



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 321 693**

51 Int. Cl.:
C07C 255/00 (2006.01)
C07C 65/03 (2006.01)
A61K 38/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01979883 .4**
96 Fecha de presentación : **05.09.2001**
97 Número de publicación de la solicitud: **1317419**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.06.2003**

54 Título: **Compuestos de ácido cianofenoxi carboxílico y composiciones para la administración de agentes activos.**

30 Prioridad: **06.09.2000 US 230331 P**
02.10.2000 US 237235 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.06.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.06.2009

73 Titular/es: **Emisphere Technologies, Inc.**
240 Cedar Knolls Road
Cedar Knolls, New Jersey 07927, US

72 Inventor/es: **Moye-Sherman, Destardi y**
Gschneidner, David

74 Agente: **Durán Moya, Carlos**

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de ácido cianofenoxi carboxílico y composiciones para la administración de agentes activos.

5 La presente invención se refiere a compuestos ácido cianofenoxi carboxílicos para la administración de agentes activos, tales como agentes biológica o químicamente activos, a una diana. Estos compuestos están bien adaptados para formar mezclas no covalentes con agentes activos para rutas de administración orales, intracolónicas, pulmonares, y otras a animales. Se dan a conocer además métodos para la preparación y la administración de tales composiciones.

10 Los medios convencionales para la administración de agentes activos están a menudo seriamente limitados por las barreras biológicas, químicas, y físicas. Típicamente, estas barreras están impuestas por el ambiente a través del que tiene lugar la administración, el ambiente de la diana para la administración, y/o por la diana en sí misma. Los agentes biológica y químicamente activos son particularmente vulnerables a tales barreras.

15 En la administración a animales de agentes farmacológicos y terapéuticos biológicamente activos y químicamente activos, las barreras están impuestas por el cuerpo. Los ejemplos de barreras físicas son la piel, las bicapas de lípidos y las diferentes membranas de los órganos que son relativamente impermeables a ciertos agentes activos pero que deben ser atravesadas antes de alcanzar una diana, tal como el sistema circulatorio. Entre las barreras químicas se incluyen, sin que constituyan limitación, las variaciones de pH en el tracto gastrointestinal (GI) y los enzimas de degradación.

20 Estas barreras tienen una especial importancia en el diseño de sistemas orales de administración. La administración oral de muchos de los agentes biológica o químicamente activos sería la ruta elegida para la administración a animales si no fuera por las barreras biológicas, químicas, y físicas. Entre los numerosos agentes que típicamente no son favorables para la administración oral son los péptidos biológica o químicamente activos, tales como calcitonina e insulina; polisacáridos, y particularmente mucopolisacáridos entre los que se incluyen, sin que constituyan limitación, heparina; heparinoides; antibióticos; y otras sustancias orgánicas. Estos agentes se pueden volver ineficaces o destruir rápidamente en la zona gastrointestinal por hidrólisis ácida, por enzimas, y similares. Además, el tamaño y la estructura de fármacos macromoleculares pueden impedir su absorción.

30 Métodos anteriores de administración oral de agentes farmacológicos vulnerables se han basado en la co-administración de coadyuvantes (por ejemplo, resorcinol y surfactantes no iónicos tales como polioxietilen oleil éter y n-hexadecil polietilen éter) para aumentar artificialmente la permeabilidad de las paredes intestinales, así como la co-administración de inhibidores enzimáticos (por ejemplo, inhibidores pancreáticos de la tripsina, diisopropilfluorofosfato (DFF) y trasilol) para inhibir la degradación enzimática. Además, se han descrito liposomas como sistemas de administración de fármacos para insulina y heparina. Sin embargo, se descarta un amplio espectro de utilización de estos sistemas de administración de fármacos dado que: (1) los sistemas requieren cantidades tóxicas de coadyuvantes o de inhibidores; (2) cargas de bajo peso molecular adecuadas, es decir, agentes activos, no están disponibles; (3) los sistemas muestran una estabilidad insatisfactoria y una vida útil inadecuada; (4) los sistemas son difíciles de fabricar; (5) los sistemas no pueden proteger el agente activo (carga); (6) los sistemas modifican de forma negativa al agente activo; o (7) los sistemas no son capaces de permitir o promover la absorción del agente activo.

45 Las microesferas de Proteinoid se han utilizado para la administración de productos farmacéuticos. Véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. Nos. 5.401.516; 5.443.841; y Re. 35.862. Además, se han utilizado ciertos aminoácidos modificados para administración de productos farmacéuticos. Véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. Nos. 5.629.020; 5.643.957; 5.766.633; 5.776.888; y 5.866.536.

50 Más recientemente, se ha conjugado un polímero a un aminoácido modificado o a un derivado del mismo mediante un grupo de enlace para proporcionar agentes de administración poliméricos. El polímero modificado puede ser cualquier polímero, pero entre los polímeros preferentes se incluyen, sin que constituyan limitación, polietilenglicol (PEG), y los derivados del mismo. Véase, por ejemplo, la publicación de patente internacional No. WO 00/40203.

55 Se da a conocer una síntesis del ácido 2,4-dicianofenoxiacético y sus análogos, con el objetivo de desarrollar nuevos pesticidas, en *Agricultural and Biological Chemistry*, Vol. 37, No. 12, págs. 2917-2919.

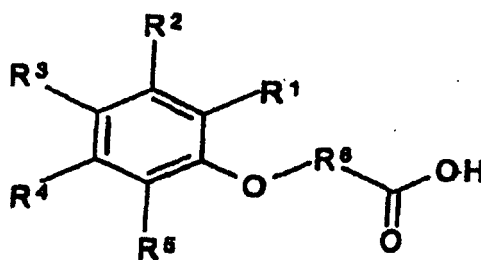
60 Milstein S. J. y otros, en *Journal of Controlled Release* 53, (1998), 259-267 dan a conocer derivados del ácido fenilpropílico utilizados para administración de fármacos.

El problema subyacente en la presente invención es dar a conocer sistemas de administración sencillos, baratos que se preparen fácilmente y que puedan administrar una amplia gama de agentes biológicamente activos por rutas diferentes.

65

ES 2 321 693 T3

El problema se soluciona mediante un compuesto seleccionado del grupo que comprende los siguientes compuestos



Compuesto A

y las sales del mismo,

en el que

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son independientemente H, -CN, -OH, -OCH₃, o halógeno, siendo como mínimo uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 -CN; y

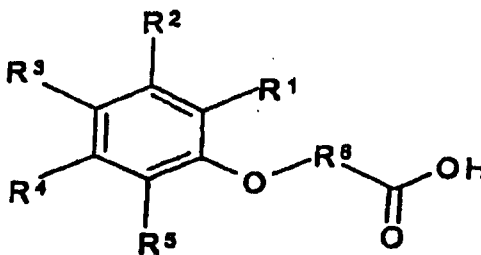
R^6 es alquileo, alquenileo, arileo, alquil(arileo) o el aril(alquileo) C₁-C₁₂ lineal o ramificado,

a condición de que cuando R^1 es -CN, R^4 es H o -CN, y R^2 , R^3 y R^5 son H, entonces R^6 no es ((CH₂)₁), cuando R^1 es -CN o H, R^3 es -CN, y R^2 , R^4 y R^5 son H, entonces R^6 no es ((CH₂)₁), o cuando R^1 es -OCH₃, R^4 es -CN, y R^2 , R^3 y R^5 son H, entonces R^6 no es (CH₂)₁.

En otra realización, la presente invención se refiere a una composición que comprende:

(A) un agente biológicamente activo; y

(B) como mínimo, un compuesto seleccionado del grupo que comprende los compuestos:



Compuesto A

y las sales del mismo,

en el que

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son independientemente H, -CN, -OH, -OCH₃, o halógeno, siendo como mínimo uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 -CN; y

R^6 es alquileo, alquenileo, arileo, alquil(arileo) o aril(alquileo) C₁-C₁₂ lineal o ramificado,

a condición de que cuando R^1 es -CN, R^4 es H o -CN, y R^2 , R^3 y R^5 son H, entonces R^6 no es (CH₂)₁.

ES 2 321 693 T3

Los compuestos y composiciones de la presente invención facilitan la administración de agentes activos.

En una realización preferente, R^1 es H o -CN. En otra realización preferente, R^4 es H, -CN, o un halógeno. En otra realización preferente, el halógeno es Cl.

Preferentemente, R^6 es alquileo C_1-C_9 . Más preferentemente R es alquileo C_2-C_9 . Según una realización más preferente, R^6 es alquileo C_4-C_7 . Según otra realización preferente, R^6 es $(CH_2)_1$, $(CH_2)_3$, $(CH_2)_4$, $(CH_2)_5$, $(CH_2)_7$, o $(CH_2)_9$.

En una realización preferente, R^1 es -CN. Preferentemente, R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son H o halógeno, preferentemente Cl. Preferentemente, R^6 es $(CH_2)_n$ en el que n es 1-12, preferentemente 2-9, más preferentemente 3-7, y más preferentemente 7 o R^6 es $-(CH_2)$ -para-fenileno.

En otra realización preferente, R^3 es -CN. Preferentemente, R^1 , R^2 , R^4 y R^5 son H o halógeno, preferentemente Cl. Preferentemente, R^6 es $(CH_2)_n$ y n es 1-12, preferentemente 2-9, más preferentemente 3-7, y más preferentemente 7.

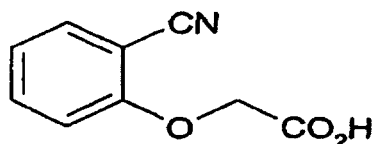
En otra realización preferente, el compuesto comprende los compuestos de la Tabla 1 o las sales de los mismos o las mezclas de los mismos:

TABLA 1

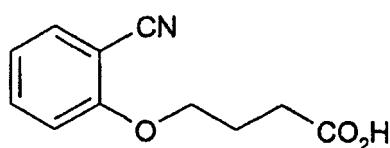
Compuestos Agentes de Administración

Comp. #	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6
1	CN	H	H	H	H	$(CH_2)_1$
2	CN	H	H	H	H	$(CH_2)_3$
3	CN	H	H	H	H	$(CH_2)_4$
4	CN	H	H	H	H	$(CH_2)_5$
5	CN	H	H	H	H	$(CH_2)_7$
6	CN	H	H	H	H	$(CH_2)_9$
7	CN	H	Cl	H	H	$(CH_2)_4$
8	H	H	CN	H	H	$(CH_2)_7$
9	CN	H	H	H	H	$(CH_2)_1$ -para-fenilo-

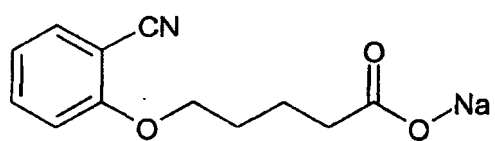
Las estructuras químicas de los compuestos 1-9 se muestran a continuación:



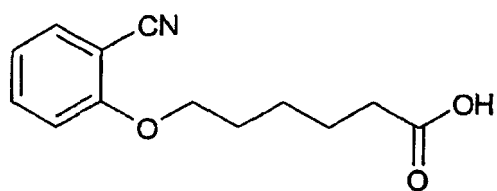
Compuesto 1



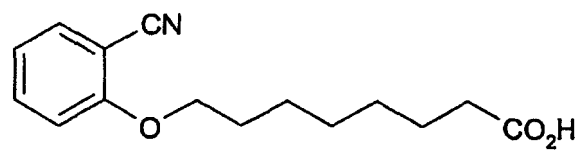
Compuesto 2



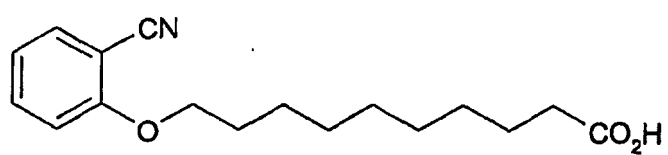
Compuesto 3



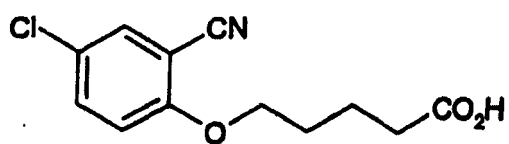
Compuesto 4



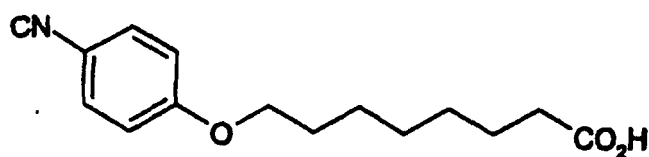
Compuesto 5



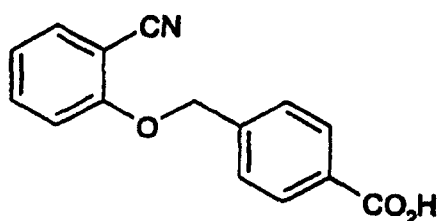
Compuesto 6



Compuesto 7



Compuesto 8



Compuesto 9

y sales de los mismos o mezclas de los mismos.

La presente invención da a conocer además una composición que comprende, como mínimo, uno de los compuestos agentes de administración de las fórmulas anteriores, y como mínimo un agente biológicamente activo. Estas composiciones administran agentes activos a sistemas biológicos seleccionados con una biodisponibilidad aumentada o mejorada del agente activo, en comparación con la administración del agente activo sin el compuesto agente de administración.

Además, se dan a conocer formas unitarias de dosificación que comprenden las composiciones. La unidad de dosificación puede estar en forma de un líquido o sólido, tal como una tableta, una cápsula o una partícula, incluyendo polvo o un sobre.

Otra realización es la utilización de la composición que comprende, como mínimo, un agente biológicamente activo y un compuesto agente de administración de las fórmulas anteriores, para la administración oral de un agente activo a un animal en necesidad del agente.

Entre las rutas de administración preferentes se incluyen las rutas orales, intracolónicas y pulmonares.

Aún otra realización es un método de preparación de una composición de la presente invención mediante la mezcla de, como mínimo un compuesto agente de administración de las fórmulas anteriores, y como mínimo un agente activo.

Descripción detallada de la invención

Compuestos Agente de Administración

Tal como se utiliza en la presente descripción, los términos “alquilo” y “alquenilo” incluyen sustituyentes alquilo y alquenilo lineales y ramificados, respectivamente.

Los compuestos agente de administración pueden estar en forma de ácido carboxílico o sales del mismo. Entre las sales adecuadas se incluyen, sin que constituyan limitación, sales orgánicas e inorgánicas, por ejemplo sales de metal alcalino, tales como sodio, potasio y litio; sales de alcalinotérreo, por ejemplo magnesio, calcio o bario; sales de amonio; aminoácidos básicos, tales como lisina o arginina; y aminas orgánicas, tales como dimetilamina o piridina. Preferentemente, las sales son sales de sodio. Las sales pueden ser sales mono o multivalentes, tales como sales monosódicas y sales disódicas. Además, las sales pueden ser solvatos, incluyendo solvatos de etanol, e hidratos.

Las sales de los compuestos agente de administración de la presente invención se pueden preparar por los métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, las sales sódicas se pueden preparar disolviendo el compuesto agente de administración en etanol y añadiendo hidróxido sódico acuoso.

Además, se pueden utilizar poliaminoácidos y péptidos que comprenden uno o más de estos compuestos agente de administración.

Un aminoácido es cualquier ácido carboxílico que tiene, como mínimo, un grupo amino libre e incluye los aminoácidos naturales y sintéticos. Los poliaminoácidos son bien péptidos (que son dos o más aminoácidos unidos por un enlace peptídico) o bien son dos o más aminoácidos unidos por un enlace formado por otros grupos que se puedan enlazar mediante, por ejemplo, un enlace éster o anhídrido. Los péptidos pueden variar en longitud desde dipéptidos con dos aminoácidos hasta polipéptidos con varios cientos de aminoácidos. Uno o más de los aminoácidos o de las unidades peptídicas pueden estar aciladas o sulfonadas.

Los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva pueden derivar de aminoácidos y se pueden preparar fácilmente a partir de aminoácidos por métodos dentro del conocimiento de los técnicos en la materia, en base a la presente invención y los métodos descritos en las publicaciones de patente internacional Nos. WO 96/30036 y WO 97/36480 y las patentes de EE.UU. Nos. 5.643.957 y 5.650.386. Por ejemplo, los compuestos agente de administración se pueden preparar haciendo reaccionar el aminoácido único con el agente de acilación o de modificación de amina apropiado, que reacciona con un fragmento de amina libre presente en el aminoácido para formar amidas. Se pueden utilizar grupos protectores para evitar reacciones secundarias indeseadas, como sería conocido por los técnicos en la materia. Con respecto a grupos protectores, se hace referencia a T. W. Greene, *Grupos de Protectores en Síntesis Orgánica*, Wiley, Nueva York (1981), la descripción del cual se incorpora en la presente memoria descriptiva por referencia.

El compuesto agente de administración se puede purificar por recristalización o por fraccionamiento en uno o más soportes cromatográficos sólidos, solos o unidos en tándem. Entre los sistemas disolventes de recristalización adecuados se incluyen, sin que constituyan limitación, etanol, agua, heptano, acetato de etilo, acetonitrilo, metanol, tetrahidrofurano y las mezclas de los mismos. El fraccionamiento se puede realizar en un soporte cromatográfico adecuado tal como alúmina, utilizando mezclas de metanol/n-propanol como fase móvil; cromatografía de fase inversa utilizando mezclas de ácido trifluoroacético/acetonitrilo como fase móvil; y cromatografía de intercambio iónico utilizando agua o una solución tampón apropiada como fase móvil. Cuando se realiza la cromatografía de intercambio de aniones, se utiliza preferentemente un gradiente de cloruro sódico de 0-500 mM.

El compuesto agente de administración puede contener un polímero conjugado al mismo mediante un grupo de enlace seleccionado del grupo que comprende -NHC(O)NH-, -C(O)NH-, -NHC(O)-, -OOC-, -COO-, NHC(O)O-, -OC(O)NH-, -CH₂NH-NHCH₂-, -CH₂NHC(O)O-, -OC(O)NHCH₂-, -CH₂NHCOCH₂O-, -OCH₂C(O)NHCH₂-, -NHC(O)CH₂O-, -OCH₂C(O)NH-, NH-, -O-, y enlace carbono-carbono. Según una realización preferente, el agente polimérico de administración no es un polipéptido ni un poliaminoácido. El polímero puede ser cualquier polímero entre los que se incluyen, sin que constituyan limitación, copolímeros alternados, copolímeros de bloques y copolímeros al azar, que son seguros para su utilización en mamíferos. Entre los polímeros preferentes se incluyen, sin que constituyan limitación, polietileno; poliacrilatos; polimetacrilatos; poli(oxietileno); poli(propileno); polipropilenglicol; polietilenglicol (PEG); y derivados de los mismos y combinaciones de los mismos. Típicamente, el peso molecular del polímero varía de, aproximadamente, 100 a, aproximadamente, 200.000 Dalton. Preferentemente, el peso molecular del polímero varía de, aproximadamente, 200 a, aproximadamente, 10.000 Dalton. En una realización, el peso molecular del polímero varía de, aproximadamente, 200 a, aproximadamente, 600 Dalton y, preferentemente, varía de, aproximadamente, 300 a, aproximadamente, 550 Dalton.

Agentes activos

Entre los agentes biológicamente activos adecuados para su utilización en la presente invención se incluyen pesticidas, agentes farmacológicos, y agentes terapéuticos. Entre los agentes activos adecuados se incluyen aquellos que se vuelven menos eficaces, ineficaces o que son destruidos en la zona gastrointestinal por hidrólisis ácida, enzimas y similares. Además, como agentes activos adecuados se incluyen aquellos agentes macromoleculares cuyas características fisicoquímicas, tales como tamaño, estructura o carga, descartan o impiden la absorción cuando se dosifican oralmente.

Por ejemplo, entre los agentes biológicamente activos adecuados para su utilización en la presente invención se incluyen, sin que constituyan limitación, las proteínas; polipéptidos; péptidos; hormonas; polisacáridos, y particularmente mezclas de mucopolisacáridos; carbohidratos; lípidos; moléculas orgánicas polares pequeñas (es decir, moléculas orgánicas polares que tienen un peso molecular de 500 Dalton o menor); otros compuestos orgánicos; y particularmente compuestos que por sí mismos no pasan (o que solamente pasa una fracción de la dosis administrada) a través de la mucosa gastrointestinal y/o son susceptibles a la fragmentación química por los ácidos y los enzimas en el aparato gastrointestinal; o cualquier combinación de los mismos.

Entre otros ejemplos se incluyen, sin que constituyan limitación, las fuentes siguientes de los mismos, incluyendo sintéticas, naturales o recombinantes: hormonas del crecimiento, entre las que se incluyen las hormonas de crecimiento humanas (hGH), hormonas de crecimiento humanas recombinantes (rhGH), hormonas de crecimiento bovinas, y hormonas de crecimiento porcinas; hormonas que liberan hormonas de crecimiento; factor que libera hormonas de crecimiento, interferones, entre los que se incluyen α , β y γ ; interleuquina-1; interleuquina-2; insulina, incluyendo porcina, bovina, humana, y humana recombinante, que tiene opcionalmente contraiones entre los que se incluyen

cinc, sodio, calcio y amonio; factor de crecimiento de tipo insulina, incluyendo IGF-1; heparina, incluyendo heparina no fraccionada, heparinoides, dermatanos, condroitinas, heparina de bajo peso molecular, heparina de muy bajo peso molecular y heparina de peso molecular ultra bajo; calcitonina, que incluye de salmón, anguila, porcina y humana; eritropoyetina; factor naturético atrial; antígenos; anticuerpos monoclonales; somatostatina; inhibidores de proteasa; adrenocorticotropina, hormona que libera gonadotropina; oxitocina; hormona que libera la hormona luteinizante; hormona estimuladora de folículos; glucocerebrosidasa; trombopoyetina; filgrastima; prostaglandinas; ciclosporina; vasopresina; cromolina sódica (sódica o cromoglicato disódico); vancomicina; desferrioxamina (DFO); bisfosfonatos, que incluyen alendronato, tiludronato, etidronato, clodronato, pamidronato, olpadronato, e incadronato; hormona paratiroidea (PTH), que incluye sus fragmentos; antimicrobianos, que incluyen antibióticos, antibacterianos y agentes antifúngicos; vitaminas; análogos, fragmentos, miméticos o derivados modificados con polietilenglicol (PEG) de estos compuestos; o cualquier combinación de los mismos.

Entre los ejemplos de antibióticos se incluyen, sin que constituyan limitación, los antibióticos que actúan sobre las gram-positivas, bactericidas, lipopeptídicos y peptídicos cíclicos, tales como daptomicina y análogos de los mismos.

Sistemas de administración

La composición de la presente invención comprende uno o más compuestos agente de administración de la presente invención (que incluyen sus sales y derivados poliméricos), y uno o más agentes activos. En una realización, uno o más de los compuestos agente de administración, o las sales de estos compuestos, o los poliaminoácidos o los péptidos de los cuales estos compuestos o sus sales forman una o más de las unidades de los mismos, se pueden utilizar como agente de administración mezclándose con el agente activo antes de la administración para formar una composición de administración.

Las composiciones de administración pueden estar en forma de líquido. El medio de solución puede ser agua (por ejemplo, para la calcitonina de salmón, la hormona paratiroidea, y la eritropoyetina), propilenglicol acuoso al 25% (por ejemplo, para la heparina) y solución tampón de fosfato (por ejemplo, para la rhGH). Otros vehículos de dosificación incluyen el polietilenglicol. Las soluciones de dosificación se pueden preparar mezclando una solución del compuesto agente de administración con una solución del agente activo, justo antes de la administración. Alternativamente, una solución del compuesto agente de administración (o el agente biológicamente activo) se puede mezclar con la forma sólida del agente biológicamente activo (o compuesto agente de administración). El compuesto agente de administración y el agente biológicamente activo se pueden mezclar además como polvos secos. Además, el compuesto agente de administración y el agente biológicamente activo se pueden mezclar durante el proceso de fabricación.

Las soluciones de dosificación pueden contener opcionalmente aditivos, tales como sales tampón de fosfato, ácido cítrico, glicoles, u otros agentes de dispersión. Los aditivos estabilizantes se pueden incorporar en la solución, preferentemente en una concentración que varía entre 0,1 y 20% aproximadamente (peso/volumen).

Las composiciones de administración pueden alternativamente estar en forma sólida, tal como una tableta, cápsula o partícula, tal como polvo o un sobre. Las formas de dosificación sólidas se pueden preparar mezclando la forma sólida del compuesto agente de administración con la forma sólida del agente activo. Alternativamente, se puede obtener un sólido de una solución del compuesto agente de administración y del agente activo por los métodos conocidos en la técnica, tal como deshidratación por congelación (liofilización), precipitación, cristalización y dispersión sólida.

Las composiciones de administración de la presente invención pueden incluir además uno o más inhibidores enzimáticos. Entre estos inhibidores enzimáticos se incluyen, sin que constituyan limitación, los compuestos tales como actinonina o epiactinonina y los derivados de los mismos. Entre otros inhibidores enzimáticos se incluyen, sin que constituyan limitación, aprotinina (Trasilol) e inhibidor de Bowman-Birk.

La cantidad de agente biológicamente activo utilizada en una composición de administración de la presente invención es una cantidad efectiva para lograr el propósito del agente activo particular para la indicación de la diana. Típicamente, La cantidad de agente biológicamente activo en las composiciones es una cantidad farmacológica, biológica, o terapéuticamente efectiva. Sin embargo, la cantidad puede ser menor que la cantidad cuando la composición se utiliza en una forma de dosificación unitaria, porque la forma de dosificación unitaria puede contener una variedad de composiciones de compuesto agente de administración/agente activo o puede contener una cantidad farmacológica, biológica, o terapéuticamente efectiva dividida. A continuación, la cantidad efectiva total se puede administrar en unidades acumulativas que contienen, en total, una cantidad efectiva del agente activo.

La cantidad total de agente activo que se va a utilizar se puede determinar por los métodos conocidos por los técnicos en la materia. Sin embargo, dado que las composiciones de la presente invención pueden administrar agentes biológicamente activos más eficientemente que las composiciones que contienen el agente biológicamente activo solo, se pueden administrar al paciente cantidades más bajas de agentes biológicamente activos que los utilizados en formas de dosificación unitaria o sistemas de administración anteriores, a la vez que se consiguen los mismos niveles en sangre y/o efectos terapéuticos.

Los compuestos agente de administración dados a conocer en la presente invención facilitan la administración de los agentes biológicamente activos, particularmente en sistemas orales, intranasales, sublinguales, intraduodenales, subcutáneos, bucales, intracolónicos, rectales, vaginales, mucosales, pulmonares, transdérmicos, intradérmicos, parenterales, intravenosos, intramusculares y oculares, así como también atraviesan la barrera hematoencefálica.

Las formas de dosificación unitaria pueden incluir además cualquier combinación de excipientes, diluyentes, desintegrantes, lubricantes, plastificantes, colorantes, aromatizantes, agentes de enmascaramiento del sabor, azúcares, dulcificantes, sales, y vehículos de dosificación, entre los que se incluyen, sin que constituyan limitación, agua, 1,2-propanodiol, etanol, aceite de oliva, o cualquier combinación de los mismos.

Los compuestos y las composiciones de la presente invención son útiles para administrar agentes biológicamente activos a cualquier animal, entre los que se incluyen, sin que constituyan limitación, aves tales como pollos; mamíferos, tales como roedores, vacas, cerdos, perros, gatos, primates, y particularmente seres humanos; e insectos.

El sistema es particularmente ventajoso para la administración de agentes biológicamente activos que de otra manera se destruirían o mermarían su eficacia por las condiciones encontradas antes de que el agente activo alcance su zona de diana (es decir, el área en la que el agente activo de la composición de administración debe ser liberado) y dentro del cuerpo del animal al que se administran. Particularmente, los compuestos agente de administración y las composiciones de la presente invención son útiles en la administración oral de agentes biológicamente activos, especialmente aquéllos que no sean administrables oralmente de forma ordinaria, o aquéllos para los que se desea mejorar la administración.

Las composiciones que comprenden los compuestos agente de administración y los agentes biológicamente activos tienen utilidad en la administración de agentes biológicamente activos a sistemas biológicos seleccionados y con una biodisponibilidad aumentada o mejorada del agente activo en comparación a la administración del agente activo sin el agente de administración.

La administración se puede mejorar administrando un agente más activo biológicamente durante un periodo de tiempo, o en la administración del agente biológicamente activo en un periodo de tiempo particular (tal como para conseguir una administración más rápida o retrasada), o en la administración del agente biológicamente activo en un momento específico, o durante un periodo de tiempo (tal como administración sostenida).

Los compuestos agente de administración de la presente invención se pueden utilizar para la administración de un agente biológicamente activo para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o para alcanzar un efecto fisiológico deseado, tal como los enumerados en la tabla siguiente, en un animal.

Las indicaciones específicas para los agentes activos se pueden encontrar en la Referencia del Escritorio del Médico (54ª Ed., 2000, Medical Economics Company, Inc., Montvale, NJ), que se incorpora en la presente memoria descriptiva como referencia. Los agentes activos en la tabla siguiente incluyen sus análogos, fragmentos, miméticos, y derivados modificados con polietilenglicol.

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 321 693 T3

	Agente Activo	Enfermedad y Efecto Fisiológico
5	Hormonas de crecimiento	Trastornos del crecimiento
	Interferones, incluyendo α , β y γ	Infecciones virales, incluyendo cáncer crónico y esclerosis múltiple
10	Interleuquina-1; interleuquina-2	Infección viral; cáncer
	Insulina, factor de crecimiento de tipo Insulina IGF-1	Diabetes
15	Heparina	Trombosis; prevención de coagulación de la sangre
	Calcitonina	Osteoporosis; enfermedades óseas
	Eritropoyetina	Anemia
	Factor naturético atrial	Vasodilatación
20	Antígenos	Infección
	Anticuerpos monoclonales	Prevención de rechazo de injertos; cáncer
25	Somatostatina	Úlcera sangrante; gastritis erosiva
	Inhibidores de proteasa	SIDA
	Adrenocorticotropina	Colesterol elevado (reducción de colesterol)
30	Hormona liberadora de gonadotropina	Disfunción ovulatoria (estimulación de las contracciones)
35	Oxitocina	Disfunción del parto (estimulación de las contracciones)
40	Hormona que libera hormona luteinizante; hormona estimuladora del folículo	Regulación de la función reproductiva
	Glucocerebrosidasa	Enfermedad de Gaucher (metabolización de lipoproteínas)
45	Trombopoyetina	Trombocitopenia
	Filgrastima	Reducción de la infección de pacientes en quimioterapia
50	Prostaglandinas	Hipertensión
	Ciclosporina	Rechazo de trasplantes
	Vasopresina	Incontinencia nocturna; antidiurético
55	Cromolina sódica; Vancomicina	Asma; alergias
	Desferrioxamina (DFO)	Sobrecarga de hierro
	Hormona paratiroidea (PTH), incluyendo sus fragmentos	Osteoporosis; Enfermedades óseas
60	Antimicrobianos	Infecciones incluyendo infecciones por bacterias gram-positivas
65	Bisfosfonatos	Osteoporosis; Enfermedad de Paget; Inhibición de osteoclastos

Por ejemplo, una realización de la presente invención es la utilización de, como mínimo, uno de los compuestos agente de administración de la presente invención para administrar insulina para tratar a un paciente que sufre diabetes o es susceptible a la misma.

Después de la administración, el agente activo presente en la composición o en la forma de dosificación unitaria se absorbe en la circulación. La biodisponibilidad del agente se determina fácilmente midiendo una actividad farmacológica conocida en la sangre, por ejemplo un aumento en el tiempo de coagulación de la sangre causada por la heparina, o una disminución de los niveles de calcio que circulan causada por la calcitonina. Alternativamente, se pueden medir directamente los niveles de circulación del agente activo en sí mismos.

Descripción de las realizaciones preferentes

Los ejemplos siguientes ilustran la presente invención sin que constituyan limitación. Todas las partes se dan en peso a menos que se indique de otra manera.

Los análisis de resonancia magnética nuclear de protón (RMN de ^1H) para los compuestos enumerados a continuación se llevaron a cabo en un espectrómetro Bruker de 300 MHz utilizando dimetil sulfóxido (DMSO- d_6) como disolvente, a menos que se indique lo contrario.

Ejemplo 1

Preparación de Compuestos

1a. Preparación del Compuesto 1

Se cargó un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 300 ml equipado con un condensador de reflujo, núcleo de agitación magnético y una entrada de nitrógeno con 5 g (1 equiv.) de 2-hidroxibenzonitrilo, 150 ml de etanol absoluto, y 15,7 ml de etóxido sódico (1 equivalente). Esta mezcla se agitó a 25°C durante 15 minutos. A continuación, se añadió bromoacetato de etilo (4,6 ml, 1 equivalente) gota a gota durante 10 minutos. La mezcla resultante se calentó a reflujo (75°C) durante 72 horas.

La mezcla de reacción se enfrió y los sólidos se filtraron. El disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio. El residuo crudo se disolvió en cloruro de metileno (250 ml) y se lavó con NaHCO_3 saturado (3 x 100 ml), H_2O (1 x 100 ml) y solución saturada de cloruro sódico (1 x 50 ml). La fase orgánica se secó para dar el éster crudo. A continuación, el material crudo se disolvió en etanol (150 ml) y agua (10 ml). LiOH (4 g) se añadió y la mezcla resultante se calentó a reflujo (75°C) durante 3 horas.

La solución se enfrió y el disolvente se eliminó. Se añadieron 100 ml de H_2O y la solución acuosa se acidificó a un pH de aproximadamente 2 con ácido clorhídrico concentrado. La solución se enfrió en un refrigerador a 4°C. Precipitó un sólido de color marrón claro. Este material se recogió por filtración a vacío y se secó a alto vacío durante una noche para dar 6,71 g del producto, ácido 8-(2-cianofenoxi) acético (rendimiento del 90%). Punto de fusión: 179-181°C. Fórmula molecular: $\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}_3$. Análisis de combustión: % de C: 61,02 (calc.), 60,69 (encontrado); % de H: 3,98 (calc.), 3,98 (encontrado); % de N: 7,91 (calc.), 7,66 (encontrado).

1b. Preparación del Compuesto 2

Se cargó un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 300 ml equipado con un condensador de reflujo, núcleo de agitación magnético y una entrada de nitrógeno con 5 g (1 equiv.) de 2-hidroxibenzonitrilo, 150 ml de etanol absoluto, y 15,7 ml de etóxido sódico (1 equivalente). Esta mezcla se agitó a 25°C durante 15 minutos. A continuación, se añadió 4-bromobutirato de etilo (6,0 ml, 1 equivalente) gota a gota durante 10 minutos. La mezcla resultante se calentó a reflujo (75°C) durante 72 horas.

La mezcla de reacción se enfrió y los sólidos se filtraron. El disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio. El residuo crudo se disolvió en cloruro de metileno (300 ml) y se lavó con NaHCO_3 saturado (2 x 100 ml), H_2O (1 x 100 ml) y solución saturada de cloruro sódico (1 x 50 ml). La fase orgánica se secó para dar el éster crudo. A continuación, el material crudo se disolvió en etanol (150 ml) y agua (10 ml). Se añadió LiOH (5 g) y la mezcla resultante se calentó a reflujo (75°C) durante 3 horas. La solución se enfrió y el disolvente se eliminó. Se añadieron 75 ml de H_2O y la solución acuosa se acidificó a un pH de aproximadamente 2 con HCl concentrado. La solución se enfrió en un refrigerador a 4°C. Precipitó un sólido de color marrón claro. Este material se recogió por filtración a vacío y se secó a alto vacío durante una noche para dar el producto, ácido 4-(2-cianofenoxi) butanoico (rendimiento del 71%). Punto de fusión: 127-128°C. Fórmula molecular: $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_3$. Análisis de combustión: % de C: 64,38 (calc.), 64,01 (encontrado); % de H: 5,4 (calc.), 5,2 (encontrado); % de N: 6,83 (calc.), 6,74 (encontrado).

1c. Preparación del Compuesto 3

Se cargó un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 300 ml equipado con un condensador de reflujo, núcleo de agitación magnético y una entrada de nitrógeno con 4 g (1 equivalente) de 2-hidroxibenzonitrilo, 150 ml de etanol

ES 2 321 693 T3

absoluto, y 12,5 ml de etóxido sódico (1 equivalente). Esta mezcla se agitó a 25°C durante 15 minutos. A continuación, se añadió bromovalerato de etilo (5,3 ml, 1 equivalente) gota a gota durante 10 minutos. La mezcla resultante se calentó a reflujo (80°C) durante 72 horas. La mezcla de reacción se enfrió y los sólidos se filtraron. El disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio. El residuo crudo se disolvió en cloruro de metileno (200 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (2 x 100 ml), H₂O (1 x 50 ml) y solución saturada de cloruro sódico (1 x 50 ml). La fase orgánica se secó para dar el éster crudo. A continuación, el material crudo se disolvió en etanol (150 ml) y agua (10 ml). Se añadió LiOH (3,5 g) y la mezcla resultante se calentó a reflujo (75°C) durante 3 horas. La solución se enfrió y el disolvente se eliminó. Se añadieron 100 ml de H₂O y la solución acuosa se acidificó a un pH de aproximadamente 2 con HCl concentrado. El matraz se enfrió colocándolo en un refrigerador a 4°C. Precipitó un sólido de color marrón claro. Este material se recogió por filtración a vacío y se secó a alto vacío durante una noche para dar 6,2 g de material (rendimiento del 84%). Este material se recrystalizó adicionalmente de acetato de etilo/hexanos (aproximadamente 95/5) para dar 5,3 g de ácido 5-(2-cianofenoxi) pentanoico. Punto de fusión: 87-89°C. Análisis de combustión: % de C: 65,74 (calc.), 65,52 (encontrado); % de H: 5,98 (calc.), 5,86 (encontrado); % de N: 6,39 (calc.), 6,38 (encontrado). Análisis de RMN deH: (DMSO-d₆): δ 12,0, s, 1H (COOH); δ 7,73-7,62, m, 2H (CH aromáticos orto y para a CN); δ 7,25, d, 1H, J = 8,5 Hz (CH aromático para aromático para a O); δ 7,10, dt, 1H, J = 0,7 y 6,8 Hz (CH aromático orto a O); δ 4,16, t, 2H, J = 7,5 Hz (CH₂ en α a O); δ 2,33, t, 2H, J = 7,2 Hz (CH₂ en α a COOH); δ 1,80-1,64, m, 4H (CH₂ alifáticos restantes).

1d. Preparación del Compuesto 4

Se cargó un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 300 ml equipado con un condensador de reflujo, núcleo de agitación magnético y una entrada de nitrógeno con 5 g (1 equivalente) de 2-hidroxibenzonitrilo, 150 ml de etanol absoluto, y 15,7 ml de etóxido sódico (1 equivalente). Esta mezcla se agitó a 25°C durante 15 minutos. A continuación, se añadió bromohexanoato de etilo (7,5 ml, 1 equivalente) gota a gota durante 10 minutos. La mezcla resultante se calentó a reflujo (75°C) durante 72 horas.

La mezcla de reacción se enfrió y los sólidos se filtraron. El disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio. El residuo crudo se disolvió en cloruro de metileno (300 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (2 x 100 ml), H₂O (1 x 100 ml) y solución saturada de cloruro sódico (1 x 100 ml). La fase orgánica se secó para dar el éster crudo. A continuación, el material crudo se disolvió en etanol (150 ml) y agua (15 ml). Se añadió LiOH (7 g) y la mezcla resultante se calentó a reflujo (75°C) durante 2 horas. La solución se enfrió y el disolvente se eliminó. Se añadieron 125 ml de H₂O y la solución acuosa se acidificó a un pH de aproximadamente 2 con HCl concentrado. La solución se enfrió en un refrigerador a 4°C. Precipitó un sólido de color marrón claro. Este material se recogió por filtración a vacío y se secó a alto vacío durante una noche para dar el ácido crudo. Este material se recrystalizó adicionalmente de acetato de etilo/hexanos (aproximadamente 95/5) para dar 6,81 g de ácido 6-(2-cianofenoxi) hexanoico (rendimiento del 70%). Punto de fusión: 77-80°C. Karl-Fisher: 1,26% H₂O. Fórmula molecular con agua: C₁₃H₁₅NO₃*0,1652. Análisis de combustión: % de C: 66,09 (calc.), 66,19 (encontrado); % de H: 6,54 (calc.), 6,36 (encontrado); % de N: 5,93 (calc.), 5,9 (encontrado). Análisis de RMN deH: (DMSO-d₆): δ 12,0, s, 1H; 7,72-7,61, m, 2H; 7,25, d, 1H; 7,10, dt, 1H; 4,14, t, 2H, J = 2,26, t, 2H; 1,80-1,41, m, 6H.

1e. Preparación del Compuesto 5

Se cargó un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 300 ml equipado con un condensador de reflujo, núcleo de agitación magnético y una entrada de nitrógeno con 10 g (1 equiv.) de 2-hidroxibenzonitrilo, 400 ml de etanol absoluto, y 31,3 ml de etóxido sódico (1 equivalente). Esta mezcla se agitó a 25°C durante 15 minutos. A continuación, se añadió bromooctanoato de etilo (21 g, 1 equivalente) gota a gota durante 15 minutos. La mezcla resultante se calentó a reflujo (80°C) durante 72 horas.

La mezcla de reacción se enfrió y los sólidos se filtraron. El disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio. El residuo crudo se disolvió en cloruro de metileno (400 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (3 x 100 ml), lejía (1 x 100 ml), H₂O (1 x 50 ml) y solución saturada de cloruro sódico (1 x 50 ml). La fase orgánica se secó para dar el éster crudo. A continuación, el material crudo se disolvió en etanol (200 ml) y agua (20 ml). Se añadió LiOH (8,6 g) y la mezcla resultante se calentó a reflujo (80°C) durante 3 horas. La solución se enfrió y el disolvente se eliminó. Se añadieron 150 ml de H₂O y la solución acuosa se acidificó a un pH de aproximadamente 2 con HCl concentrado. La solución se enfrió en un refrigerador a 4°C. Precipitó un sólido de color marrón claro. Este material se recogió por filtración a vacío y se secó a alto vacío durante una noche para dar 18 g de material (rendimiento del 74%). Este material se recrystalizó adicionalmente de acetato de etilo/hexanos (aproximadamente 95/5) para dar 15 g de ácido 8-(2-cianofenoxi) octanoico. Punto de fusión: 83-85°C. Karl-Fisher: 1,1% de H₂O. Fórmula molecular (con H₂O): C₁₅H₁₉NO₃*0,1613. Análisis de combustión (con H₂O incluida): % de C: 68,19 (calc.), 68,53 (encontrado); % de H: 7,37 (calc.), 7,33 (encontrado); % de N: 5,30 (calc.), 5,34 (encontrado). Análisis de RMN deH: (DMSO-d₆): δ 12,0, s, 1H (COOH); δ 7,71-7,60, m, 2H (CH aromáticos orto y para a CN); δ 7,23, d, 1H, J = 8,5 Hz (CH aromático para a OR); δ 7,10, dt, 1H, J = 0,7 y 6,7 Hz (CH aromático orto a OR); δ 4,13, t, 2H, J = 6,4 Hz (CH₂ α a O); δ 2,22, t, 2H, J = 7,2 Hz (CH₂ α a COOH); δ 1,73, m, 2H, (CH₂ α a COOH); δ 1,52-1,28, m, 8H (CH₂ alifáticos restantes).

1f. Preparación del Compuesto 6

Se cargó un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 300 ml equipado con un condensador de reflujo, núcleo de agitación magnético y una entrada de nitrógeno con 4 g (1 equivalente) de 2-hidroxibenzonitrilo, 150 ml de etanol absoluto, y 12,54 ml de etóxido sódico (1 equivalente). Esta mezcla se agitó a 25°C durante 15 minutos. A continuación,

ES 2 321 693 T3

se añadió 10-bromodecanoato de etilo (9,4 g, 1 equivalente) gota a gota durante 10 minutos. La mezcla resultante se calentó a reflujo (75°C) durante 72 horas.

La mezcla de reacción se enfrió y los sólidos se filtraron. El disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio. El residuo crudo se disolvió en acetato de etilo (300 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (2 x 100 ml), H₂O (1 x 50 ml) y solución saturada de cloruro sódico (1 x 50 ml). La fase orgánica se secó para dar 10 g de éster crudo. A continuación, el material crudo se disolvió en etanol (100 ml) y agua (20 ml). Se añadió LiOH (3,3 g) y la mezcla resultante se calentó a reflujo (75°C) durante 3 horas. La solución se enfrió y el disolvente se eliminó. Se añadieron 20 ml de H₂O y la solución acuosa se acidificó a un pH de aproximadamente 3 con HCl concentrado. La solución se transfirió a un refrigerador a 4°C para enfriarse. Comenzó a precipitar un sólido de color marrón claro. Este material se recogió por filtración a vacío y se secó a alto vacío durante una noche para dar el ácido crudo. Este sólido se recrystalizó adicionalmente de acetato de etilo/hexanos (aproximadamente 95/5) para dar 7,1 g de ácido 10-(2-cianofenoxi) decanoico (rendimiento del 78%). Punto de fusión: 82-84°C. Fórmula molecular con H₂O: C₁₇H₂₃NO₃*0,0532. Análisis de combustión: % de C: 70,33 (calc.), 69,32 (encontrado); % de H: 8,02 (calc.), 7,89 (encontrado); % de N: 4,82 (calc.), 4,82 (encontrado).

1g. Preparación del Compuesto 7

Se cargó un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 300 ml equipado con un condensador de reflujo, núcleo de agitación magnético y una entrada de nitrógeno con 5 g (1 equivalente) de 2-hidroxi-5-clorobenzonitrilo, 125 ml de etanol absoluto, y 12,16 ml de etóxido sódico (1 equivalente). Esta mezcla se agitó a 25°C durante 15 minutos. A continuación, se añadió 5-bromovalerato de etilo (5,2 ml, 1 equivalente) gota a gota durante 10 minutos. La mezcla resultante se calentó a reflujo (75°C) durante 72 horas.

La mezcla de reacción se enfrió y los sólidos se filtraron. El disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio. El residuo crudo se disolvió en acetato de etilo (300 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (2 x 75 ml), H₂O (1 x 100 ml) y solución saturada de cloruro sódico (1 x 100 ml). A continuación, el material crudo se disolvió en etanol (120 ml) y agua (10 ml). Se añadió LiOH (4 g) y la mezcla resultante se calentó a reflujo (75°C) durante 1 hora y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se eliminó el disolvente y se añadieron 75 ml de H₂O. La solución acuosa se acidificó a un pH de aproximadamente 3 con HCl concentrado y el matraz se enfrió a 4°C. Precipitaron sólidos de color marrón claro. Este material se recogió por filtración a vacío y se secó a alto vacío durante una noche para dar el ácido crudo. Este sólido se recrystalizó adicionalmente de acetato de etilo/hexanos (95/5) (tres veces) para dar 2,88 g del producto, ácido 5-(4-cloro-2-cianofenoxi) pentanoico (rendimiento del 35%). Punto de fusión: 87-90°C. Fórmula molecular: C₁₂H₁₂ClNO₃. Análisis de combustión: % de C: 56,82 (calc.), 57,03 (encontrado); % de H: 4,77 (calc.), 4,71 (encontrado); % de N: 5,52 (calc.), 5,45 (encontrado) Cl 13,98 (calc.), 13,93 (encontrado).

1h. Preparación del Compuesto 8

Se cargó un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 300 ml equipado con un condensador de reflujo, núcleo de agitación magnético y una entrada de nitrógeno con 5 g (1 equivalente) de 4-hidroxibenzonitrilo, 150 ml de etanol absoluto, y 15,7 ml de etóxido sódico (1 equivalente). Esta mezcla se agitó a 25°C durante 15 minutos. A continuación, se añadió 8-bromooctanoato de etilo (10,5 ml, 1 equivalente) gota a gota durante 10 minutos. La mezcla resultante se calentó a reflujo (75°C) durante 72 horas.

La mezcla de reacción se enfrió y los sólidos se filtraron. El disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio. El residuo crudo se disolvió en cloruro de metileno (200 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (2 x 75 ml), H₂O (1 x 100 ml) y solución saturada de cloruro sódico (1 x 100 ml). A continuación, el material crudo se disolvió en etanol (125 ml) y agua (10 ml). Se añadió LiOH (5 g) y la mezcla resultante se calentó a reflujo (75°C) durante 1 hora y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se eliminó el disolvente y se añadieron 75 ml de H₂O. La solución acuosa se acidificó a un pH de aproximadamente 3 con HCl concentrado y el matraz se enfrió a 4°C. Precipitó un sólido de color blanco roto. Este material se recogió por filtración a vacío y se secó a alto vacío durante una noche para dar el ácido crudo. Este sólido se recrystalizó adicionalmente de acetato de etilo/hexanos (95/5) y de nuevo en cloroformo para dar 4,5 g del producto, ácido 8-(4-cianofenoxi) octanoico (rendimiento del 41%). Punto de fusión: 137-140°C. Fórmula molecular: C₁₅H₁₉ClNO₃. Análisis de combustión: % de C: 68,94 (calc.), 68,57 (encontrado); % de H: 7,33 (calc.), 7,13 (encontrado); % de N: 5,36 (calc.), 5,28 (encontrado).

1i. Preparación del Compuesto 9

Se moltró hidróxido potásico (15,02 g, 268,4 mmol) en un mortero hasta pulverizarlo y, a continuación, se añadió a un matraz erlenmeyer de 125 ml que contenía 50 ml de dimetilsulfóxido (DMSO), 8 g (6,71 mmol) de 2-hidroxibenzonitrilo y 12,59 g (7,38 mmol) de ácido 4-(clorometil)benzoico. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante seis días. Se añadió agua destilada (200 ml) a la mezcla de reacción marrón, y la solución resultante se enfrió a 4°C. Una vez fría, la solución se acidificó con HCl concentrado. El sólido resultante se recogió por filtración a vacío a través de un embudo Buchner. Este material se purificó por recrystalizaciones repetidas de acetato de etilo para dar 5,71 g del producto, ácido 4-(2-cianofenoximetil)benzoico. Punto de fusión: 199-203°C. Análisis de combustión: % de C: 71,14 (calc.), 70,89 (encontrado); % de H: 4,38 (calc.), 4,35 (encontrado); % de N: 5,53 (calc.), 5,25 (encontrado); análisis RMN de ¹H: (DMSO-d₆): δ 8,0, d, 2H; δ 7,8, d, 1H; δ 7,75, t, 1H; δ 7,65, d, 2H; δ 7,4, d, 1H; δ 7,2, t, 1H; δ 5,44, s, 2H.

Ejemplo 2

Ejemplo 2A

Administración oral e intracolónica de heparina

Se prepararon soluciones de dosificación para sondas de alimentación oral (PO) e intracolónica (IC) que contenían el compuesto agente de administración USP y heparina sódica en propilenglicol acuoso al 25%. Se utilizó bien la sal sódica del compuesto agente de administración o bien se convirtió el ácido libre en la sal sódica con un equivalente de hidróxido sódico. Típicamente, el compuesto agente de administración y la heparina (aproximadamente 166-182 IU/mg) se mezclaron mediante un vórtice como polvos secos. Esta mezcla seca se disolvió en propilenglicol acuoso al 25% v/v, se agitó en un vórtice y colocó en un sonicador (37°C aproximadamente). El pH se ajustó a aproximadamente 7 (6,5 a 8,5) con NaOH acuoso (2N). La solución de dosificación se sonicó para producir una solución clara. El volumen final se ajustó a 3,0 ml. Las cantidades finales de dosis de compuesto agente de administración, dosis de heparina y de volumen de dosis se enumeran a continuación en la tabla 2.

Los protocolos de dosificación y de muestreo típicos fueron tal como se describen a continuación. Ratas macho de Sprague-Dawley que pesaban entre 275-350 g estuvieron en ayunas durante 24 horas y se anestesiaron con clorhidrato de quetamina (88 mg/Kg) intramuscularmente inmediatamente antes de la dosificación. Se administró a un grupo de dosificación de cinco ratas una de las soluciones de dosificación. Para dosificación mediante sonda de alimentación oral (PO), se adaptó un catéter de 11 cm Rusch 8 French a una jeringuilla de 1 ml con una punta de pipeta. La jeringuilla se llenó con la solución de dosificación aspirando la solución a través del catéter, que a continuación se limpió a sequedad. El catéter se colocó dentro del esófago dejando 1 cm de tubo más allá de los incisivos de la rata. La solución se administró presionando el émbolo de la jeringuilla. Para dosificación intracolónica (IC), se adaptó un catéter de 7,5 cm Rusch 8 fr a una jeringuilla de 1 ml con una punta de pipeta. El catéter de dosificación se insertó en el colon a través del ano hasta que el tubo no fue visible. La solución de dosificación se expresó lentamente en el colon.

Las muestras de la sangre tratadas con citrato se recogieron mediante punción cardíaca después de la administración de quetamina (88 mg/Kg), típicamente a las 0,25, 0,5, 1,0 y 1,5 horas. La actividad de la heparina se determinó utilizando el tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT) según el método de Henry, J. B., Diagnóstico y Gestión Clínica por Métodos de Laboratorio, Filadelfia, PA, W. B. Saunders (1979). Estudios anteriores indicaban valores de línea de base de 20 s aproximadamente. Los resultados de las cinco ratas en cada grupo se promediaron para cada momento temporal. El máximo se muestra a continuación en la tabla 2.

TABLA 2

Administración Oral e Intracolónica de Heparina

Compuesto	Método de administración	Volumen de dosis (ml/Kg)	Dosis de compuesto (mg/Kg)	Dosis de Heparina (mg/Kg)	Pico medio de APTT (s) + DE
3	IC	200	25	1	16,23 + 1,23
3	Oral	300	100	1	203,59 + 72,97
5	IC	50	25	1	80,22 + 45,70
5	Oral	300	100	1	176,25 + 175,01

Ejemplo 2B

Administración Oral de Hormona de Crecimiento Humana Recombinante (rhGH)

Se prepararon soluciones de dosificación para sondas de alimentación oral (PO) del compuesto agente de administración y rhGH en solución tampón de fosfato. Se preparó la solución del compuesto agente de administración bien con la sal sódica o bien convirtiendo el ácido libre en su sal sódica. Típicamente, se preparó una solución del compuesto agente de administración en solución tampón de fosfato y se agitó, añadiendo un equivalente de hidróxido sódico (1,0 N) cuando se preparó la sal sódica. Las soluciones de dosificación finales se prepararon mediante la mezcla del compuesto agente de administración con una solución de almacenamiento de rhGH (15 mg rhGH/ml) y diluyendo al volumen final (habitualmente 3,0 ml). Las cantidades finales de dosis de compuesto agente de administración y de rhGH se enumeran a continuación en la tabla 3.

ES 2 321 693 T3

Los protocolos de dosificación y de muestreo típicos fueron tal como se describen a continuación. Ratas macho de Sprague-Dawley que pesaban entre 200-250 g estuvieron en ayunas durante 24 horas y se les administró quetamina (44 mg/Kg) y clorpromazina (1,5 mg/Kg) 15 minutos antes de la dosificación. Se administró a un grupo de dosificación de cinco ratas una de las soluciones de dosificación. Para dosificación mediante sonda de alimentación oral (PO), se adaptó un catéter de 11 cm Rusch 8 French a una jeringuilla de 1 ml con una punta de pipeta. La jeringuilla se llenó con la solución de dosificación aspirando la solución a través del catéter, que a continuación se limpió a sequedad. El catéter se colocó dentro del esófago dejando 1 cm de tubo más allá de los incisivos de la rata. La solución se administró presionando el émbolo de la jeringuilla.

Las muestras de sangre se recogieron de forma consecutiva de la arteria de la cola, típicamente a los momentos temporales = 0, 15, 30, 45, 60 y 90 minutos después de la dosificación oral. Las cinco muestras de cada período de tiempo se reunieron. Las concentraciones de rhGH del suero se cuantificaron por un kit de inmunoensayo de prueba de rhGH (kit #K1F4015 de Genzyme Corporation inc., de Cambridge, MA). Los estudios anteriores indicaron valores de línea de base de aproximadamente cero.

La concentración máxima para cada grupo se muestra a continuación en la tabla 3.

TABLA 3

Administración oral de rhGH en ratas

Compuesto	Dosis de compuesto (mg/Kg)	Dosis de rhGH (mg/Kg)	Volumen de dosis (mg/Kg)	Pico en el suero [rhGH] (ng/ml) $\pm$ DE (EE)
1	200	3	1	0
3	200	3	1	57,51 $\pm$ 60,97 (26,97)
4	200	3	1	11,52 $\pm$ 12,23
4	200	3	1	73,13 $\pm$ 73,69
9	200	3	1	57,53 $\pm$ 45,27 (20,24)

Ejemplo 2c

Administración Oral de Cromolina

Se prepararon soluciones de dosificación que contienen un compuesto agente de administración y cromolina, sal disódica (cromolina) (de Sigma Chemicals de St. Louis, MO) en agua desionizada. El ácido libre del compuesto agente de administración se convirtió a la sal sódica con un equivalente de hidróxido sódico. Esta mezcla se agitó en un vórtice y se colocó en un sonicador (37°C aproximadamente). El pH se ajustó a aproximadamente 7-7,5 con NaOH acuoso. Se añadió NaOH adicional, en caso de necesidad, para alcanzar la solubilidad uniforme, y el pH se reajustó. La mezcla se agitó en un vórtice para producir una solución uniforme, utilizando además sonicación y calentamiento en caso de necesidad. La solución del compuesto agente de administración se mezcló con la cromolina de una solución de almacenamiento (175 mg cromolina/ml en agua desionizada, pH ajustado, en caso de necesidad, con NaOH o HCl a 7,0 aproximadamente, la solución de almacenamiento almacenada congelada envuelta en papel de aluminio, después descongelada y calentada a 30°C aproximadamente antes de utilizar). La mezcla se agitó en un vórtice para producir una solución uniforme, utilizando además sonicación y calentamiento en caso de necesidad. El pH se ajustó a aproximadamente 7-7,5 con NaOH acuoso. A continuación, la solución se diluyó con agua al volumen (generalmente 2,0 ml) y concentración deseados y se almacenó envuelta en papel de aluminio antes de utilizar. Las dosis finales de compuesto agente de administración y de cromolina, y el volumen de dosis se muestran a continuación en la tabla 4.

Los protocolos de dosificación y de muestreo típicos fueron tal como se describen a continuación. Ratas macho de Sprague-Dawley que pesaban entre 200-250 g estuvieron en ayunas durante 24 horas y se anestesiaron con quetamina (44 mg/Kg) y clorpromazina (1,5 mg/Kg) 15 minutos antes de la dosificación y de nuevo si se necesita para mantener la anestesia. Se administró a un grupo de dosificación de cinco ratas una de las soluciones de dosificación. Para dosificación mediante sonda de alimentación oral (PO), se adaptó un catéter de 11 cm Rusch 8 French a una jeringuilla

ES 2 321 693 T3

de 1 ml con una punta de pipeta. La jeringuilla se llenó con la solución de dosificación aspirando la solución a través del catéter, que a continuación se limpió a sequedad. El catéter se colocó dentro del esófago dejando 1 cm de tubo más allá de los incisivos de la rata. La solución se administró presionando el émbolo de la jeringuilla.

Las muestras de la sangre fueron recogidas vía la arteria de la cola, típicamente a las 0,25, 0,5, 1,0 y 1,5 horas después de dosificar. Las concentraciones de cromolina del suero se midieron por HPLC. Las muestras se prepararon tal como se describe a continuación: Se combinaron 100 μ l suero con 100 μ l de HCl 3N y 300 μ l de acetato de etilo en un tubo eppendorf. El tubo se agitó en un vórtice durante 10 minutos y después se centrifugó durante 10 minutos a 10.000 rpm. 200 μ l de la fase de acetato de etilo se transfirieron a un tubo eppendorf que contenía 67 μ l de solución tampón de fosfato 0,1 M. El tubo se agitó en un vórtice durante 10 minutos y después se centrifugó durante 10 minutos a 10.000 rpm. A continuación, la fase de la solución tampón de fosfato se transfirió a un vial de HPLC y se inyectó en el HPLC (columna = Keystone Exsil Amino 150x2 mm i.d., 5 μ l, 100 Å; fase móvil = 35% solución tampón (68 mM KH_2PO_4 ajustado a pH 3,0 con H_3PO_4 al 85%)/65% acetonitrilo; volumen de inyección = 10 μ l. l; caudal = 0,30 ml/minuto; tiempo de retención de cromolina = 5,5 minutos; absorbancia detectada en 240 nm). Los estudios anteriores indicaron valores de línea de base de aproximadamente cero. Los resultados de los animales en cada grupo se promediaron para cada punto temporal y el mayor de estos promedios (es decir, concentración de cromolina en el suero pico media) se muestra a continuación en la tabla 4.

TABLA 4

Administración Oral de Cromolina

Compuesto	Dosis de compuesto (mg/Kg)	Dosis de cromolina (mg/Kg)	Volumen de dosis (mg/Kg)	Pico en el suero [cromolina] (μ g/ml) $\pm$ DE (ES)
3	200	25	1	0,62 $\pm$ 0,29 (0,13)
4	200	25	1	0,82 $\pm$ 0,65 (0,29)
5	200	25	1	0,46 $\pm$ 0,22 (0,10)
9	200	25	1	0,40 $\pm$ 0,21 (0,10)

Administración Oral de Insulina

Se prepararon composiciones orales (PO) del compuesto agente de administración e insulina humana de cinc (mínimo 26 IU/mg, disponible de Calbiochem-Novabiochem Corp, La Jolla, CA) en agua desionizada. Típicamente, se añadieron 500 mg del compuesto agente de administración a 1,5 ml de agua. El ácido libre del compuesto agente de administración se convirtió en la sal sódica agitando la solución resultante y añadiendo un equivalente de hidróxido sódico. La solución se agitó en un vórtice, después se calentó (37°C aproximadamente) y se sonicó. El pH se ajustó de aproximadamente 7 a 8,5 con NaOH o HCl. Se añadió NaOH adicional, si era necesario, para alcanzar una solubilidad uniforme, y el pH se reajustó de 7 a 8,5 aproximadamente. A continuación, se añadió agua para obtener un volumen total de 2,4 ml aproximadamente y se agitó en un vórtice. Se añadieron 1,25 mg aproximadamente de insulina de una solución de almacenamiento de insulina (15 mg/ml preparada a partir de 0,5409 g de insulina y 18 ml de agua desionizada, ajustando con HCl y NaOH a pH 8,15, para obtener una solución clara utilizando 40 ml de HCl concentrado 25 ml de NaOH 10 N y 50 ml de NaOH 1N) a la solución y se mezcló por inversión. La solución se puede utilizar en el protocolo de dosificación inmediatamente, o alternativamente, la solución se puede poner en un baño de agua a 37°C durante una hora antes de la dosificación. Las cantidades finales de dosis del compuesto agente de administración, dosis de insulina y de volumen de dosis se muestran a continuación en la tabla 5.

Los protocolos de dosificación y de muestreo típicos fueron tal como se describen a continuación. Ratas macho de Sprague-Dawley que pesaban entre 200-250 g estuvieron en ayunas durante 24 horas y se les administró quetamina (44 mg/Kg) y clorpromazina (1,5 mg/Kg) 15 minutos antes de la dosificación y de nuevo si era necesario para mantener la anestesia. Se administró a un grupo de dosificación de cinco ratas una de las soluciones de dosificación. Para dosificación mediante sonda de alimentación oral (PO), se adaptó un catéter de 11 cm Rusch 8 French a una jeringuilla de 1 ml con una punta de pipeta. La jeringuilla se llenó con la solución de dosificación aspirando la solución a través del catéter, que a continuación se limpió a sequedad. El catéter se colocó dentro del esófago dejando 1 cm de tubo más allá de los incisivos de la rata. La solución se administró presionando el émbolo de la jeringuilla.

Las muestras de la sangre se recogieron consecutivamente de la arteria de la cola, típicamente en los momentos temporales = 15, 30, 60, 120 y 180 minutos. Los niveles de insulina en el suero se determinaron con un kit de prueba de ELISA de insulina (Kit #DSL-10-1600 de Diagnostic Systems Laboratories, Inc., Webster, TX), modificando el protocolo estándar para optimizar la sensibilidad y el intervalo lineal de la curva estándar para los volúmenes y las concentraciones de las muestras utilizadas en el protocolo de la presente invención. Las concentraciones de insulina humanas en el suero (μ U/ml) se midieron para cada momento temporal para cada uno de los cinco animales en cada

ES 2 321 693 T3

grupo de dosificación. Los cinco valores para cada momento temporal se promediaron y se hizo un gráfico con los resultados como concentración de insulina en el suero frente al tiempo. (Los experimentos anteriores no mostraron ningún nivel medible de insulina humana después de dosificación oral con insulina humana sola). El máximo (pico) y el área debajo de la curva (ADC) se muestran a continuación en la tabla 5.

TABLA 5

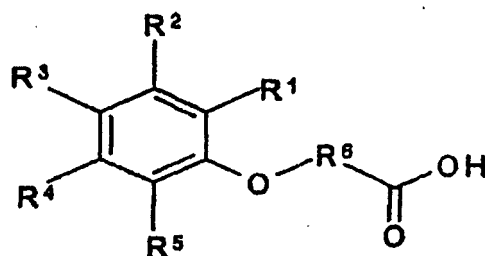
Administración Oral de Insulina

Compuesto Agente de dosificación #	Dosis de compuesto Agente de dosificación (mg/Kg)	Dosis de insulina (mg/Kg)	Volumen de dosis (mg/Kg)	Pico medio de Insulina en el suero
1	200	0,5	1,0	218,74 ± 361,02 (IU/ml ± DE)
2	200	0,5	1,0	595,45 ± 1123,42 (IU/ml ± DE)
2	200	0,5	1,0	22,88 ± 34,87 (μU/ml ± DE)
3	200	0,5	1,0	1,57 ± 3,44 (μU/ml ± DE)
3	200	0,5	1,0	338,67 ± 456,61 (μU/ml ± DE)
3	200	0,5	1,0	0,23 ± 0,60 (μU/ml ± DE)
3	200	0,5	1,0	267,53 ± 586,97 (μU/ml ± DE)
3	200	0,5	1,0	0,48 ± 1,18 (μU/ml ± DE)
3	200	0,5	1,0	89,53 ± 60,14 (μU/ml ± DE)
3	200	0,5	1,0	5,70 ± 4,04 (μU/ml ± DE)
3	200	0,5	1,0	18,24 ± 21,24 (μU/ml ± DE)
3	200	0,5	1,0	5,81 ± 6,96 (μU/ml ± DE)
3	200	0,5	1,0	222,74 ± 135,16 (μU/ml ± DE)
3	200	0,5	1,0	101,75 ± 79,39 (μU/ml ± DE)
4	200	0,5	1,0	559 ± 410 (μU/ml ± DE)
5	200	0,5	1,0	695,13 ± 921,15 (μU/ml ± DE)
5	200	0,5	1,0	669,40 ± 847,88 (μU/ml ± DE)
5	200	0,5	1,0	109,37 ± 119,44 (μU/ml ± DE)
5	200	0,5	1,0	185,76 ± 94,24 (μU/ml ± DE)
5	200	0,5	1,0	153,19 ± 114,61 (μU/ml ± DE)
5	200	0,5	1,0	323,76 ± 177,89 (μU/ml ± DE)
5	200	0,5	1,0	53,44 ± 39,90 (μU/ml ± DE)
5	200	0,5	1,0	99,83 ± 76,37 (μU/ml ± DE)
6	200	0,5	1,0	0,33 ± 0,69 (μU/ml ± DE)
6	200	0,5	1,0	1,99 ± 3,29 (μU/ml ± DE)
7	200	0,5	1,0	62,15 ± 56,42 (μU/ml ± DE)
7	200	0,5	1,0	91,22 ± 44,59 (μU/ml ± DE)
8	200	0,5	1,0	8,18 ± 5,01 (μU/ml ± DE)
9	200	0,5	1,0	443,31 ± 632,53 (μU/ml ± DE)

A la luz de la anterior descripción detallada, se les sugerirán a los técnicos en la materia muchas variaciones de la presente invención. Todas estas variaciones obvias están dentro del alcance completamente previsto de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto seleccionado del grupo que comprende los compuestos:



Compuesto A

y las sales del mismo,

en la que

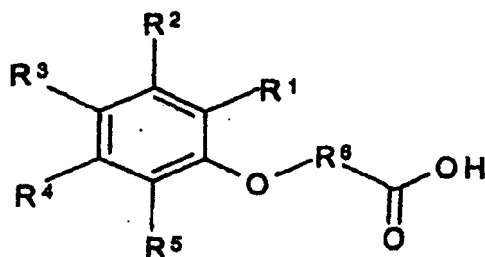
R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son independientemente H, -CN, -OH, OCH₃, o halógeno, siendo como mínimo uno de los R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ -CN; y

R⁶ es alquileno, alquenileno, arileno, alquil(arileno) o aril(alquileno) C₁-C₁₂ lineal o ramificado, a condición de que cuando R¹ es -CN, R⁴ es H o -CN, y R², R³, y R⁵ son H, entonces R⁶ no es (CH₂)₁, cuando R¹ es -CN o H, R³ es -CN, y R², R⁴, y R⁵ son H, entonces R⁶ no es (CH₂)₁ o cuando R¹ es -OCH₃, R⁴ es -CN, y R², R³, y R⁵ son H, entonces R⁶ no es (CH₂)₁.

2. Composición que comprende:

(A) un agente biológicamente activo; y

(B) como mínimo, un compuesto seleccionado del grupo que comprende los compuestos:



Compuesto A

y las sales del mismo,

en la que

R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son independientemente H, -CN, -OH, OCH₃, o halógeno, siendo como mínimo uno de los R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ -CN; y

ES 2 321 693 T3

R⁶ es alquilenno, alquilenno, arileno, alquil(arileno) o aril(alquilenno) C₁-C₁₂ lineal o ramificado, a condición de que cuando R¹ es -CN, R⁴ es H o -CN, y R², R³, y R⁵ son H, entonces R⁶ no es (CH₂)₁.

3. Composición, según la reivindicación 2, en la que el agente biológicamente activo comprende, como mínimo,
5 una proteína, polipéptido, péptido, hormona, polisacárido, mucopolisacárido, carbohidrato, o lípido.

4. Composición, según la reivindicación 2, en la que el agente biológicamente activo se selecciona del grupo que comprende: hormonas de crecimiento, hormonas de crecimiento humanas (hGH), hormonas de crecimiento humanas recombinantes (rhGH), hormonas de crecimiento bovinas, hormonas de crecimiento porcinas, hormonas que liberan
10 hormonas de crecimiento, interferones, interferón- α , interferón- β , interferón- γ , interleuquina-1, interleuquina-2, insulina, insulina porcina, insulina bovina, insulina humana, insulina humana recombinante, factor de crecimiento de tipo insulina (IGF), IGF-1, heparina, heparina no fraccionada, heparinoides, dermatanos, condroitinas, heparina de bajo peso molecular, heparina de muy bajo peso molecular, heparina peso molecular ultra bajo, heparina no fraccionada, heparinoides, dermatanos, condroitina, heparina de bajo peso molecular, heparina de muy bajo peso molecular,
15 heparina de peso molecular ultra bajo, calcitonina, calcitonina de salmón, calcitonina humana; eritropoyetina (EPO), factor naturético atrial, antígenos, anticuerpos monoclonales, somatostatina, inhibidores de proteasa, adrenocorticotropina, hormona que libera gonadotropina, oxitocina, hormona que libera hormona luteinizante, hormona que estimula folículos, glucocerebrosidasa, trombopoyetina, filgrastima, prostaglandinas, ciclosporina, vasopresina, cromolina sódica, cromoglicato sódico, cromoglicato disódico, vancomicina, desferrioxamina (DFO), hormona paratiroidea (PTH),
20 fragmentos de PTH, antimicrobianos, antibióticos, antibacterianos, agentes antifúngicos, daptomicina, vitaminas; análogos, miméticos fragmentos y derivados modificados con polietilenglicol (PEG) de estos compuestos; y cualquier combinación de los mismos.

5. Composición, según la reivindicación 2, en la que el agente biológicamente activo comprende hGH, cromolina sódica, cromoglicato sódico, cromoglicato disódico, insulina, insulina porcina, insulina bovina, insulina humana, insulina recombinante humana, factor de crecimiento de tipo insulina (IGF), IGF-1, antimicrobianos, antibióticos, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, daptomicina, análogos, miméticos fragmentos y derivados modificados con polietilenglicol (PEG) de estos compuestos, o combinaciones de los mismos.

30 6. Composición, según la reivindicación 2, en la que el agente biológicamente activo comprende cromolina sódica.

7. Composición, según la reivindicación 2, en la que el agente biológicamente activo comprende heparina.

35 8. Composición, según la reivindicación 2, en la que el agente biológicamente activo comprende insulina.

9. Composición, según la reivindicación 2, en la que el agente biológicamente activo comprende hormona humana de crecimiento.

40 10. Forma unitaria de dosificación que comprende:

(A) la composición, según la reivindicación 2; y

(B) (a) un excipiente

45 (b) un diluyente,

(c) un desintegrante,

(d) un lubricante,

50 (e) un plastificante,

(f) un colorante,

55 (g) un vehículo de dosificación, o

(h) cualquier combinación de los mismos.

11. Forma unitaria de dosificación, según la reivindicación 10, en la que el agente biológicamente activo comprende, como mínimo, una proteína, polipéptido, péptido, hormona, polisacárido, mucopolisacárido, carbohidrato, o
60 lípido.

12. Unidad de dosificación, según la reivindicación 10, en la que el agente biológicamente activo se selecciona del grupo que comprende:

65 hormonas de crecimiento, hormonas de crecimiento humanas (hGH), hormonas de crecimiento humanas recombinantes (rhGH), hormonas de crecimiento bovinas, hormonas de crecimiento porcinas, hormonas que liberan hormonas de crecimiento, interferones, interferón- α , interferón- β , interferón- γ , interleuquina-1, interleuquina-2, insulina, insulina porcina, insulina bovina, insulina humana, insulina humana recombinante, factor de crecimiento

de tipo insulina (IGF), IGF-1, heparina, heparina no fraccionada, heparinoides, dermatanos, condroitina, heparina de bajo peso molecular, heparina de muy bajo peso molecular, heparina peso molecular ultra bajo, calcitonina, calcitonina de salmón, calcitonina humana; eritropoyetina (EPO), factor naturético atrial, antígenos, anticuerpos monoclonales, somatostatina, inhibidores de proteasa, adrenocorticotropina, hormona que libera gonadotropina, oxitocina, hormona que libera hormona luteinizante, hormona que estimula folículos, glucocerebrosidasa, trombopoyetina, filgrastima, prostaglandinas, ciclosporina, vasopresina, cromolina sódica, cromoglicato sódico, cromoglicato disódico, vancomicina, desferrioxamina (DFO), hormona paratiroidea (PTH), fragmentos de PTH, antimicrobianos, antibióticos, antibacterianos, agentes antifúngicos, daptomicina, vitaminas; análogos, miméticos fragmentos y derivados modificados con polietilenglicol (PEG) de estos compuestos; y cualquier combinación de los mismos.

13. Forma unitaria de dosificación, según la reivindicación 10, en la que el agente biológicamente activo comprende hGH, cromolina sódica, cromoglicato sódico, cromoglicato disódico, insulina, insulina porcina, insulina bovina, insulina humana, insulina recombinante humana, factor de crecimiento de tipo insulina (IGF), IGF-1, antimicrobianos, antibióticos, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, daptomicina, análogos, miméticos fragmentos y derivados modificados con polietilenglicol (PEG) de estos compuestos, o combinaciones de los mismos.

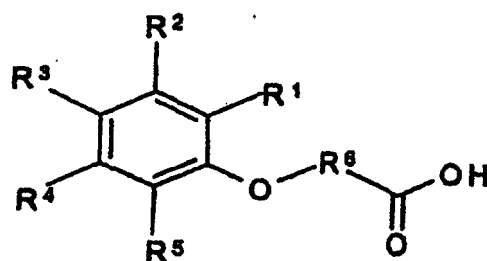
14. Forma unitaria de dosificación, según la reivindicación 10, en la que la forma unitaria de dosificación está en forma de una tableta, una cápsula, una partícula, polvo, un sobre, o un líquido.

15. Forma unitaria de dosificación, según la reivindicación 10, en la que el vehículo de dosificación es un líquido seleccionado del grupo que comprende agua, propilenglicol acuoso al 25%, solución tampón de fosfato, 1,2-propanodiol, etanol, y cualquier combinación de los mismos.

16. Utilización de la composición, según la reivindicación 2, para la preparación de un medicamento para administración oral.

17. Método para preparar una composición que comprende la mezcla de:

- (A) como mínimo un agente biológicamente activo;
- (B) un compuesto seleccionado del grupo que comprende los compuestos:



Compuesto A

y las sales del mismo,

en el que

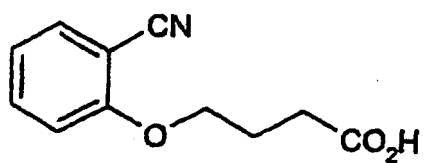
R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son independientemente H, -CN, -OH, -OCH₃, o halógeno, siendo como mínimo uno de los R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 -CN; y

R^6 es alquileo, alquilenilo, arileno, alquil(arileno) o aril(alquilenilo) C₁-C₁₂ lineal o ramificado, a condición de que cuando R^1 es -CN, R^4 es H o -CN, y R^2 , R^3 , y R^5 son H, entonces R^6 no es (CH₂)₁; y

(C) opcionalmente, un vehículo de dosificación.

18. Compuesto seleccionado del grupo que comprende:

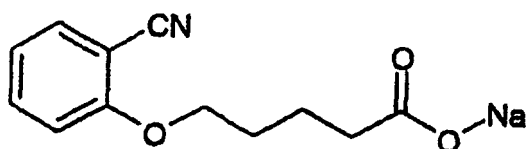
5



10

Compuesto 2

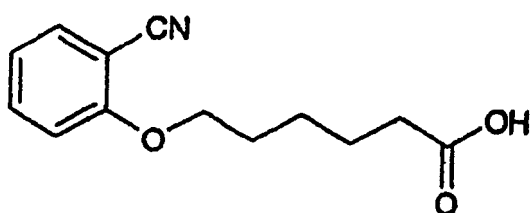
15



20

Compuesto 3

25

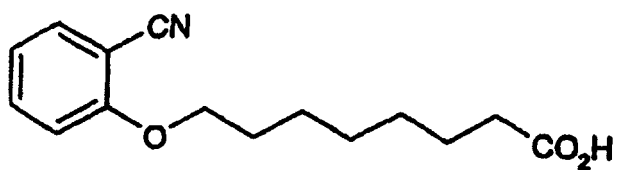


30

35

Compuesto 4

40

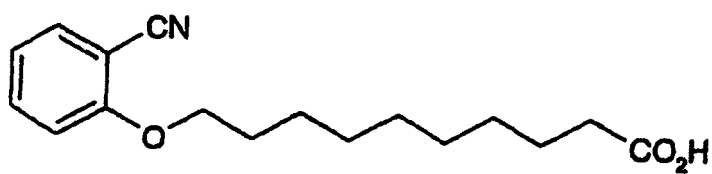


45

50

Compuesto 5

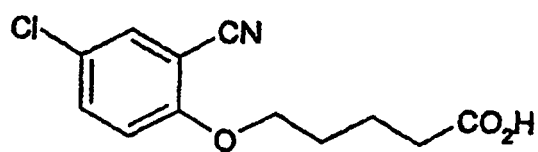
55



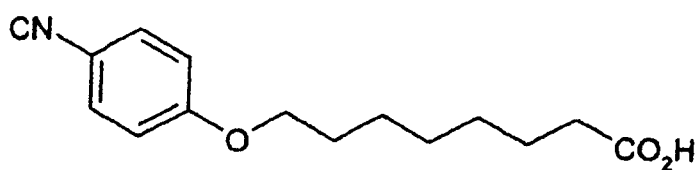
60

65

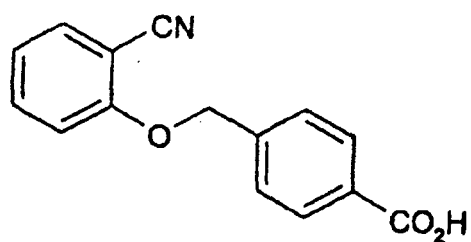
Compuesto 6



Compuesto 7



Compuesto 8

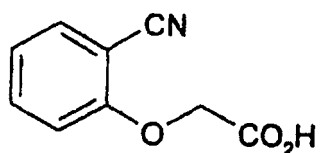


Compuesto 9

y sales de los mismos.

19. Composición que comprende:

- (A) un agente biológicamente activo; y
- (B) un agente de administración seleccionado del grupo que comprende

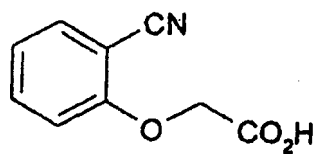


los compuestos, según la reivindicación 18, las sales de los mismos, y de mezclas de los mismos.

20. Composición, según la reivindicación 19, en la que el agente activo comprende, como mínimo, una proteína, polipéptido, péptido, hormona, polisacárido, mucopolisacárido, carbohidrato, o lípido.

21. Método para preparar una composición que comprende la mezcla de:

- (A) como mínimo, un agente biológicamente activo;
- (B) un compuesto seleccionado del grupo que comprende



Compuesto 1,

los compuestos, según la reivindicación 18, las sales de los mismos, y

- (C) opcionalmente, un vehículo de dosificación.