.
- En determinadas realizaciones, R^{10a} es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R^{10a} se selecciona de alquilo ($C_1\text{-}C_5$), perfluoroalquilo, O-alquilo ($C_1\text{-}C_5$), arilo y heteroarilo, o R^{10a} se toma junto con R^{10b} y el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico.
- En determinadas realizaciones, R^{10b} es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R^{10b} se selecciona de alquilo ($C_1\text{-}C_5$), perfluoroalquilo, O-alquilo ($C_1\text{-}C_5$), arilo y heteroarilo, o R^{10b} se toma junto con R^{10a} y el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico.
- En determinadas realizaciones, R^1 es $-\text{OR}^a$. En determinadas realizaciones, R^1 se selecciona de $-\text{N}(R^a)\text{-SO}_2\text{-R}^c$ y $-\text{N}(R^a)(R^b)$. En determinadas realizaciones, R^1 es $-\text{N}(R^a)\text{-SO}_2\text{-R}^c$. En determinadas realizaciones, R^1 se selecciona de $-\text{OR}^a$ y $-\text{N}(R^a)(R^b)$. En determinadas realizaciones, R^1 es $-\text{N}(R^a)(R^b)$. En determinadas realizaciones, R^1 se selecciona de $-\text{OR}^a$, y $-\text{N}(R^a)\text{-SO}_2\text{-R}^c$.
- En determinadas realizaciones, R^7 es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R^7 es alquilo ($C_1\text{-}C_5$) o dos apariciones de R^7 opcionalmente pueden tomarse junto con los carbonos a los que están unidos para formar un anillo de 5 o 6 miembros.
- En determinadas realizaciones, X es $-\text{C=C-}$ y R^{4b} es hidrógeno.
- En determinadas realizaciones, X es $-\text{C=C-}$ y R^{4a} es hidrógeno.
- En determinadas realizaciones, X es $-\text{C=C-}$, R^{4a} es flúor y R^{5a} es flúor.
- En determinadas realizaciones, X es $-\text{C=C-}$, R^{4b} es flúor y R^{5b} es flúor.
- En determinadas realizaciones, X es $-\text{C=C-}$, y cada uno de R^{4a} y R^{4b} se selecciona independientemente entre $-\text{OH}$, $-\text{O}\text{-alquilo}$ ($C_1\text{-}C_5$), $\text{O}\text{-arilo}$, $\text{O}\text{-heteroarilo}$, $-\text{O}\text{-C(O)}\text{-alquilo}$ ($C_1\text{-}C_5$), $\text{O}\text{-C(O)}\text{-arilo}$, $\text{O}\text{-C(O)}\text{-heteroarilo}$ y $-\text{O}\text{-C(O)}\text{-N}(R^a)(R^b)$.
- En determinadas realizaciones, X es $-\text{C=C-}$, y R^{4a} y R^{4b} se selecciona independientemente entre $-\text{OH}$, $-\text{O}\text{-alquilo}$ ($C_1\text{-}C_5$), $\text{O}\text{-arilo}$, $\text{O}\text{-heteroarilo}$, $-\text{O}\text{-C(O)}\text{-alquilo}$ ($C_1\text{-}C_5$), $\text{O}\text{-C(O)}\text{-arilo}$, $\text{O}\text{-C(O)}\text{-heteroarilo}$ y $-\text{O}\text{-C(O)}\text{-N}(R^a)(R^b)$.
- En determinadas realizaciones, X es $-\text{C=C-}$, y R^{4a} y R^{4b} se selecciona independientemente entre $-\text{OH}$, $-\text{O}\text{-alquilo}$ ($C_1\text{-}C_5$), $\text{O}\text{-arilo}$, $\text{O}\text{-heteroarilo}$, $-\text{O}\text{-C(O)}\text{-alquilo}$ ($C_1\text{-}C_5$), $\text{O}\text{-C(O)}\text{-arilo}$, $\text{O}\text{-C(O)}\text{-heteroarilo}$ y $-\text{O}\text{-C(O)}\text{-N}(R^a)(R^b)$.
- En determinadas realizaciones, X es $-\text{C=C-}$, y cada uno de R^a y R^b se selecciona independientemente entre H y alquilo $C_1\text{-}C_6$; R^c es alquilo $C_1\text{-}C_6$; R^3 se selecciona de $-(\text{CH}_2)_n$ y $-\text{CH}_2\text{-O}\text{-CH}_2$, en el que n es un número entero de 1 a 3, y hasta dos átomos de hidrógeno en R^3 se reemplazan opcional e independientemente por alquilo ($C_1\text{-}C_5$); cada uno de R^{4a} y R^{4b}

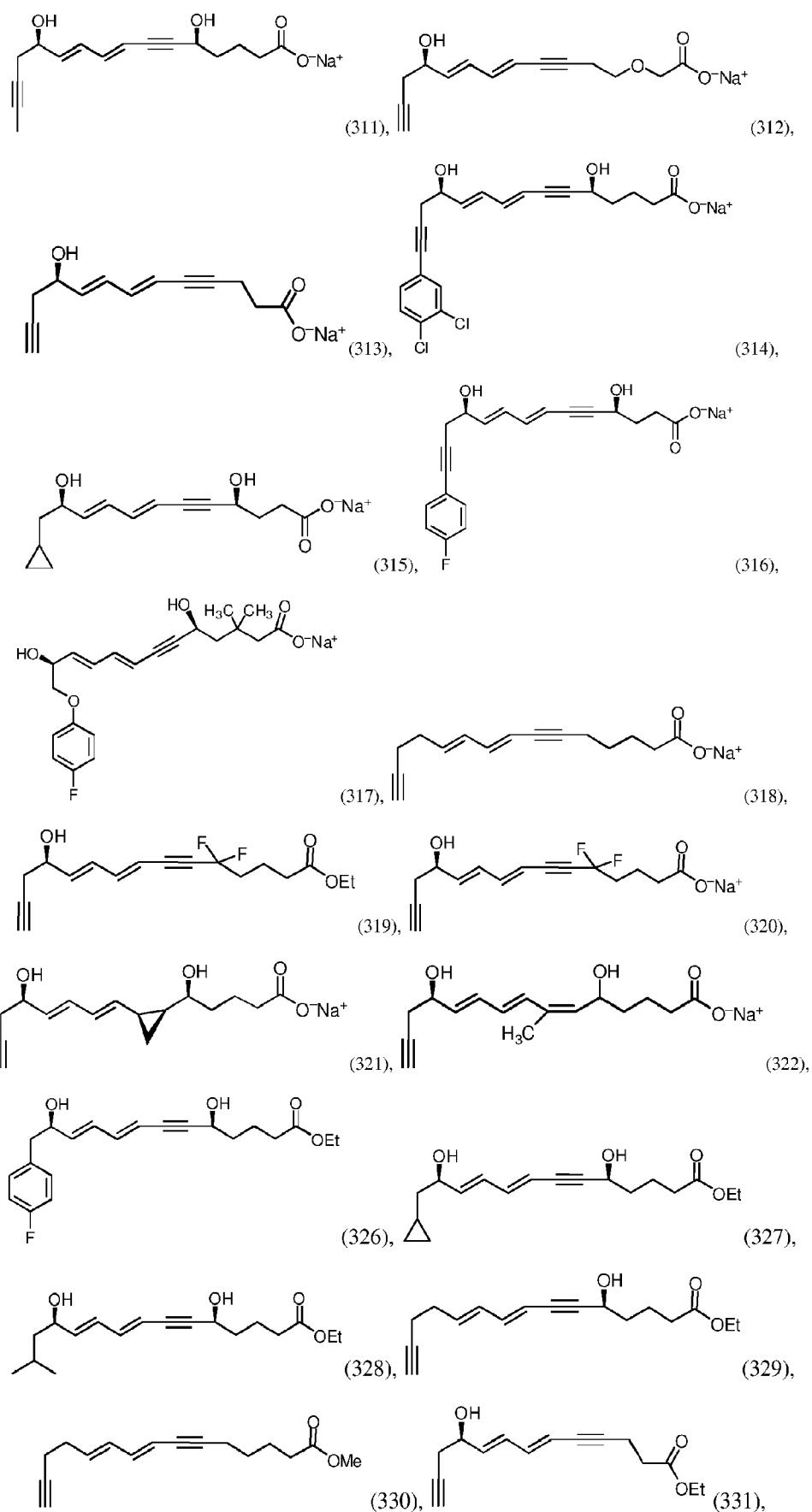
se selecciona independientemente entre hidrógeno, halo, -OH, -O-alkilo (C₁-C₅); y cada uno de R^{10a} y R^{10b} es hidrógeno.

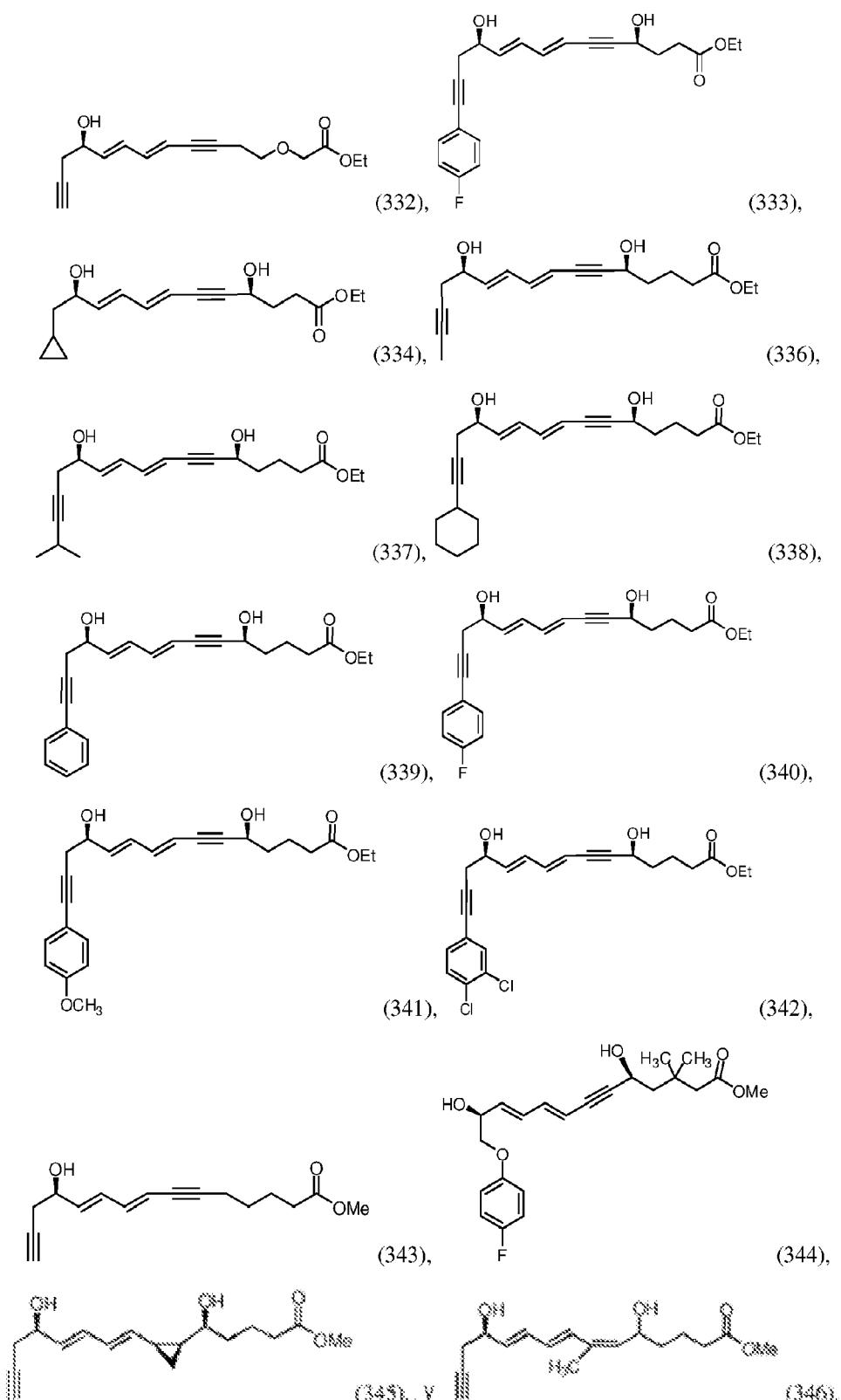
En determinadas realizaciones, cada doble enlace está en una configuración E. En determinadas realizaciones, cada doble enlace está en una configuración Z. En determinadas realizaciones, un doble enlace está en configuración E y un doble enlace está en configuración Z.

En determinadas realizaciones, en el presente documento se contempla cualquier combinación de lo anterior. Los expertos en la técnica reconocerán que todas las combinaciones específicas de los posibles residuos individuales de las regiones variables de los compuestos como se divulga en el presente documento, por ejemplo, R¹, R², R³, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, R^{5b}, R⁶, R⁷, R^{10a}, R^{10b}, R^a, R^b, R^c, n y X, están dentro del alcance de la invención. Como ejemplo, cualquiera de las diversas realizaciones particulares citadas para R^{4a} puede combinarse con cualquiera de las diversas realizaciones particulares citadas de X.

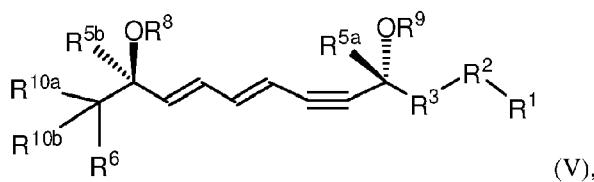
En determinadas realizaciones, el compuesto opcionalmente excluido de tales composiciones se selecciona entre uno cualquiera de:



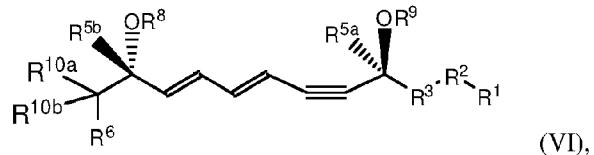




En algunas realizaciones, un agente activo está opcionalmente excluido para su uso como agente activo en tales composiciones, cuando las composiciones de la presente divulgación incluyen un agente activo, puede ser un compuesto de fórmula V.

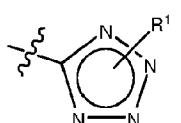


o fórmula VI,



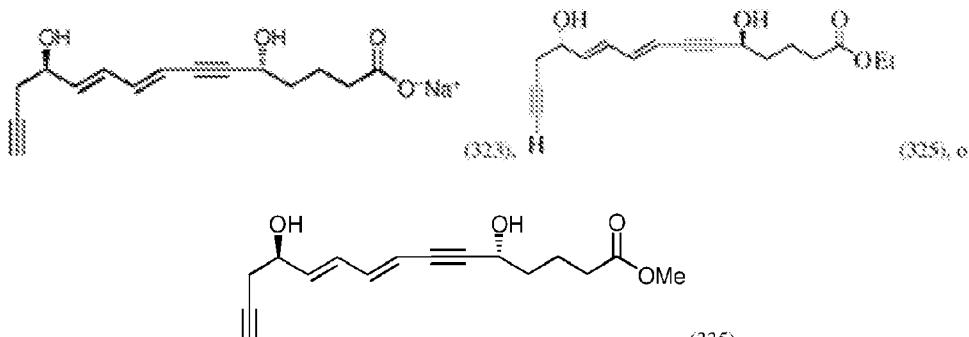
o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en la que:

- 5 R^1 se selecciona de $-OR^a$, $-N(R^a)-SO_2-R^C$ y $-N(R^a)(R^b)$, en los que cada uno de R^a y R^b se selecciona independientemente de H, alquilo C₁-C₆, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo, y R^C se selecciona de alquilo C₁-C₆, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo;
- 6 R^2 se selecciona entre $-C(O)-$, $-SO_2-$, $-PO(OR)-$ y tetrazol;
- 7 R se selecciona entre hidrógeno y alquilo;
- 10 R^3 se selecciona de $-(CH_2)_n-$ y $-CH_2-O-CH_2$, en los que n es un número entero de 1 a 3; y opcionalmente hasta dos átomos de hidrógeno en R^3 son reemplazados independientemente por halo, alquilo (C₁-C₅), o O-alquilo (C₁-C₅);
- 11 cada uno de R^{5a} y R^{5b} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo (C₁-C₅), perfluoroalquilo, arilo y heteroarilo, preferiblemente hidrógeno y alquilo (C₁-C₅);
- 15 R^6 se selecciona entre $-C=CH$, -fenilo, -alquilo (C₁-C₅), -cicloalquilo (C₃-C₇), $-C=C$ -fenilo, $-C\equiv C$ -cicloalquilo (C₃-C₇), $-C\equiv C$ -alquilo (C₁-C₅) y -O-fenilo, en los que fenilo está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo (C₁-C₅), O-alquilo (C₁-C₅), hidroxilo, carboxilo, éster, alcoxcarbonilo, acilo, tioéster, tioacilo, tioéter, amino, amido, acilamino, ciano y nitro;
- 16 cada uno de R^8 y R^9 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, -alquilo (C₁-C₅), -arilo, -heteroarilo, $-C(O)-$ alquilo (C₁-C₅), $-C(O)-$ arilo, $-C(O)-$ heteroarilo, $-C(O)-O-$ alquilo (C₁-C₅), $-C(O)-O-$ arilo, $-C(O)-O-$ heteroarilo y $-C(O)-N(R^a)(R^b)$, en los que cualquier alquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo (C₁-C₅), O-alquilo (C₁-C₅), hidroxilo, carboxilo, éster, alcoxcarbonilo, acilo, tioéster, tioacilo, tioéter, amino, amido, acilamino, ciano y nitro;
- 20 cada uno de R^{10a} y R^{10b} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo (C₁-C₅), perfluoroalquilo, O-alquilo (C₁-C₅), arilo y heteroarilo, o
- 25 R^{10a} y R^{10b} se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico; y
- 26 en el que cada doble enlace está independientemente en una configuración E o Z.
- En determinadas realizaciones, cuando R^1 es $-OM$, donde M es un catión seleccionado entre amonio, tetraalquilamonio, Na, K, Mg y Zn está opcionalmente excluido de tales composiciones.
- 30 En determinadas realizaciones, R^2 y R^1 juntos son

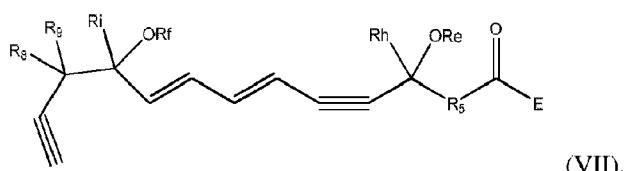


- 35 En determinadas realizaciones, R^2 es $-C(O)-$. En determinadas realizaciones, R^1 es $-OR^a$, en el que R^a es hidrógeno o alquilo C₁-C₆. En determinadas realizaciones, R^3 es $-(CH_2)_n-$, en el que n es 3. En determinadas realizaciones, R^6 es $-C=CH$. En determinadas realizaciones, R^{5a} es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R^{5b} es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R^{10a} es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R^{10b} es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R^2 es $-C(O)-$, R^1 es $-OR^a$, en el que R^a es C₁-C₆-alquilo, R^3 es $-(CH_2)_n-$, en la que n es 3, R^6 es $-C\equiv CH$, R^{5a} es hidrógeno, R^{5b} es hidrógeno, R^{10a} es hidrógeno, y R^{10b} es hidrógeno.

En determinadas realizaciones, el compuesto se selecciona entre cualquiera de los que opcionalmente se excluyen de tales composiciones:



- 5 En algunas realizaciones, un agente activo opcionalmente excluido de tales composiciones, cuando las composiciones de la presente divulgación incluyen un agente activo, puede ser un compuesto de fórmula VII.



y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

10 Re y Rf se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, acilo (por ejemplo, alcoxaciilo, aminoaciilo), aminocarbonilo, alcoxcarbonilo o sililo;

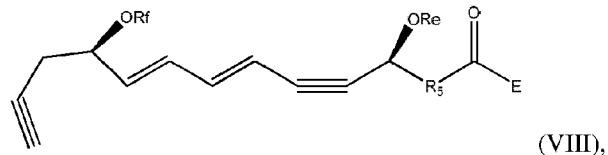
E es un hidroxilo, alcoxi, ariloxi, amino, alquilamino, dialquilamino o arilamino;

Rh y Ri se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, perfluoroalquilo, arilo o heteroarilo;

15 R₅ se selecciona de i-iv como sigue: i) CH₂CH(R₆)CH₂, donde R₆ es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, perfluoroalquilo, arilo, heteroarilo, flúor, hidroxilo o alcoxi; ii) CH₂C(R₆R₇)CH₂, donde R₆ y R₇ son cada uno independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, perfluoroalquilo, arilo o flúor, o R₆ y R₇ están conectados entre sí para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico; iii) CH₂OCH₂, CH₂C(O)CH₂, o CH₂CH₂; o iv) R₅ es un anillo carbocíclico, heterocíclico, arilo o heteroarilo; y

20 R₈ y R₉ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, perfluoroalquilo, alcoxi, arilo o heteroarilo, o R₈ y R₉ están conectados entre sí para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico.

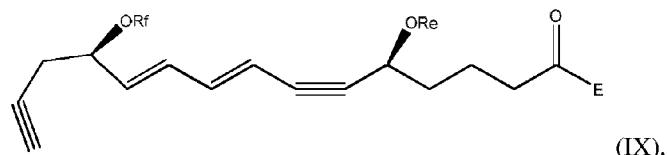
En determinadas realizaciones, un compuesto de fórmula VII está representado por la fórmula VIII,



y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

Re, Rf, R₅, y E son como se definen anteriormente.

25 En determinadas realizaciones, un compuesto de fórmula VII o VIII está representado por la fórmula IX,



y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

Re, Rf y E son como se definen anteriormente.

Enfermedades Oculares

En diversos aspectos y realizaciones, las formulaciones divulgadas en el presente documento pueden usarse para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno ocular. Las enfermedades y trastornos oculares contemplados en el presente documento incluyen enfermedades del segmento anterior y enfermedades del segmento posterior. Las enfermedades oculares de ejemplo que pueden, en determinadas realizaciones, tratarse con formulaciones como se divulga en el presente documento incluyen las siguientes.

El síndrome del ojo seco (DES, ojo seco crónico, queratitis seca; xeroftalmia; queratoconjuntivitis seca) se puede definir como una afección que incluye una variedad de trastornos que resultan en una pérdida o alteración de la composición de la película lagrimal natural, que mantiene la superficie del ojo. Sin esta película lagrimal, la visión se ve afectada y los pacientes pueden sufrir graves molestias oculares. El DES puede ser causado por una evaporación excesiva de las lágrimas o por una reducción de la producción de lágrimas en la glándula lagrimal, que es el lugar de producción de las lágrimas. Aunque se desconocen las causas exactas de esta afección, existe evidencia que respalda el vínculo entre la reducción de la producción de lágrimas y la inflamación de uno o más componentes del aparato lagrimal. Los medicamentos actualmente disponibles para DES están dejando un amplio espacio para productos más eficaces y mejor tolerados.

El DES también puede ser una manifestación del síndrome de Sjogren, que es un trastorno autoinmune en el que se destruyen las glándulas que producen lágrimas y saliva. Esto provoca sequedad de boca, disminución del lagrimeo y otras membranas mucosas secas.

La uveítis no infecciosa es una enfermedad autoinmune inflamatoria crónica, presuntamente mediada por Th1/Th17, asociada con una morbilidad visual sustancial y potencialmente cegadora. La ceguera por uveítis generalmente no ocurre por un solo episodio inflamatorio; más bien, el daño acumulativo resulta de episodios recurrentes de inflamación. Las secuelas inflamatorias que resultan en la pérdida de visión pueden incluir uno o más edema macular cistoide, cataratas, restos vítreos, glaucoma, patología macular (cicatrización y atrofia), neuropatía óptica y desprendimiento de retina.

La uveítis anterior (iritis) ocurre en la parte frontal del ojo y es la forma más común de uveítis. La pars planitis es una inflamación de la pars plana, un área estrecha entre el iris y la coroides. Esta afección ocurre con mayor frecuencia en hombres jóvenes, pero generalmente no se asocia con otra enfermedad. La uveítis posterior (condroítis) afecta principalmente a la coroides; la porción posterior del tracto uveal. Si la retina también está afectada, se llama coriorretinitis. La uveítis posterior puede ocurrir en asociación con una enfermedad autoinmune o después de una infección sistémica. En la uveítis posterior, la inflamación puede durar de meses a años y puede causar daño permanente a la visión, incluso con tratamiento.

La uveítis puede causar problemas de visión, dolor ocular y pérdida de visión. Se estima que aproximadamente 10 % de los nuevos casos de ceguera en los EE. UU. son causados por uveítis. Aproximadamente 300,000 personas sufren de uveítis sólo en los EE. UU., la mayoría de las cuales se ven afectadas por uveítis anterior. La única clase terapéutica aprobada por la FDA para el tratamiento de la uveítis son los corticosteroides, que se caracterizan por múltiples efectos secundarios, tales como hipertensión, hiperglucemia e hipercolesterolemia, y en el ojo, glaucoma y formación de cataratas.

La conjuntivitis (conjuntivitis) describe un grupo de enfermedades que causan hinchazón, picazón, ardor y enrojecimiento de la conjuntiva, la membrana protectora que recubre los párpados y cubre las áreas expuestas de la esclerótica o la parte blanca del ojo.

La queratitis es una inflamación de la córnea (parte clara en la parte frontal del ojo). La queratitis puede ser causada por una infección (bacteriana, fúngica, viral, parasitaria, etc.) o por un agente no infeccioso (por ejemplo, determinados tipos de enfermedades autoinmunitarios se asocian con una variedad de queratitis no infecciosas).

La queratoconjuntivitis se refiere a una inflamación de la córnea y la conjuntiva.

La queratoconjuntivitis primaveral (VKC) es una enfermedad inflamatoria ocular recurrente caracterizada por protuberancias duras, elevadas y parecidas a adoquines en el párpado superior. También puede haber inflamación y engrosamiento de la conjuntiva. La conjuntiva es la membrana más externa que reviste los párpados y las partes expuestas del ojo, excepto la córnea.

La queratoconjuntivitis atópica es el resultado de una afección llamada atopía. La atopía es una afección genética por la cual el sistema inmunológico produce anticuerpos más altos de lo normal en respuesta a un alérgeno determinado.

Las enfermedades sistémicas mediadas por el sistema inmunológico, como la conjuntivitis cicatrizante y otros trastornos autoinmunitarios de la superficie ocular, representan un grupo clínicamente heterogéneo de afecciones donde los mecanismos autorreactivos agudos y crónicos pueden causar daños significativos al ojo. Cuando es grave y afecta al epitelio y sustancia propia de la conjuntiva, puede producirse una cicatrización, dando lugar a importantes

alteraciones mecánicas como consecuencia de la fibrosis. Estas condiciones, aunque generalmente poco frecuentes, pueden ser la causa de patología profunda y discapacidad visual.

La blefaritis es una afección común que causa inflamación de los párpados.

La escleritis es una enfermedad inflamatoria grave que afecta la capa exterior blanca del ojo, conocida como esclerótica.

La degeneración macular relacionada con la edad (AMD) es una enfermedad asociada con el envejecimiento que destruye gradualmente la visión central y nítida. La AMD afecta la mácula, que se encuentra en el centro de la retina. La AMD se presenta de dos formas: húmeda y seca. La AMD húmeda ocurre cuando los vasos sanguíneos anormales detrás de la retina comienzan a crecer debajo de la mácula. Estos nuevos vasos sanguíneos tienden a ser muy frágiles y a menudo pierden sangre y líquido. La sangre y el líquido elevan la mácula de su lugar normal en la parte posterior del ojo. El daño a la mácula ocurre rápidamente. La AMD seca se produce cuando las células sensibles a la luz de la mácula se descomponen lentamente, borrando gradualmente la visión central del ojo afectado.

La diabetes puede afectar el ojo de varias maneras. La retinopatía diabética (DR) es una complicación de la diabetes que resulta del daño a los vasos sanguíneos del tejido sensible a la luz en la parte posterior del ojo (la retina). Al principio, la retinopatía diabética puede no causar síntomas o solo causar problemas leves de visión. Sin embargo, con el tiempo la retinopatía diabética puede provocar ceguera. El edema macular diabético (DME) es la inflamación de la retina en la diabetes mellitus debido a la fuga de líquido de los vasos sanguíneos dentro de la mácula.

La neovascularización ocular es la formación anormal o excesiva de vasos sanguíneos en el ojo. La neovascularización ocular se ha demostrado en la retinopatía diabética y la degeneración macular asociada a la edad (AMD).

La vitreoretinopatía proliferativa (PVR) es la formación de tejido cicatricial dentro del ojo. "Proliferativa" porque las células proliferan y "vitreoretinopatía" porque los problemas involucran al vítreo y la retina. En la PVR, el tejido cicatricial se forma en láminas sobre la retina que se contraen. Está marcada contracción tira de la retina hacia el centro del ojo y la desprende y distorsiona gravemente. La PVR puede ocurrir tanto en sentido posterior como anterior con plegamiento de la retina tanto en sentido anterior como circunferencial.

El citomegalovirus (CMV) está relacionado con el virus del herpes y está presente en casi todas las personas. Cuando el sistema inmunológico de una persona está suprimido debido a una enfermedad (HIV), un trasplante de órgano o de médula ósea o quimioterapia, el virus CMV puede causar daños y enfermedades a los ojos y al resto del cuerpo. El CMV afecta al ojo en aproximadamente el 30 % de los casos causando daño a la retina. Esto se llama retinitis por CMV.

La neuritis óptica ocurre cuando el nervio óptico se inflama y la vaina de mielina se daña o se destruye. El daño nervioso que ocurre en la sección del nervio óptico ubicada detrás del ojo se llama neuritis retrobulbar, que es otro término que a veces se utiliza para la neuritis óptica.

También conocida como fruncido macular, la membrana epirretiniana es una membrana similar a un tejido cicatricial que se forma sobre la mácula. Por lo general, progresó lentamente y afecta la visión central causando visión borrosa y distorsión. A medida que avanza, la tracción de la membrana de la mácula puede provocar hinchazón.

En una realización, las composiciones se pueden usar para prevenir el rechazo de trasplantes de, por ejemplo, aloinjertos de córnea después del trasplante. Es bien sabido que en la inflamación los linfocitos T desempeñan un papel fundamental en la mediación del rechazo de tejidos extraños. La prevención del rechazo es de suma importancia para mantener la salud de las córneas trasplantadas. El rechazo puede ocurrir en cualquiera de las capas que comprenden la córnea, por ejemplo, el epitelio corneal, el estroma corneal o el endotelio corneal. El funcionamiento de la córnea puede verse comprometido tras el rechazo endotelial. La capa endotelial sirve para mantener la córnea en un estado compacto, actuando como una bomba al eliminar el agua del estroma corneal. Si la función de la capa endotelial se ve comprometida, puede producirse una desorientación de las fibras de colágeno y se puede perder la transparencia de la córnea. Las células endoteliales humanas no son replicativas y, como consecuencia, la pérdida de células del donante en caso de rechazo es irreversible y puede provocar una disminución de la función y la supervivencia del injerto. Por tanto, el objetivo de la prevención o el tratamiento del rechazo en receptores de trasplantes de córnea es minimizar la pérdida de células endoteliales. Las composiciones de la presente divulgación se pueden usar para la prevención del rechazo después de un trasplante de aloinjerto de córnea.

50 Ingredientes adicionales de la formulación

Las composiciones de la presente divulgación también pueden contener otros componentes tales como, entre otros, aditivos, adyuvantes, agentes reguladores, agentes de tonicidad, polímeros bioadhesivos y conservantes. En cualquiera de las composiciones de esta divulgación para administración tópica en el ojo, las mezclas se formulan preferiblemente a un pH de aproximadamente 5 a aproximadamente pH 8. Este intervalo de pH se puede lograr mediante la adición de agentes reguladores a la composición como se describe en los ejemplos. En una realización, el intervalo de pH en la composición en una formulación es de aproximadamente pH 6.6 a aproximadamente pH 7.0.

Debe apreciarse que las composiciones de la presente divulgación pueden regularse mediante cualquier sistema regulador común tal como complejos de fosfato, borato, acetato, citrato, carbonato y borato-poliol, con el pH y la osmolalidad ajustados de acuerdo con técnicas bien conocidas para valores fisiológicos adecuados. Las composiciones micelares mixtas de la presente divulgación son estables en solución acuosa regulada. Es decir, no existe ninguna interacción adversa entre el agente regulador y cualquier otro componente que pudiera provocar que las composiciones fueran inestables.

Los agentes de tonicidad incluyen, por ejemplo, manitol, cloruro sódico, xilitol, etc. Estos agentes de tonicidad pueden usarse para ajustar la osmolalidad de las composiciones. En un aspecto, la osmolalidad de la formulación se ajusta para que esté en el intervalo de aproximadamente 250 a aproximadamente 350 mOsmol/kg. En un aspecto preferido, la osmolalidad de la formulación se ajusta entre aproximadamente 280 y aproximadamente 300 mOsmol/kg.

En las composiciones de la presente divulgación se puede incluir un aditivo tal como un azúcar, un glicerol y otros alcoholes de azúcar. Se pueden agregar aditivos farmacéuticos para aumentar la eficacia o potencia de otros ingredientes en la composición. Por ejemplo, se puede agregar un aditivo farmacéutico a una composición de la presente divulgación para mejorar la estabilidad del inhibidor de la calcineurina o del inhibidor de mTOR, para ajustar la osmolalidad de la composición, para ajustar la viscosidad de la composición, o por otra razón, tal como efecto de la administración de fármacos. Los ejemplos no limitantes de aditivos farmacéuticos de la presente divulgación incluyen azúcares, tales como trehalosa, manosa, D-galactosa y lactosa. En una realización, los azúcares se pueden incorporar a una composición antes de hidratar la película delgada (es decir, internamente). En otra realización, los azúcares se pueden incorporar a una composición durante la etapa de hidratación (es decir, externamente) (véase el ejemplo 17).

En una realización, una solución micelar mixta, clara y acuosa de la presente divulgación incluye aditivos tales como azúcares.

En una realización, las composiciones de la presente divulgación comprenden además uno o más polímeros bioadhesivos. La bioadhesión se refiere a la capacidad de determinadas macromoléculas e hidrocoloides sintéticos y biológicos para adherirse a tejidos biológicos. La bioadhesión es un fenómeno complejo que depende en parte de las propiedades de los polímeros, el tejido biológico y el entorno circundante. Se ha descubierto que varios factores contribuyen a la capacidad bioadhesiva de un polímero: la presencia de grupos funcionales capaces de formar puentes de hidrógeno ($-OH$, $COOH$), la presencia y fuerza de cargas aniónicas, la suficiente elasticidad para que las cadenas poliméricas interpenetren la capa mucosa y alto peso molecular. Los sistemas de bioadhesión se han utilizado en odontología, ortopedia, oftalmología y aplicaciones quirúrgicas. Sin embargo, recientemente ha surgido un interés significativo en el uso de materiales bioadhesivos en otras áreas, tales como reemplazos artificiales a base de tejidos blandos y sistemas de liberación controlada para la liberación local de agentes bioactivos. Tales aplicaciones incluyen sistemas para la liberación de fármacos en la cavidad bucal o nasal y para la administración intestinal o rectal.

En una realización, una composición de la presente divulgación incluye al menos un polímero bioadhesivo. El polímero bioadhesivo puede mejorar la viscosidad de la composición y aumentar así el tiempo de residencia en el ojo. Los polímeros bioadhesivos de la presente divulgación incluyen, por ejemplo, polímeros carboxílicos como Carbopol® (carbómeros), Noveon® (policarbófilos), derivados de celulosa que incluyen alquil e hidroxialquilcelulosa como metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, gomas como viga de langosta, xantano, agarosa, karaya, guar y otros polímeros que incluyen, pero no se limitan a, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, polietilenglicol, Pluronic. RTM. (Poloxámeros), tragacanto y ácido hialurónico; polímeros de transición de fase para proporcionar una administración sostenida y controlada de medicamentos incluidos al ojo (por ejemplo, ácido algínico, carragenanos (por ejemplo, Eucheuma), mezclas de goma xantana y de algarroba, pectinas, acetato ftalato de celulosa, alquilhidroxialquilcelulosa y derivados de los mismos, ácidos poliacrílicos hidroxialquilados y derivados de los mismos, poloxámeros y sus derivados, etc. Las características físicas de estos polímeros pueden estar mediadas por cambios en factores ambientales tales como fuerza iónica, pH o temperatura solos o en combinación con otros factores. En una realización, uno o más polímeros bioadhesivos opcionales están presentes en la composición de aproximadamente 0.01 % en peso a aproximadamente 10 % en peso/volumen, preferiblemente de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 5 % en peso/volumen. En una realización, las composiciones de la presente divulgación comprenden además al menos un excipiente polimérico hidrófilo seleccionado entre, por ejemplo, PVP-K-30, PVP-K-90, HPMC, HEC y policarbófilo. En una realización, el excipiente polimérico se selecciona entre PVP-K-90, PVP-K-30 o HPMC. En una realización, el excipiente polimérico se selecciona entre PVP-K-90 o PVP-K-30.

En una realización, si se desea un conservante, las composiciones se pueden conservar opcionalmente con cualquiera de muchos conservantes bien conocidos, incluido alcohol bencílico con/sin EDTA, cloruro de benzalconio, clorhexidina, Cosmocil®, CQ o Dowicil® 200. En determinadas realizaciones, puede ser deseable que una formulación como se describe en el presente documento no incluya ningún conservante. En este sentido, en algunas realizaciones los conservantes pueden no ser necesarios o deseables en formulaciones incluidas en envases de un solo uso. En otras realizaciones puede ser ventajoso incluir conservantes, tal como en determinadas realizaciones en las que las formulaciones se incluyen en un recipiente de usos múltiples.

Las composiciones oftálmicas se pueden administrar por vía tópica al ojo como soluciones micelares mixtas claras, acuosas y biocompatibles. Las composiciones tienen los fármacos incorporados y/o encapsulados en micelas que están dispersas en un medio acuoso.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar adicionalmente aspectos de la presente divulgación. Estos ejemplos no son limitativos y no deben interpretarse como limitativos de ningún aspecto de la presente divulgación.

Ejemplo 1

Preparación de una formulación mixta de resolvina nanomicelular mediante el método de diálsis

5 La formulación nanomicelular mixta de un compuesto activo se prepara mediante un método de diálsis con una proporción variable de polímeros y fármaco. El software de diseño experimental, JMP 9.0, se utiliza para diseñar los experimentos y analizar los resultados. Se disuelven cantidades ponderadas con precisión de dos polímeros, a saber, ricino hidrogenado polioxilo-60 (HCO-60) y octoxinol-40 (Oc-40), en un volumen de 300 microlitros de propilenglicol. A esta mezcla de polímeros se agregan ochenta microlitros (u 80 mg de compuesto activo en PG) de propilenglicol que contiene compuesto activo y se mezcla con vórtex para obtener una solución clara y homogénea. Se completa el volumen de la mezcla (500 microlitros) con propilenglicol. La solución se mezcla con vórtex para obtener una solución homogénea. A esta mezcla se le agrega un volumen de 500 microlitros de agua destilada desionizada para obtener un volumen total de 1000 microlitros (1 mililitro). La adición de agua a la mezcla de polímeros del fármaco en un disolvente orgánico debería generar micelas espontáneamente, atrapando así al agente farmacéutico activo en el núcleo hidrófobo de las nanomicelas mixtas.

10 La mezcla se transfiere a una bolsa de diálsis (corte de peso molecular 1000) y se transfiere a un vaso de precipitados que contiene un litro de agua destilada desionizada. El vaso y el contenido se protegen de la luz solar cubriendolos con papel de aluminio y se mantienen en agitación lenta y constante a temperatura ambiente. La diálsis de la mezcla se lleva a cabo durante un período de 24 h para eliminar el disolvente orgánico soluble en agua, propilenglicol, de la mezcla. El agua en la cámara de diálsis se cambia en momentos predeterminados: 1h, 2h, 4h, 6h, 12h y 24h. Al final de la diálsis (24 h), el contenido de la bolsa de diálsis se transfiere cuidadosamente a un tubo de centrífuga de 15 mL y las formulaciones se someten a sonicación en un baño de agua (intervalo de tiempo de 0 min a 5 min). El volumen final se completa con solución salina reguladora de fosfato 2X y se ajusta el pH de la formulación a 6.5 ± 0.1 . La formulación resultante se filtra con un filtro de nailon de 0.22 micrómetros para eliminar cualquier partícula extraña.

15 25 Las formulaciones preparadas se someten a diversas pruebas, como eficiencia de atrapamiento, eficiencia de carga, tamaño nanomicelular mixto e índice de polidispersidad.

Tamaño nanomicelular mixto e índice de polidispersidad: El tamaño de la formulación y el índice de polidispersidad se determinan con Zetasizer, Malvern Instruments, NJ. En resumen, se transfiere aproximadamente 1 mL de cada formulación a una cubeta y se coloca en el instrumento. Se utiliza un rayo de luz láser para determinar el tamaño nanomicelular mixto. Los resultados del tamaño se resumen en la tabla 2.

20 30 35 Eficiencia de atrapamiento: Para determinar la eficiencia de atrapamiento de la formulación, todas las formulaciones preparadas se someten a una prueba de eficiencia de atrapamiento. En resumen, las formulaciones se mezclan con vórtex para lograr homogeneidad y se transfiere 1 mL a un tubo Eppendorf nuevo (1.5 mL). Cada formulación se liofilia para obtener un sólido en el fondo del tubo eppendorf. El sólido obtenido se suspende en 1 mL de disolvente orgánico (éter dietílico) para generar micelas inversas y liberar el fármaco en el disolvente orgánico externo. El disolvente orgánico se evapora durante la noche en vacío rápido. Las micelas invertidas resultantes se resuspenden en 1 mL de 2-propanol (se tuvo en cuenta el factor de dilución) y se diluyen adicionalmente para determinar la concentración de compuesto activo atrapado en cada preparación micelar con HPLC. La eficiencia de atrapamiento de la formulación se calcula con la siguiente fórmula (en la que MNF = formulación nanomicelular mixta):

$$\text{Eficiencia de atrapamiento} = \frac{(\text{cantidad de fármaco cuantificado en MNF}) \times 100}{\text{Cantidad de fármaco agregado en la MNF}}$$

40 Cuantificación de fármacos mediante un método HPLC: El análisis *in vitro* del compuesto 1001 se realiza mediante un método de cromatografía líquida de alta resolución en fase reversa (RP-HPLC) con una bomba de HPLC Shimadzu (Shimadzu, Shimadzu Scientific Instruments, Columbia, MD), muestreador automático Alcott (modelo 718 AL), detector UV/visible Shimadzu (Shimadzu, SPD-20A/20AV, EE. UU.), columna ODS (5 µm, 150 x 4.6 mm) a una temperatura de 40° ± 1 °C e integrador HPLC Hewlett Packard (Hewlett Packard, Palo Alto, CA). La fase móvil está compuesta de metanol (MeOH), agua y ácido trifluoroacético (TFA) (70:30:0.05 % v/v) que se fija a un caudal de 0.5 mL/min. La longitud de onda de detección se fijó en 272 nm. La temperatura de la bandeja de muestra se mantiene a 4 °C. La curva de calibración (0.5 a 5 µg/mL) para el compuesto activo se prepara haciendo diluciones apropiadas a partir de la solución madre en 2-propanol. Se inyecta un volumen de inyección de 10 µL en la columna de HPLC para su análisis.

45 50 Todos los estándares y muestras preparados se almacenan a 4 °C antes y durante el análisis.

Ejemplo 2

Preparación de una formulación de resolvina nanomicelular mixta mediante el método de evaporación de disolventes de acetato de etilo

El compuesto activo encapsulante de formulación nanomicelular mixta se prepara mediante el método de evaporación de disolvente en dos etapas: 1) Preparación de formulación básica y 2) rehidratación. En la etapa uno, el compuesto activo, HCO-60 y octoxinol-40 se disuelven por separado en 0.3 mL de acetato de etilo. Estas tres soluciones se mezclan en un tubo de centrífuga de 15 mL. La mezcla resultante se agita con vortex para obtener una solución homogénea. El disolvente acetato de etilo se elimina con vacío rápido para obtener una película delgada sólida. El residuo se mantiene durante la noche a alto vacío a temperatura ambiente para eliminar el disolvente orgánico residual.

En la etapa dos, la película delgada resultante se hidrata con 1 mL de agua desionizada bidestilada agitando con vortex la solución. La formulación rehidratada se suspende en solución reguladora de fosfato 2X (pH 6.5). Se filtra a través de una membrana filtrante de nailon de 0.2 µm para eliminar los agregados de fármaco no atrapados y otras partículas extrañas. El atrapamiento del compuesto activo se determina mediante RP-HPLC después de la rotura de las micelas y la solubilización de 1001 en el diluyente (2-propanol) como se describe a continuación.

Las formulaciones preparadas se someten a diversas pruebas tales como eficiencia de atrapamiento, eficiencia de carga, tamaño nanomicelular mixto e índice de polidispersidad según los métodos descritos en el ejemplo 1.

El porcentaje en peso del fármaco cargado en MNF se determina siguiendo el método de eficiencia de atrapamiento. El tamaño y el índice de polidispersidad de las formulaciones se determinan con Malvern zetasizer como se describe anteriormente. Los resultados obtenidos se resumen en la tabla 2 a continuación. Las formulaciones parecen claras y tienen un tamaño pequeño y una distribución de tamaño estrecha.

Tabla 2

Caracterización de la formulación nanomicelular mixta que encapsula el compuesto 1001 con método de evaporación de disolvente						
HCO-60 (% en peso)	Octoxinol-40 (% en peso)	Activo (inicialmente agregado) % en peso	Activo (cargado en micelas mixtas) % en peso	Tamaño nanomicelular mixto (nm)	Índice de polidispersidad	Resultado
4	0.01	0.035	0.033	24.90	0.442	Solución clara/transparente antes y después de la filtración
4	0.01	0.070	0.065	25.01	0.414	Solución clara/transparente antes y después de la filtración
4	0.01	0.095	0.084	24.79	0.415	Solución clara/transparente antes y después de la filtración
4	0.01	0.120	0.11	18.28	0.320	Solución transparente de color amarillo pálido antes y después de la filtración
4	0.01	0.250	0.26	18.37	0.331	Solución de color amarillo antes y después de la filtración
4	0.01	0.300	0.32	18.29	0.345	
4	0.01	0.400	0.45	18.2	0.333	Solución de color amarillo antes y después de la filtración

20 Ejemplo 3

Preparación de una formulación de resolvina nanomicelular mixta mediante el método de fusión

Se pesan doscientos miligramos de aceite de ricino hidrogenado-60 (HCO-60) (4 % en peso) y se transfieren a un matraz de fondo redondo (RBF) de 10 mL. El cuello del matraz de fondo redondo se cierra con papel de aluminio, se sella con parafilm y se transfiere a un baño de agua a 40 °C. El matraz de fondo redondo se deja durante la noche en un baño de agua para licuar/fundir el HCO-60. Al día siguiente, se diluyen 100 veces diez microlitros de octoxinol-40 y se dejan equilibrar a 40 °C, durante 1 h en un baño de agua. De manera similar, se deja que el compuesto activo (como un aceite puro) se equilibre a 40 °C en el baño de agua durante 1 h. A la masa fundida de HCO-60, se le agregan 50 µl de octoxinol-40 diluido 100 veces (0.01 % en peso) a 40 °C. A la mezcla anterior, se le agregan ~20 µl de compuesto activo a 40 °C y se agita. A esta mezcla se le agrega agua destilada y desionizada, aprox. 2 mL, lentamente equilibrada a 40 °C y se agita. El cuello del matraz de fondo redondo se cierra con papel de aluminio y se sella con parafilm. La solución se agita en un baño de agua a 40 °C, durante la noche protegido de la luz (cubriendo con papel de aluminio). Al día siguiente, la solución obtenida anteriormente a 40 °C se retira del baño de agua y se deja enfriar a temperatura ambiente y se observa su claridad. Se agregan dos mililitros de solución reguladora de fosfato (2X) a la solución preparada anteriormente (la solución reguladora de fosfato se preparó previamente y el pH se ajustó a 5.5). El volumen de la formulación se completa hasta 5 mL con solución salina reguladora de fosfato 2X. La formulación preparada se filtra con un filtro de nailon de 0.2 µm y se almacena a 4 °C.

Las formulaciones preparadas se someten a diversas pruebas tales como eficiencia de atrapamiento, eficiencia de carga, tamaño nanomicelular mixto e índice de polidispersidad según los métodos descritos en el ejemplo 1.

Ejemplo 4

Preparación de una formulación de resolvina nanomicelular mixta utilizando el segundo método de fusión

La preparación del compuesto activo encapsulante de MNF (como un aceite puro) se puede dividir en dos etapas. A continuación se describe un ejemplo para el desarrollo de MNF de HCO-40 o HCO-60 al 3.0 % en peso que encapsula un 0.4 % de compuesto activo. En la etapa 1, HCO-40 o HCO-60, 150 mg, se mantienen a una temperatura de 40 °C en un baño de agua para que se derrita y dé como resultado un líquido viscoso, espeso y claro. A este polímero fundido se le agrega y se mezcla para una distribución homogénea el compuesto activo (~20 mg), a una temperatura de 40 °C. Se deja que la mezcla alcance la temperatura ambiente, lo que da como resultado un líquido viscoso de color amarillo pálido con HCO-40 y un sólido ceroso con HCO-60. Además, para solidificar el líquido viscoso de HCO-40, la mezcla se almacenó a 4 °C (en refrigerador).

En la etapa 2, se deja que las pellas y/o el líquido viscoso alcancen la temperatura ambiente en condiciones naturales. Las pellas y/o el líquido viscoso se mantienen a una temperatura de 40 °C en un baño de agua y se vuelve a suspender en 2.0 mL de agua destilada (a una temperatura de 40 °C) bajo agitación constante. Esto da como resultado el desarrollo espontáneo de una solución acuosa clara de 0.4 % de compuesto activo MNF. Se deja que esta solución acuosa alcance la temperatura ambiente, en condiciones naturales. El pH de la solución se ajusta a 5.5 y el volumen se completa con solución salina reguladora de fosfato 2X (pH 5.5) que contiene octoxinol-40 (0.01 % en peso) y PVP-K-90 (1.2 % en peso). La formulación se filtra a través de un filtro de nailon de 0.2 µm para eliminar cualquier material extraño y obtener una formulación acuosa clara y homogénea que contiene el activo.

Estudios cualitativos de ¹H RMN: Para determinar la ausencia de fármaco libre en el entorno acuoso externo, se realizan estudios cualitativos. Los estudios cualitativos de resonancia magnética nuclear (RMN) de protones se realizan con Varian 400 MHz RMN. Se utilizan cloroformo deuterado y agua como sistemas disolventes para volver a suspender la formulación y se realizan estudios de RMN.

Resultados: El compuesto agregado a HCO-40 o HCO-60 a 40 °C se puede utilizar para atrapar el compuesto activo. A temperaturas más altas, el polímero y la mezcla de fármacos permanecen en un estado líquido viscoso. Cuando se le permite alcanzar la temperatura ambiente, en condiciones naturales, la mezcla de HCO-60 se solidifica y desarrolla un sólido ceroso. Este sólido ceroso, cuando se mantiene a una temperatura a 40 °C, ayuda a volver a suspender la formulación en agua destilada para desarrollar espontáneamente MNF que contiene el compuesto activo. Se obtienen observaciones y resultados similares con el líquido viscoso HCO-40. La viscosidad de la mezcla parece mejorar a temperaturas más bajas (4 °C). Por lo tanto, parece adherirse a las paredes del recipiente como un líquido espeso y viscoso. Al permitir que vuelva a alcanzar la temperatura ambiente, la viscosidad parece reducirse y la mezcla retiene su flujo de regreso.

El sólido ceroso desarrollado con HCO-60 y la mezcla de compuestos activos puede ser útil para proteger el fármaco y prevenir su degradación con una capa superficial de un gas inerte. El otro polímero (HCO-40) no produjo el desarrollo de un sólido ceroso a temperatura ambiente o en condiciones de baja refrigeración (4 °C) cuando se usó hasta aprox. 3.0 % en peso.

Los estudios cualitativos de RMN de protones muestran que volver a suspender la formulación en la fase acuosa (D_2O) genera espontáneamente nanomicelas mixtas y no se evidencian picos de fármaco libre en la solución acuosa. Si el fármaco no queda atrapado en el núcleo de las nanomicelas mixtas, entonces el aceite flotaría en la superficie como una fase oleosa separada. Mientras que por otro lado, volver a suspender la misma formulación en un disolvente orgánico tal como el cloroformo deuterado ($CDCl_3$) muestra distintos picos correspondientes al fármaco junto con picos

de polímero. Esto indica que el fármaco no está encapsulado en el núcleo de la micela y está disponible libremente cuando está presente en un disolvente orgánico.

Los resultados obtenidos para la apariencia física de la mezcla, diferentes fases, a diferentes temperaturas y apariencia de la formulación final se resumen en las tablas 3a - 3c.

5

Tabla 3a

Aspecto físico de la mezcla fundida de HCO-60 y compuesto activo a 25 °C, resuspensión en agua a 40 °C y formulación final de formulación nanomicelular mixta que encapsula el compuesto activo (se fundió HCO-60 y se agregó el compuesto activo para fundirlo, luego se deja enfriar a temperatura ambiente y se observa la apariencia física)				
HCO-60 (% en peso)	Activo (% en peso)	Aspecto físico a temperatura ambiente (25° C)	Resuspender en agua	Formulación final (completar con solución reguladora 2X que contenga 0.01 % de Oc-40)
1.0	4	Mitad sólido y mitad líquido viscoso de color amarillo pálido	Emulsión	Emulsión
2.0	4	Sólido viscoso de color amarillo pálido (con líquido ceroso y viscoso)	Forma una emulsión pálida	Solución clara de color amarillo pálido
2.25	4	Sólido ceroso de color amarillo pálido	Forma una emulsión pálida	Solución clara de color amarillo pálido
2.5	4	Sólido ceroso de color amarillo pálido	Forma una emulsión muy pálida	Solución clara de color amarillo pálido
2.75	4	Sólido ceroso de color amarillo pálido	Forma una emulsión muy pálida	Solución clara
3.0	4	Sólido ceroso de color amarillo pálido	Solución clara	Solución clara
3.5	4	Sólido ceroso de color amarillo pálido	Solución clara	Solución clara
4.0	4	Sólido ceroso de color amarillo pálido	Solución clara	Solución clara

Tabla 3b

Aspecto físico de la mezcla fundida de HCO-40 y compuesto activo a 25 °C, resuspensión en agua y formulación final de formulación nanomicelular mixta que encapsula el compuesto activo (se funde HCO-40 y se agrega el compuesto activo para fundirlo a 40 °C, luego se deja enfriar a temperatura ambiente y se observa la apariencia física)				
HCO-40 (% en peso)	Activo (% en peso)	Aspecto físico de la mezcla a temperatura ambiente (25° C)	Resuspender en agua	Formulación final

0.5	4	Líquido viscoso de color amarillo	Emulsión	Emulsión
0.75	4	Líquido viscoso de color amarillo	Emulsión	Emulsión
1.0	4	Líquido viscoso de color amarillo	Emulsión	Emulsión
1.25	4	Líquido viscoso de color amarillo	Emulsión	Emulsión
1.5	4	Líquido viscoso de color amarillo	Emulsión	Emulsión
1.75	4	Líquido viscoso de color amarillo	Emulsión	Emulsión
2.0	4	Líquido viscoso de color amarillo	Emulsión	Emulsión
2.25	4	Líquido viscoso de color amarillo	Emulsión	Emulsión
2.5	4	Líquido viscoso de color amarillo	Solución de color amarillo	Solución de color amarillo
2.75	4	Líquido viscoso de color amarillo	Solución de color amarillo pálido	Solución de color amarillo pálido
3.0	4	Líquido viscoso de color amarillo	Solución clara	Solución clara
4.0	4	Líquido viscoso de color amarillo	Solución clara	Solución clara

Tabla 3c

Aspecto físico de HCO-40 y mezcla fundida de compuesto activo a 25 °C y 4 °C, mezcla resuspendida en agua a 40 °C y formulación final. (Se funde HCO-40 y se agrega el compuesto activo para fundirlo a 40 °C, luego se deja enfriar a temperatura ambiente, se coloca a 4 °C y se lleva de nuevo a temperatura ambiente. La apariencia física de la mezcla se observa a todas las temperaturas)

HCO-40 (% en peso)	Activo (% en peso)	Aspecto físico de la mezcla a temperatura ambiente (25° C)	Aspecto físico de la mezcla a temperatura ambiente (4° C)	Dejar alcanzar la temperatura ambiente (25° C)	Resuspender en agua	Formulación final
0.5	4	Líquido viscoso de color amarillo	Líquido viscoso	Líquido viscoso	Emulsión	Emulsión
0.75	4	Líquido viscoso de color amarillo	Líquido viscoso	Líquido viscoso	Emulsión	Emulsión
1.0	4	Líquido viscoso de color amarillo	Líquido viscoso	Líquido viscoso	Emulsión	Emulsión

1.25	4	Líquido viscoso de color amarillo	Líquido viscoso	Líquido viscoso	Emulsión	Emulsión
1.5	4	Líquido viscoso de color amarillo	Sólido ceroso de color amarillo	Líquido viscoso	Emulsión	Emulsión
1.75	4	Líquido viscoso de color amarillo	Sólido ceroso de color amarillo	Líquido viscoso	Emulsión	Emulsión
2.0	4	Líquido viscoso de color amarillo	Sólido ceroso de color amarillo	Líquido viscoso	Emulsión	Emulsión
2.25	4	Líquido viscoso de color amarillo	Sólido ceroso de color amarillo	Líquido viscoso	Emulsión	Emulsión
2.5	4	Líquido viscoso de color amarillo	Sólido ceroso de color amarillo	Líquido viscoso	Solución de color amarillo	Solución de color amarillo
2.75	4	Líquido viscoso de color amarillo	Sólido ceroso de color amarillo pálido	Líquido viscoso	Solución de color amarillo pálido	Solución de color amarillo muy pálido
3.0	4	Líquido viscoso de color amarillo	Sólido de color amarillo pálido	Líquido viscoso (mitad sólido mitad líquido viscoso)	Solución clara	Solución clara
4.0	4	Líquido viscoso de color amarillo	Sólido ceroso de color amarillo pálido	Sólido ceroso de color amarillo pálido	Solución clara	Solución clara

Conclusiones. Estos estudios muestran que el polímero HCO-60 se puede utilizar para atrapar el compuesto activo con el método Hot Melt. El HCO-40 no desarrolla un sólido ceroso en un porcentaje en peso mayor (3.0 %) en las condiciones de este estudio. Por otro lado, el HCO-60 desarrolla un sólido ceroso al 2.0 % en peso. Este método tiene ventajas únicas al ser un método fácil y rápido que evita el uso de disolventes orgánicos en la preparación de MNF. Además, el método de preparación es fácil y rápido. El sólido ceroso desarrollado en la fase 1 puede ser útil para prevenir la degradación del fármaco y ayudar a que el fármaco permanezca en estado sólido ceroso a temperatura ambiente con una capa de gas inerte. Los estudios cualitativos de RMN de protones muestran que el fármaco no está disponible libremente cuando se vuelve a suspender en una solución acuosa. Por otro lado, cuando se vuelve a suspender la misma formulación en disolvente orgánico, CDCl_3 , los picos del fármaco fueron claramente evidentes, lo que indica la presencia del fármaco en el entorno externo del disolvente orgánico debido a la formación.

Ejemplo 5

Preparación de formulación nanomicelular mixta.

La formulación MNF del agente activo se prepara mediante el método de evaporación del disolvente en dos etapas:

15 1. Elaboración de formulación básica y 2. rehidratación. En la etapa uno, el agente activo, HCO-40 y octoxinol-40 se disuelven por separado en alícuotas de 0.5 mL de etanol. Estas tres soluciones se mezclan en un matraz de fondo redondo. La mezcla resultante se agita para obtener una solución homogénea. El disolvente etanol se elimina mediante evaporación al vacío a alta velocidad durante la noche para obtener una película delgada sólida.

20 En la etapa dos, la película delgada resultante se hidrata con 2.0 mL de agua desionizada bidestilada y se vuelve a suspender con agitación durante la noche. Se ajusta el pH de la formulación rehidratada y se completa el volumen con solución reguladora de fosfato 2X (pH 6.8). Además, la formulación se filtra a través de una membrana filtrante de nailon de 0.2 μm para eliminar los agregados de fármaco no atrapados y otras partículas extrañas.

25 Se utilizan combinaciones de porcentajes en peso de polímero diferentes a las utilizadas en los ejemplos anteriores para desarrollar MNF acuoso que atrapa un 0.2 % en peso de agente activo. Las formulaciones se caracterizan por su apariencia, tamaño e índices de polidispersidad. Se ha descubierto que las formulaciones son claras y tienen un tamaño muy pequeño con un índice de polidispersidad estrecho. Los resultados se resumen en las tablas 4a y 4b.

Tabla 4a

Formulaciones nanomicelulares mixtas de ciclosporina en concentraciones de polímero más bajas.

HCO-40 % en peso	Octoxinol-40 % en peso	Apariencia visual	Tamaño (nm)	Índice de polidispersidad
0.5	0.1	Emulsión	N.D	N.D
0.75	0.1	Emulsión	N.D	N.D
1	0.1	Emulsión	N.D	N.D
1.25	0.1	Emulsión	N.D	N.D
1.5	0.1	Emulsión	N.D	N.D
1.75	0.1	Solución clara	14.86	0.062
2.00	0.1	Solución clara	36.14	0.884
0.5	0.5	Emulsión	N.D	N.D
0.75	0.5	Emulsión	N.D	N.D
1	0.5	Emulsión	N.D	N.D
1.25	0.5	Emulsión	N.D	N.D
1.5	0.5	Emulsión	N.D	N.D
1.75	0.5	Solución clara	14.81	0.075
2.00	0.5	Solución clara	21.27	0.295

N.D - No determinado.

Tabla 4b

Formulaciones nanomicelulares mixtas de ciclosporina en concentraciones de polímero más altas.

HCO-40 % en peso	Octoxinol-40 % en peso	Apariencia visual	Tamaño (nm)	Índice de polidispersidad
0.5	1.0025	Solución clara	12.9	0.069
0.5	2	Solución clara	18.1	0.069
2.5	0.005	Solución clara	15.65	0.064
2.5	1.0025	Solución clara	14.56	0.096
2.5	1.0025	Solución clara	14.81	0.078

2.5	1.0025	Solución clara	14.80	0.098
2.5	1.0025	Solución clara	14.45	0.102
2.5	2	Solución clara	13.92	0.108
4.5	0.005	Solución clara	20.59	0.271
4.5	1.0025	Solución clara	15.08	0.087
4.5	2	Solución clara	15.37	0.079

Método del agua. La formulación MNF del agente activo se prepara mediante el método del agua. Se calienta un mL de agua desionizada bidestilada a 60 °C en un matraz de fondo redondo. Esta agua calentada se mantiene en agitación. Se agrega HCO-40 al agua calentada y se deja que se disuelva bajo agitación constante. Luego se agrega octoxinol-40 a esta mezcla y se deja que se disuelva. En un recipiente aparte, se mezclan los fosfatos, el cloruro de sodio y la CsA agitándolos a mano durante unos minutos. En condiciones de agitación, la mezcla de fosfatos/CsA/cloruro de sodio se agrega a la solución de HCO-40 y octoxinol-40 para dispersar el fármaco. Esta mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente mientras se agita y se comprueba la disolución completa del fármaco. La solución de PVP K 90 se prepara por separado utilizando el 1 mL restante de agua desionizada doblemente destilada.

5 Esta solución de PVP K 90 se agrega a la solución de polímero/surfactante/fármaco/fosfato/cloruro de sodio. Se agrega agua para completar el volumen final. Luego, la formulación se filtra a través de una membrana de nailon de 0.2 µm para eliminar los agregados del fármaco y otras partículas extrañas.

10

Ejemplo 6

Tolerabilidad local en conejos de formulaciones.

15 Se utilizan conejos albinos de Nueva Zelanda adultos jóvenes sanos (3-4 kg) para el estudio de la tolerabilidad local de las formulaciones como se describe en el presente documento, por ejemplo una formulación de los ejemplos 1-5. Se coloca una gota (aproximadamente 30 µl) de solución salina en un ojo y una gota de formulación en el otro ojo del conejo. Un oftalmólogo veterinario examina ambos ojos de cada animal utilizando una lámpara de hendidura manual y un oftalmoscopio indirecto. Tanto los ojos de control como los de prueba se clasifican según la conjuntival congestión, hinchazón y secreción, inflamación acuosa, reflejo y afectación de la luz del iris, gravedad y área de la turbidez de la córnea, pannus, examen con fluoresceína y opacidad del cristalino utilizando el sistema de puntuación de Hackett/McDonald (véase, por ejemplo, Hackett, RB and McDonald, T.O. Ophthalmic Toxicology and Assessing Ocular Irritation. Dermatoxicology, 5.sup.th Edition. Ed. F. N. Marzulli and H. I. Maibach. Washington, D.C.: Hemisphere Publishing Corporation. 1996; 299-305 and 557-566). En el examen con fluoresceína, se aplica aproximadamente una gota de cloruro de sodio al 0.9 %, USP, al extremo de una tira impregnada de fluoresceína y luego se aplica a la esclerótica superior de los ojos izquierdo y derecho (se utiliza una tira impregnada de fluoresceína para cada animal). Despues de una exposición de aproximadamente 15 segundos, el tinte de fluoresceína se enjuaga suavemente de cada ojo con cloruro de sodio al 0.9 %, USP. Luego se examinan los ojos utilizando una lámpara de hendidura con una fuente de luz filtrada de azul cobalto. Para el examen lenticular se instila aproximadamente una gota de una solución midriática de acción corta en cada ojo para dilatar la pupila. Una vez que se ha producido una dilatación aceptable, se examina el cristalino de cada ojo utilizando un biomicroscopio con lámpara de hendidura.

20

25

30

35 El cristalino se observa con la ayuda del biomicroscopio con lámpara de hendidura y la ubicación de la opacidad lenticular se distingue mediante iluminación directa y retroiluminada. La ubicación de las opacidades lenticulares se divide arbitrariamente en las siguientes regiones lenticulares comenzando con la cápsula anterior: Subcapsular anterior, Cortical anterior Nuclear Cortical posterior, Subcapsular posterior, Capsular posterior. El cristalino se evalúa de forma rutinaria durante las evaluaciones oculares y se califica como 0 (normal) o 1 (anormal). Se describe la presencia de opacidades lenticulares y se anota su ubicación.

Ejemplo 7

40 Distribución en tejido ocular de formulaciones de 0.05 % en peso, 0.2 % en peso y 0.5 % en peso en formulaciones micelares mixtas de la presente divulgación

La distribución temporal y la acumulación potencial con dosis repetidas, la diferencia de género y la posible unión a melanina de (solución oftálmica) de la presente divulgación (por ejemplo, las formulaciones de los ejemplos 1-5) después de la aplicación ocular se evalúan determinando la concentración de ingredientes activos en los tejidos oculares, lágrimas y sangre en conejos blancos de Nueva Zelanda (NZW) y con cinturón holandés (DB).

Los conejos NZW se utilizan en estudios de dosis única (SD) y de dosis repetida (RD) de 7 días. Se utilizarán conejos DB en un estudio de dosis única). Los animales no reciben tratamiento (controles) o reciben una dosis ocular tópica única o diaria durante 7 días (0.05 % en peso, 0.2 % en peso o 0.5 % en peso en una formulación micelar mixta en uno o ambos ojos). Se evalúan las concentraciones en sangre y tejido ocular.

- 5 La concentración del fármaco se encuentra en los tejidos de la parte frontal del ojo (córnea, conjuntiva, esclerótica) y en la parte posterior del ojo (retina, nervio óptico), pero es mínima en la mitad del ojo (humor acuoso y vítreo), lo que sugiere transporte del fármaco por un mecanismo distinto del transporte pasivo mediante el ojo. Los altos niveles de fármaco alcanzados en la parte posterior del ojo hacen factible la administración tópica de las composiciones de la presente divulgación para el tratamiento de enfermedades de la parte posterior del ojo (por ejemplo, enfermedades de la retina que implican el nervio óptico tales como glaucoma). Con las composiciones de la presente divulgación se mostrarán niveles muy altos, especialmente en tejidos diana tales como la glándula lagrimal.
- 10

Ejemplo 8

Uso de formulaciones nanomicelulares mixtas para el tratamiento del ojo seco

- 15 Las formulaciones nanomicelulares mixtas según los ejemplos 1-5 se administran a un paciente que tiene ojo seco a una concentración de entre 0.05 % y 0.2 % b.i.d. durante un período de 1 mes a 1 año o más.

Ejemplo 9

Uso de formulaciones nanomicelulares mixtas para el tratamiento de la retinopatía diabética

- 20 Las formulaciones nanomicelulares mixtas según los ejemplos 1-5 se administran a un paciente que tiene retinopatía diabética proliferativa a una concentración de entre 0.2 % en peso y 0.5 % en peso b.i.d. durante un período de 1 mes a 1 año o más.

Ejemplo 10

Tolerancia y distribución en el tejido ocular de formulaciones nanomicelulares mixtas

- 25 Se realizó un estudio en conejos para probar la tolerancia y la distribución en el tejido ocular de una formulación nanomicelular de agente activo frente a su placebo y solución salina equilibrada (BSS). Para este estudio se utilizan conejas blancas sanas de Nueva Zelanda (2-3 kg). El fármaco del estudio se prepara con un 0.1 % de agente activo esencialmente como se describe en los ejemplos del presente documento. La siguiente tabla muestra la composición de la formulación y el placebo.

Tabla 5. Composición de la formulación:

Componentes	Formulación que contiene el activo al 0.1 %	Placebo
Ciclosporina	0.1 %	0
Aceite de ricino hidrogenado-40	1.0 %	1.0 %
Octoxinol-40	0.05 %	0.05 %
Cloruro de sodio	0.10 %	0.10 %
PVP-K90	0.60 %	0.60 %
EDTA disódico	0.05 %	0.05 %
Cloruro de benzalconio	0.003 %	0.003 %
Solución reguladora de fosfato de sodio	~0.4 %	~0.4 %
pH	7	7

- 30 Se aplica una gota (aproximadamente 35 µL) del fármaco del estudio una vez al día. 4 veces al día en intervalos de dos horas durante 5 días. Se aplica una gota de BSS en el ojo contralateral.

35 Los parámetros de tolerancia evaluados son: examen físico (liberación del estudio de aclimatación); viabilidad (diariamente); observaciones clínicas (diarias); Puntuaciones de irritación ocular de Hackett-McDonald (datos basales previos a la dosis para cada conejo y luego una dosis previa [antes de la primera dosis diaria] cada día y luego 30 minutos después de la última dosis diaria, datos basales previos a la dosis de presión intraocular (IOP) para cada conejo y luego 30 minutos después de los exámenes nocturnos de cada día, datos basales de electrorretinografía (ERG) antes de la dosis (pre-estudio) para cada conejo y luego una hora después del último tratamiento, e histopatología ocular en la eutanasia.

- 40 Las puntuaciones medias acumuladas de irritación ocular de Hackett-McDonald demuestran puntuaciones mínimas tanto para los ojos izquierdos tratados con BSS como para los ojos derechos tratados con ciclosporina durante todo

el estudio, tanto para los tiempos de examen previos como posteriores al tratamiento. Se observan puntuaciones inflamatorias acumuladas medias inferiores a 2 en ojos tratados con TA, placebo y BSS. Estas puntuaciones clínicas representan hiperemia conjuntival leve (enojecimiento) e hinchazón. Sin embargo, no hay diferencias significativas en las puntuaciones medias acumuladas de irritación ocular de Hackett-McDonald entre los grupos, lo que sugiere que no hay diferencias en la irritación por la aplicación tópica de CsA al 0.1 % en HCO-40, el placebo de HCO-40 y BSS.

No se observan cambios en la IOP en ojos tratados con BSS, HCO-40 o agente activo. No se observan cambios toxicológicos en la función de la retina en el ERG después de 5 días de tratamiento con los artículos de prueba. No se observan cambios toxicológicos o inflamatorios histológicamente en los segmentos anterior (conjuntiva/córnea/iris) o posterior (vitreo/retina) del ojo de ningún grupo.

10 Se recogen muestras de tejidos oculares seleccionados (humor acuoso, humor vítreo, conjuntiva, córnea, iris/cuerpo ciliar, cristalino, retinacoroides y esclerótica) 1 hora después de la última dosis el día 5 de los dos conejos que recibieron 0.1 % de agente activo con HCO-40 (OD) y BSS (OS), y de un conejo (No. 21) que recibió una formulación de HCO-40 (OD) y BSS (OS) de placebo. Las muestras se analizan para determinar el agente activo mediante cromatografía líquida-espectrometría de masas en tandem (LC-MS/MS). El estándar interno es d₄-agente activo. Los 15 intervalos analíticos establecidos para el agente activo son 0.100 - 100 ng/mL para sangre total y 2.00 - 2000 ng/mL para humor acuoso y humor vítreo. Los intervalos analíticos para los tejidos sólidos son 0.125 - 30 ng (intervalo bajo) y 1.00 - 2500 ng (intervalo alto). Los resultados de los análisis de tejido sólido se convierten a ng/g corrigiendo la cantidad de tejido analizado.

20 Las concentraciones de agente activo en tejidos oculares recolectados 1 hora después de la última dosis el día 5 se resumen en la tabla 6. Después de la administración repetida de la formulación de agente activo al 0.1 % - HCO-40, las concentraciones promedio más altas de agente activo en el ojo tratado se observaron en la córnea (7805 ng/g), seguida de la conjuntiva (2125 ng/g), la esclerótica (720 ng/g), iris-cuerpo ciliar (204 ng/g) y humor acuoso (134 ng/mL). Las concentraciones más bajas de agente activo se observan en el cristalino (68.6 ng/g), la retinacoroides (54 ng/g) y el humor vítreo (~8 ng/mL). Las concentraciones de agente activo en el ojo colateral tratado con BSS son bastante 25 bajas, lo que sugiere una transferencia sistémica mínima del fármaco.

20 Las concentraciones de tejido ocular para la formulación de agente activo al 0.1 % observadas en este estudio son generalmente más altas que los valores de C_{máx} después de la administración de dosis repetidas (bid durante 7 días) de una formulación de ciclosporina A 3H al 0.2 % de Allergan a conejos (véase Acheampong AA, Shackleton M, Tang-Liu D, Ding S, Stern ME, Decker R Distribution of cyclosporin A in ocular tissues after topical administration to albino rabbits and beagle dogs; Current Eye Research 18(2); 1999; pp91-103).

Tabla 6:

Matriz	Nanomicelular 0.1 % de CsA	Allergan 0.2 % de CsA
Humor acuoso	134. 5 ng/mL	19.3 ng-eq/mL
Humor vítreo	8.37 ng/mL	0.810 ng-eq/mL
Esclerótica	720.5 ng/g	35.2 ng-eq/g
Conjuntiva	2125 ng/g	ND ng-eq/g
Córnea	7805 ng/g	6011 ng-eq/g
Iris-Cuerpo ciliar	204 ng/g	109 ng-eq/g
Cristalino	68.6 ng/g	39.6 ng-eq/g
Retina/Coroides	53.7 ng/g	4.62 ng-eq/g

Ejemplo 11

Tolerancia y distribución en el tejido ocular de formulaciones nanomicelulares mixtas de compuestos activos

35 Se realiza un estudio en conejos para probar la tolerancia y la distribución en el tejido ocular de dos formulaciones nanomicelulares de compuesto activo frente a placebos equivalentes (Tablas 7a y 7b) y solución salina equilibrada (BSS). Para este estudio se utilizan conejas blancas sanas de Nueva Zelanda (2-3 kg). Se aplica una gota

(aproximadamente 35 µl) del fármaco del estudio o.d. 4x/día en intervalos de dos horas durante 5 días. Se aplica una gota de BSS en el ojo contralateral.

- 5 Los parámetros de tolerancia evaluados son: examen físico (liberación del estudio de aclimatación); viabilidad (diariamente); observaciones clínicas (diarias); Puntuaciones de irritación ocular de Hackett-McDonald (datos basales previos a la dosis para cada conejo y luego una dosis previa [antes de la primera dosis diaria] cada día y luego 30 minutos después de la última dosis diaria, datos basales previos a la dosis de presión intraocular (IOP) para cada conejo y luego 30 minutos después de los exámenes nocturnos de cada día, datos basales de electrorretinografía (ERG) antes de la dosis (pre-estudio) para cada conejo y luego una hora después del último tratamiento, e histopatología ocular en la eutanasia.

10

Tabla 7a. Composición de la formulación: RX-10045 0.15 %

Componentes	RX-10045 (0.1 %) en HCO-40 porcentaje	Placebo porcentaje
RX-10045	0.1 %	0
Aceite de ricino hidrogenado-40	1.0 %	1.0 %
Octoxinol-40	0.05 %	0.05 %
Cloruro de sodio	0.10 %	0.10 %
PVP-K90	0.60 %	0.60 %
EDTA disódico	0.05 %	0.05 %
Cloruro de benzalconio	0.003 %	0.003 %
Solución reguladora de fosfato de sodio	~0.4 %	~0.4 %
pH	5.5	5.5

Tabla 7b. Composición de la formulación: RX-10045 0.1 %

Componentes	RX-10045 (0.15 %) en HCO-60 porcentaje	Placebo Porcentaje
RX-10045	0.15 %	0
Aceite de ricino hidrogenado-60	1.0 %	1.0 %
Octoxinol-40	0.05 %	0.05 %
Cloruro de sodio	0.10 %	0.10 %
PVP-K90	0.60 %	0.60 %
EDTA disódico	0.05 %	0.05 %
Cloruro de benzalconio	0.003 %	0.003 %
Solución reguladora de fosfato de sodio	~0.4 %	~0.4 %
pH	5.5	5.5

- 15 Las puntuaciones acumuladas de irritación ocular de Hackett-McDonald demuestran valores medios mínimos tanto para los ojos izquierdos tratados con BSS como para los ojos derechos tratados con el artículo de prueba durante todo el estudio, tanto para los tiempos de examen previo al tratamiento como posterior al tratamiento. No hay diferencias significativas en las puntuaciones medias acumuladas de irritación ocular de Hackett-McDonald entre los grupos (Tabla 8). La irritación ocular observada se interpreta como mínima y transitoria en todos los grupos.

Tabla 8. Puntuaciones compuestas de Hackett-McDonald (media ± s.d.)

	Placebo HCO-40 ²	RX-10045 0.1 % ¹	Placebo HCO-60 ²	RX-10045 0.15 % ¹
Predosis del día 1	0.0 - 0.0	0.0 - 0.0	0.0 - 0.0	0.0 - 0.0
Posdosis del día 1	1.7 - 1.5	0.5 - 0.1	0.0 - 0.0	0.5 - 0.1
Predosis del día 2	0.0 - 0.0	0.0 - 0.0	0.0 - 0.0	1.0 - 1.2
Posdosis del día 2	2.0 - 0.0	0.0 - 0.0	0.7 - 1.1	0.5 - 1.0
Predosis del día 3	0.0 - 0.0	0.0 - 0.0	0.0 - 0.0	0.5 - 1.0
Posdosis del día 3	1.3 - 1.2	0.0 - 0.0	0.0 - 0.0	1.0 - 1.2

	Placebo HCO-40 ²	RX-10045 0.1 % ¹	Placebo HCO-60 ²	RX-10045 0.15 % ¹
Predosis del día 4	1.2 - 1.2	0.0 - 0.0	0.3 - 0.6	0.5 - 1.0
Posdosis del día 4	1.3 - 1.2	0.0 - 0.0	0.7 - 1.2	0.8 - 1.0
Predosis del día 5	0.0 - 0.0	0.5 - 1.0	1.0 - 1.0	0.0 - 0.0
Posdosis del día 5	1.3 - 2.5	0.0 - 0.0	0.3 - 0.6	0.8 - 1.1

No se observan cambios en la IOP en ojos tratados con BSS o artículos de prueba. No se observan cambios toxicológicos en la función de la retina en el ERG después de 5 días de tratamiento con los artículos de prueba. No se observan cambios toxicológicos o inflamatorios histológicamente en los segmentos anterior (conjuntiva/córnea/iris) o posterior (vitreo/retina) del ojo de ningún grupo.

Fluidos/tejidos oculares seleccionados (humor acuoso, humor vítreo, conjuntiva, córnea, iris-cuerpo ciliar, cristalino, retinacoroides y esclerótica) recolectados de dos conejos cada uno en el agente activo (0.15 % en HCO-60, 0.1 % en HCO- 40) de los grupos de tratamiento, y de un conejo en cada uno de los grupos de placebo correspondientes, se analizan para determinar el compuesto activo mediante cromatografía líquida-espectrometría de masas en tandem (LC-MS/MS). Warfarina-ds y 5-HDA se utilizan como estándares internos para el análisis de RX-10045 y su metabolito activo, RX-10008, respectivamente, en humor acuoso y humor vítreo. Para los otros tejidos oculares (tejidos sólidos), se utilizan warfarina-d5 y ácido fenilacético-d5 (PAA-ds) como estándares internos para el compuesto 1001 y RX-10008, respectivamente. El intervalo analítico para los tejidos sólidos es de 0.125 - 100 ng. Los resultados de los análisis de tejido sólido se convierten a ng/g corrigiendo la cantidad de tejido analizado.

Sólo se observan concentraciones esporádicas, relativamente bajas, del profármaco éster compuesto 1001 en la esclerótica y la conjuntiva. El compuesto 1001 no se detecta o está por debajo del límite de cuantificación del ensayo en la mayoría de los tejidos oculares. Estos datos sugieren que RX-10045 se hidroliza rápidamente a su metabolito activo, RX-10008.

En la tabla 9 se presenta un resumen de las concentraciones tisulares del compuesto original (RX-10008). Las concentraciones más altas de RX-10008 se encuentran en la córnea, seguida del iris-cuerpo ciliar, la conjuntiva y la esclerótica. También hay concentraciones relativamente altas de RX-10008 en el humor acuoso. Se encuentran cantidades más bajas en la retina/coroides y el cristalino. Los niveles más bajos de RX-10008 se encuentran en el humor vítreo.

Tabla 9: Comparación de las concentraciones medias (n = 2) de tejido ocular de RX-10008 después de la administración ocular tópica de formulaciones de RX-10045 (0.15 % en HCO-60, 0.1 % en HCO-40) en el ojo cuatro veces al día a intervalos de 2 horas durante cinco días para los conejos blancos de Nueva Zelanda

	Grupo de tratamiento 4 0.15 % de RX-10045 en HCO-60	Grupo de tratamiento 5 0.1 % de RX-10045 en HCO-40
		RX 1008 (ng/g o ng/mL)
Esclerótica	990 ^a	701
Córnea	15700 ^a	9650 ^a
Conjuntiva	1132	879
Cristalino	136	164
Iris-Cuerpo ciliar	2725	2655
Retina/Coroides	410	323
Humor vítreo	18	15.7
Humor acuoso	>2000	>2000

a n=1

La invención en el presente documento descrita ilustrativamente se puede practicar en ausencia de cualquier elemento o elementos, limitación o limitaciones que no se divulguen específicamente en el presente documento. Los términos y expresiones que se han empleado se utilizan como términos de descripción y no de limitación, y no existe la intención de que en el uso de tales términos y expresiones se excluyan cualquier equivalente de las características mostradas y descritas o partes de las mismas, pero se reconoce que son posibles diversas modificaciones dentro del alcance de la invención reivindicada. Por tanto, debe entenderse que aunque la presente invención se ha divulgado específicamente mediante realizaciones preferidas y características opcionales, los expertos en la técnica pueden

recurrir a la modificación y variación de los conceptos en el presente documento divulgados, y que tales modificaciones y variaciones se consideran dentro del alcance de esta invención como se define en las reivindicaciones adjuntas.

5 Las invenciones en el presente documento descritas ilustrativamente pueden practicarse adecuadamente en ausencia de cualquier elemento o elementos, limitación o limitaciones, no divulgadas específicamente en el presente documento. Por tanto, por ejemplo, los términos "que comprende", "incluido", "que contiene", etc. se leerán de forma amplia y sin limitación. Además, los términos y expresiones empleados en el presente documento se han utilizado como términos de descripción y no de limitación, y no existe ninguna intención en el uso de tales términos y expresiones de excluir ningún equivalente de las características mostradas y descritas o partes de las mismas, pero se reconoce que son posibles diversas modificaciones dentro del alcance de la invención reivindicada. La invención ha sido descrita amplia y genéricamente en el presente documento. Cada una de las especies más limitadas y grupos subgenéricos que caen dentro de la divulgación genérica también forman parte de la invención. Esto incluye la descripción genérica de la invención con una condición o limitación negativa que elimina cualquier materia del género, independientemente de si el material extirpado se menciona específicamente en el presente documento o no.

10

15 Además, cuando las características o aspectos de la invención se describen en términos de grupos Markush, los expertos en la técnica reconocerán que la invención también se describe en términos de cualquier miembro individual o subgrupo de miembros del grupo Markush.

Otras realizaciones se establecen en las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación oftálmica para su uso en el tratamiento del síndrome del ojo seco, comprendiendo tal uso administrar por vía tópica la formulación, en la que la formulación comprende un lípido polioxilo o ácido graso y un alcohol polialcoxilado.
- 5 en la que dicha formulación comprende nanomicelas mixtas,
en la que dicha formulación no incluye disolventes orgánicos, y
en la que dicha formulación no incluye un agente activo.
2. La formulación oftálmica para su uso según la reivindicación 1, en la que dicho lípido polioxilo o ácido graso comprende HCO-40, HCO-60, HCO-80, HCO-100, estearato de polioxilo 40 o aceite de ricino polioxilo 35.
- 10 3. La formulación oftálmica para su uso según la reivindicación 1, en la que dicho lípido polioxilo o ácido graso está presente en una cantidad igual a o mayor que 1 % en peso de la formulación.
4. La formulación oftálmica para su uso según la reivindicación 1, en la que dicho lípido polioxilo o ácido graso está entre 0.5 y 2 % en peso de la formulación.
- 15 5. La formulación oftálmica para su uso según la reivindicación 1, en la que dicho lípido polioxilo o ácido graso es HCO-40.
6. La formulación oftálmica para su uso según la reivindicación 1, en la que dicho alcohol polialcoxilado está entre 0.005 y 0.5 % en peso de la formulación.
7. La formulación oftálmica para su uso según la reivindicación 1, en la que dicho alcohol polialcoxilado es octoxinol-40.
- 20 8. La formulación oftálmica para su uso según la reivindicación 7, en la que el octoxinol-40 está presente en una cantidad entre 0.002 y 4 % en peso de la formulación.
9. La formulación oftálmica para su uso según la reivindicación 1, en la que la formulación comprende 0.05-5 % en peso de uno o más lípidos polioxilo o ácidos grasos seleccionados de HCO-40, HCO-60, HCO-80, HCO-100, estearato de polioxilo 40, y aceite de ricino polioxilo 35; y aproximadamente 0.01-0.1 % en peso de octoxinol-40.
- 25 10. La formulación oftálmica para su uso según la reivindicación 1, en la que la formulación comprende de 1-5 % en peso de uno o más lípidos polioxilo seleccionados entre HCO-40, HCO-60, HCO-80 y HCO-100; y aproximadamente 0.01-0.1 % en peso de octoxinol-40.
11. La formulación oftálmica para su uso según la reivindicación 1, en la que la formulación comprende 0.7-1.5 % en peso de uno o más lípidos polioxilo seleccionados entre HCO-40, HCO-60, HCO-80 y HCO-100; y aproximadamente 0.05 % en peso de octoxinol-40.
- 30 12. La formulación oftálmica para su uso según la reivindicación 1, en la que la formulación comprende además un agente de tonicidad, un polímero bioadhesivo, un conservante, un sistema regulador, y agua.
13. La formulación oftálmica para su uso según la reivindicación 1, en la que el pH de la formulación es de aproximadamente 5 a aproximadamente 8.
- 35 14. La formulación oftálmica para su uso según la reivindicación 1, en la que el pH de la formulación es de aproximadamente 6.6 a aproximadamente 7.