

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 978 718**

51 Int. Cl.:

A61K 47/36 (2006.01)

C08B 37/00 (2006.01)

C12N 5/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.11.2016** **PCT/US2016/059967**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.05.2017** **WO17075631**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.11.2016** **E 16805919 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.01.2024** **EP 3368085**

54 Título: **Alginatos modificados para materiales antifibróticos y aplicaciones**

30 Prioridad:

01.11.2015 US 201562249335 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.09.2024

73 Titular/es:

MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY (50.0%)
77 Massachusetts Avenue
Cambridge, MA 02139, US y
THE CHILDREN'S MEDICAL CENTER CORPORATION (50.0%)

72 Inventor/es:

VEGAS, ARTURO, JOSE;
DOLOFF, JOSHUA, CHARLES;
VEISEH, OMID;
MA, MINGLIN;
LANGER, ROBERT, S. y
ANDERSON, DANIEL, G.

74 Agente/Representante:

BERTRÁN VALLS, Silvia

Observaciones:

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

ES 2 978 718 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

Alginatos modificados para materiales antifibróticos y aplicaciones

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere al uso de alginatos, químicamente modificados para potenciar sus propiedades, por ejemplo, biocompatibilidad y propiedades antifibróticas, para encapsular materiales biológicos, tales como células.

10 **Antecedentes de la invención**

La respuesta a cuerpos extraños es una reacción inmunomediada que tiene un impacto sobre la fidelidad de los dispositivos biomédicos implantados (Anderson *et al.*, Semin. Immunol. 20:86-100 (2008); Langer, Adv. Mater. 21:3235-3236 (2009); Ward, J. Diabetes Sci. Technol. Online 2:768-777 (2008); Harding y Reynolds, Trends Biotechnol. 32:140-146 (2014)). El reconocimiento por parte de macrófagos de las superficies de biomateriales en estos dispositivos inicia una cascada de eventos inflamatorios que dan como resultado la encapsulación fibrosa y colagenosa de estos materiales extraños (Anderson *et al.* (2008); Ward (2008); Harding y Reynolds (2014); Grainger, Nat. Biotechnol. 31:507-509 (2013); Williams, Biomaterials 29:2941-2953 (2008)). Esta encapsulación, con el tiempo, a menudo conduce al fallo del dispositivo y puede dar como resultado incomodidad para el receptor (Anderson *et al.* (2008); Harding y Reynolds (2014); Williams (2008)). Estos desenlaces adversos enfatizan la necesidad crítica de biomateriales que no provoquen respuestas a cuerpos extraños para superar este desafío clave para la función a largo plazo de los dispositivos biomédicos.

La respuesta a cuerpos extraños con respecto a los biomateriales implantados es la culminación de eventos inflamatorios y procesos de cicatrización que dan como resultado la encapsulación del implante (Anderson *et al.* (2008)). El producto patológico final de esta respuesta es la fibrosis, que se caracteriza por la acumulación de matriz extracelular en exceso en sitios de inflamación y es un obstáculo clave para los dispositivos médicos implantables, ya que la deposición celular y colagenosa aísla el dispositivo del huésped (Anderson *et al.* (2008); Wick *et al.*, Annu. Rev. Immunol. 31:107-135 (2013); Wynn y Ramalingam, Nat. Med. 18:1028-1040 (2012)). Este aislamiento del dispositivo puede interferir con la detección del entorno del huésped, conducir a una distorsión tisular dolorosa, interrumpir la nutrición (para implantes que contienen componentes celulares vivos) y, en última instancia, conducir al fallo del dispositivo. Los materiales habitualmente usados para la fabricación de dispositivos médicos en la actualidad provocan una respuesta a cuerpos extraños que da como resultado la encapsulación fibrosa del material implantado (Langer (2009); Ward (2008); Harding y Reynolds (2014); Williams (2008); Zhang *et al.*, Nat. Biotechnol. 31:553-556 (2013)). Superar la respuesta a cuerpos extraños con respecto a los dispositivos implantados podrían allanar el camino para implementar nuevos avances médicos, haciendo que el desarrollo de materiales con propiedades tanto antiinflamatorias como antifibróticas sea una necesidad médica crítica (Anderson *et al.* (2008); Langer (2009); Harding y Reynolds (2014)).

Los macrófagos son un componente clave del reconocimiento de materiales y se adhieren activamente a la superficie de objetos extraños (Anderson *et al.* (2008); Ward (2008); Grainger, Nat. Biotechnol. 31:507-509 (2013); Sussman *et al.*, Ann. Biomed. Eng. 1-9 (2013) (doi:10.1007/s10439-013-0933-0)). Los objetos demasiado grandes para la fagocitosis por parte de macrófagos inician procesos que dan como resultado la fusión de los macrófagos en células gigantes de cuerpos extraños. Estos cuerpos multinucleados amplifican la respuesta inmunitaria mediante la secreción de citocinas y quimiocinas que dan como resultado el reclutamiento de fibroblastos que depositan activamente matriz para aislar el material extraño (Anderson *et al.* (2008); Ward (2008); Rodríguez *et al.*, J. Biomed. Mater. Res. A 89:152-159 (2009); Hetrick *et al.*, Biomaterials 28:4571-4580 (2007)). Esta respuesta se ha descrito para materiales de orígenes tanto naturales como sintéticos que abarcan una amplia gama de propiedades fisicoquímicas, incluyendo alginato, quitosano, dextrano, colágeno, hialuronano, poli(etilenglicol) (PEG), poli(metacrilato de metilo) (PMMA), poli(metacrilato de 2-hidroxietilo) (PHEMA), poliuretano, polietileno, caucho de silicona, Teflon, oro, titanio, sílice y alúmina (Ward (2008); Ratner, J. Controlled Release 78:211-218 (2002)).

El trasplante de células secretoras de hormonas o proteínas a partir de miembros genéticamente no idénticos de la misma especie (es decir, alotrasplante) o de otra especie (es decir, xenotrasplante) es una estrategia prometedora para el tratamiento de muchas enfermedades y trastornos. Usando microcápsulas de alginato para proporcionar inmunoaislamiento, pueden trasplantarse células secretoras de hormonas o proteínas a un paciente sin la necesidad de un extenso tratamiento con fármacos inmunodepresores. Este principio se ha demostrado con éxito mediante el trasplante de células β pancreáticas encapsuladas en alginato en modelos de ratas diabéticas (Lim, F. y Sun, A. M. Science. 210, 908-910 (1980)). Los métodos de encapsulación de material biológico en geles de alginato se describen, por ejemplo, en la patente estadounidense n.º 4.352.883 concedida a Lim. En el procedimiento de Lim, una disolución acuosa que contiene los materiales biológicos que van a encapsularse se suspende en una disolución de un polímero soluble en agua. Con la suspensión se forman gotitas que están configuradas en microcápsulas discretas mediante el contacto con cationes multivalentes tales como Ca^{2+} . La superficie de las microcápsulas se reticula posteriormente con poliaminoácidos, formando una membrana semipermeable alrededor de los materiales encapsulados.

El método de Lim emplea condiciones que son lo suficientemente suaves como para encapsular células sin afectar de manera adversa a su supervivencia y función posteriores. Las microcápsulas de alginato resultantes son semipermeables, presentando una porosidad suficiente como para permitir que los nutrientes, los residuos y las hormonas y/o proteínas secretadas a partir de las células encapsuladas difundan libremente hacia el interior y el exterior de las microcápsulas, y cuando se implantan en un huésped animal, las microcápsulas de alginato aíslan eficazmente las células encapsuladas a partir del sistema inmunitario del huésped. Véase también la patente estadounidense 7.807.150 concedida a Vacanti, *et al.*

Se han probado muchos otros materiales sintéticos, incluyendo copolímeros de bloque tales como polímeros de polietilenglicol-diacrilato, poliácridatos y polímeros termoplásticos, tal como se notifica por la patente estadounidense n.º 6.129.761 concedida a Hubbell y por Aebischer, *et al.*, J Biomech Eng. Mayo de 1991, 113(2):178-83. Véase Lesney Modern Drug Discovery 4(3), 45-46, 49, 50 (2001) para una revisión de estos materiales.

Desde que Lim notificó por primera vez el trasplante de células encapsuladas, muchos otros han intentado crear "biorreactores" para células que pudieran mantener la viabilidad de las células en ausencia de vascularización, mediante la difusión de nutrientes, gases y residuos a través de los materiales de encapsulación, y aún así proteger a las células de las inmunodefensas del cuerpo contra células y materiales extraños. Desafortunadamente, los esfuerzos por trasladar estas terapias a sujetos humanos han resultado difíciles. Por ejemplo, las células de los islotes porcinos encapsuladas en alginato trasplantadas a un sujeto humano que padecía diabetes tipo 1 demostraron inicialmente una mejora significativa y requirieron una dosificación disminuida de insulina. Sin embargo, en la semana 49, la dosis de insulina del paciente volvió a los niveles previos al trasplante (Elliot, R. B. *et al.* Xenotransplantation. 2007; 14(2): 157-161).

En algunos casos, es deseable provocar fibrosis, por ejemplo, cuando las células se implantan como material de relleno, tal como se describe en la patente estadounidense n.º 6.060.053 y tal como se aprobó posteriormente por la Administración de Alimentos y Medicamentos para el tratamiento de reflujo vesicoureteral.

La eficacia disminuida de las células implantadas con el tiempo es el resultado del crecimiento fibroblástico excesivo de las cápsulas de alginato. La matriz de gel de alginato provoca una respuesta inflamatoria tras la implantación, dando como resultado la encapsulación de la matriz de alginato con el tejido fibroso. El tejido fibroso sobre la superficie de la cápsula de alginato reduce la difusión de nutrientes y oxígeno a las células encapsuladas, provocando su muerte. No se han obtenido mejores resultados con los demás materiales.

El documento WO2012/167223 describe células encapsuladas en alginato, pero no una composición que comprenda un material biológico encapsulado tal como se describe en la presente invención.

Vegas, *et al.*, "Combinatorial hydrogel library enables identification of materials that mitigate the foreign body response in primates", Nature Biotechnology 2016, 34(3), 345-352 describen células encapsuladas en alginato, pero no una composición que comprenda un material biológico encapsulado tal como se describe en la presente invención.

El documento WO2016/019391 describe alginatos modificados; productos médicos en los que la totalidad o una porción del producto médico está recubierto con alginatos modificados; y células encapsuladas en alginato, pero no una composición que comprenda un material biológico encapsulado tal como se describe en la presente invención.

Un objeto de la invención es proporcionar polímeros adecuados para la encapsulación y la implantación de células donde los polímeros tengan propiedades optimizadas, por ejemplo, una mayor biocompatibilidad a largo plazo, después de la implantación.

Un objeto de la invención también es proporcionar polímeros adecuados para la encapsulación y la implantación de células donde los polímeros tengan menos respuesta a cuerpos extraños después de la implantación.

Un objeto de la invención también es proporcionar métodos para la encapsulación de células usando polímeros de alginato modificados.

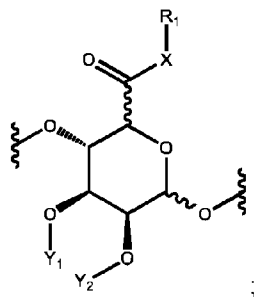
Sumario de la invención

Se ha desarrollado una composición que comprende un material biológico, es decir, células, encapsulado en un polímero de alginato modificado e iónicamente reticulado que contiene monómeros covalentemente modificados.

Se han desarrollado alginatos, químicamente modificados para ajustar su biocompatibilidad y sus propiedades físicas. Los alginatos modificados descritos en el presente documento proporcionan propiedades potenciadas con respecto a los alginatos no modificados. Además, basándose en el descubrimiento de que los materiales de partida, así como los materiales químicamente modificados y reaccionados, deben purificarse exhaustivamente para eliminar los contaminantes antes de la implantación para impedir la encapsulación, es menos probable que estos materiales provoquen la formación de cápsulas fibrosas después de la implantación.

[1] En una primera realización, la invención se refiere a una composición que comprende un material biológico encapsulado en un polímero de alginato modificado e iónicamente reticulado que tiene una estructura según la fórmula I

5



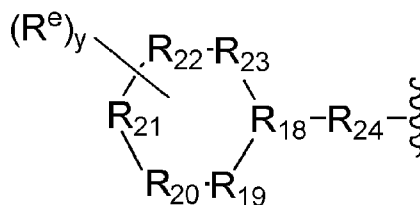
Fórmula I

10 X es oxígeno, azufre o NR_4 :

en la que R_1 es $-R_6 - R^b$:

en la que R_6 es $-R_h-(R_q)_i$ o

15

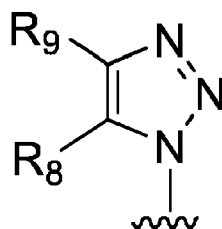


Fórmula IX

20 en la que R_h es $C(R_{59}R_{60})$, j es de 4 a 31, en la que el primer, tercer, cuarto, sexto, séptimo, noveno, décimo, duodécimo, decimotercero, decimoquinto, decimosexto, decimooctavo, decimonoveno, vigesimoprimer, vigesimosegundo, vigesimocuarto, vigesimoquinto, vigesimoséptimo, vigesimooctavo, trigésimo y trigesimoprimer R_g , si están presentes, son $C(R_{42}R_{43})$ y el segundo, quinto, octavo, undécimo, decimocuarto, decimoséptimo, vigésimo, vigesimotercer, vigesimosexto y vigesimonoveno R_g , si están presentes, son O, en la que R_{59} , R_{60} , R_{42} y R_{43} son
25 independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 .

en la que para R₆, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂ y R₂₃ son carbono, y es 1, R^e es R^b, el anillo de la fórmula IX es aromático, R₂₄ es -(CR₂₅R₂₅)_p, p es de 0 a 10 y R₂₅ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₃,

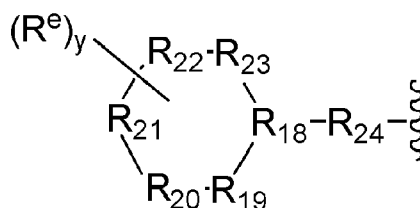
30 en la que R^b es



Fórmula XIII

35

en la que R_8 y R_9 son independientemente hidrógeno o



Fórmula IX

5 en la que para R_8 y R_9 :

10 (i) R_{18} es carbono, uno o dos de R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} no adyacentes son O, el resto de R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} son carbono, y es de 0 a 3, R^e son independientemente alquilo C_1-C_3 , alcoxilo C_1-C_3 , amino, alquilamino C_1-C_3 , dialquilamino C_1-C_3 , hidroxilo, alquenilo C_1-C_3 o alquinilo C_1-C_3 , el anillo de la fórmula IX no tiene dobles enlaces, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_p-X_b-(CR_{25}R_{25})_q-$, p es de 0 a 5, q es de 0 a 5, R_{25} son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 y X_b es O;

15 (ii) R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} son carbono, y es de 0 a 5, R^e son independientemente alquilo C_1-C_3 , alcoxilo C_1-C_3 , amino, alquilamino C_1-C_3 , dialquilamino C_1-C_3 , hidroxilo, alquenilo C_1-C_3 o alquinilo C_1-C_3 , el anillo de la fórmula IX es aromático, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_p-$, p es de 0 a 5 y R_{25} son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; o

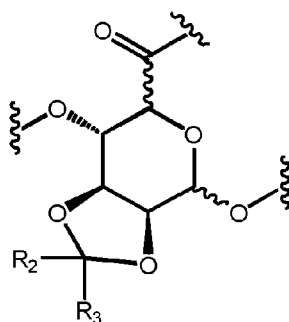
(iii) R_{18} es N, R_{21} es SO_2 , R_{19} , R_{20} , R_{22} y R_{23} son carbono, el anillo de la fórmula IX no tiene dobles enlaces, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_p-$, p es de 0 a 10 y R_{25} son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; y

20 en la que R_8 y R_9 no son ambos hidrógeno;

en la que

25 Y_1 e Y_2 son independientemente hidrógeno o $-PO(OR_5)_2$; o

Y_2 está ausente, e Y_1 , junto con los dos átomos de oxígeno a los que Y_1 e Y_2 están unidos, forman una estructura cíclica tal como se muestra en la fórmula IV



30 en la que

35 R_2 y R_3 son, independientemente, hidrógeno o una agrupación orgánica que contiene cualquier número de átomos de carbono, 1-30 átomos de carbono, 1-20 átomos de carbono o 1-14 átomos de carbono, y que incluye opcionalmente uno o más heteroátomos tales como oxígeno, azufre o nitrógeno que se agrupan en formatos estructurales lineales, ramificados o cíclicos, siendo agrupaciones de R_2 y R_3 representativas grupo alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, alcoxilo, alcoxilo sustituido, fenoxilo, fenoxilo sustituido, aroxilo, aroxilo sustituido, alquiltio, alquiltio sustituido, feniltio, feniltio sustituido, ariltio, ariltio sustituido, carbonilo, carbonilo sustituido, carboxilo, carboxilo sustituido, amino, amino sustituido, amido, amido sustituido, poliarilo, poliarilo sustituido, cíclico C_3-C_{20} , cíclico C_3-C_{20} sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, aminoácido, poli(etilenglicol), poli(ácido láctico-co-glicólico), péptido o polipéptido; o

45 R_2 y R_3 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico no sustituido o sustituido de 3 a 8 miembros; y

R_4 y R_5 son, independientemente, hidrógeno o una agrupación orgánica que contiene cualquier número de átomos de carbono, 1-30 átomos de carbono, 1-20 átomos de carbono o 1-14 átomos de carbono, y que incluye opcionalmente uno o más heteroátomos tales como oxígeno, azufre o nitrógeno que se agrupan en formatos

estructurales lineales, ramificados o cíclicos, siendo agrupaciones de R_4 y R_5 representativas grupo alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, fenilo, fenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, alcoxilo, alcoxilo sustituido, fenoxilo, fenoxilo sustituido, aroxilo, aroxilo sustituido, alquiltio, alquiltio sustituido, feniltio, feniltio sustituido, ariltio, ariltio sustituido, carbonilo, carbonilo sustituido, carboxilo, carboxilo sustituido, amino, amino sustituido, amido, amido sustituido, poliarilo, poliarilo sustituido, cíclico C_3-C_{20} , cíclico C_3-C_{20} sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, aminoácido, poli(etilenglicol), poli(ácido láctico-co-glicólico), péptido o polipéptido,

en la que el material biológico son células neurales, células ganglionares, células del epitelio retiniano, células de la médula suprarrenal, células pulmonares, células de músculo cardíaco, células de osteoclastos, células de la médula ósea, células del bazo, células del timo, células sanguíneas, células miogénicas, queratinocitos o células de músculo liso, y

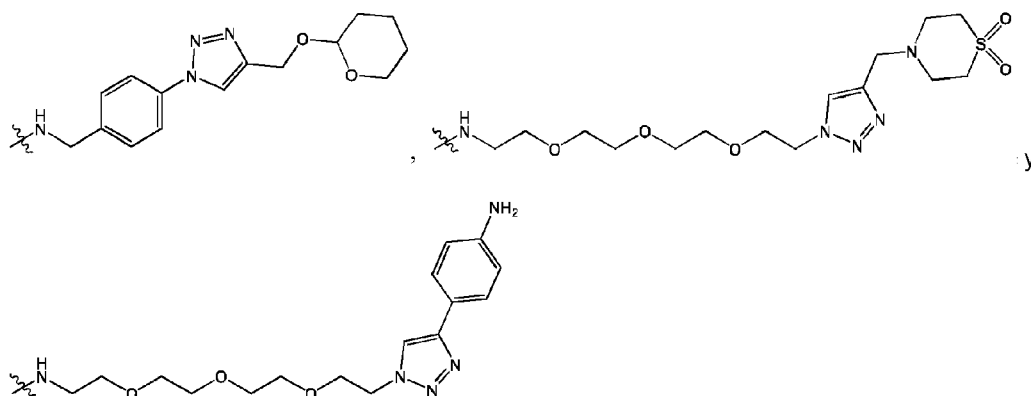
en la que el material biológico está encapsulado en una cápsula que comprende el alginato modificado.

Realizaciones adicionales según la invención son:

[2] La composición según el punto [1], en la que la cápsula tiene un diámetro medio de 1,0 mm a 1,5 mm.

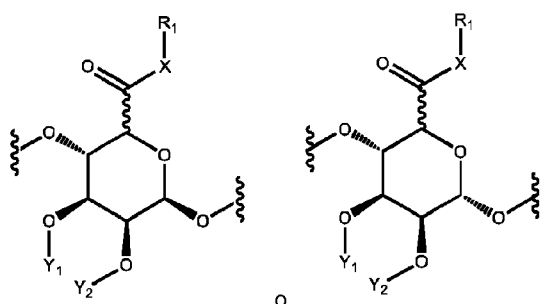
[3] La composición según el punto [1], en la que la cápsula tiene un diámetro medio de 2,0 mm a 2,5 mm.

[4] La composición según el punto [1], en la que $-X-R_1$ se selecciona de:



[5] La composición según el punto [1], en la que la cápsula tiene un diámetro medio en un intervalo de 1 mm a 8 mm.

En algunas realizaciones, los alginatos modificados son polímeros de alginato que contienen una mezcla de monómeros definidos por la fórmula la y la fórmula lb:

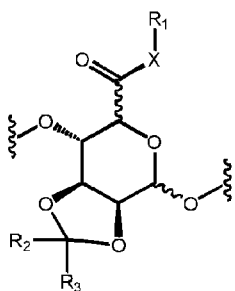


Fórmula la

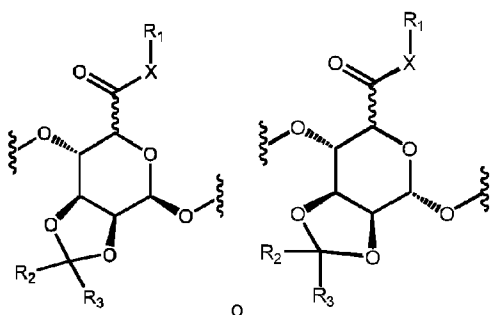
Fórmula lb

en las que X , R_1 , Y_1 e Y_2 en la fórmula la y la fórmula lb son, independientemente, tal como se definieron anteriormente. En algunas realizaciones, la mezcla de monómeros en el alginato modificado está en composiciones porcentuales (fórmula la:fórmula lb) de 1:99, 5:95, 10:90, 15:85, 20:80, 25:75, 30:70, 35:65, 40:60, 45:55, 50:50, 55:45, 60:40, 65:35, 70:30, 75:25, 80:20, 85:15, 90:10, 95:5, 99:1. En algunas realizaciones, la composición porcentual de la fórmula la y la fórmula lb en el alginato modificado es del 1-99 % de fórmula la:1-99 % de fórmula lb, entendiendo que la suma de las composiciones porcentuales es igual al 100 %. Se contemplan y divulgan los números enteros individuales entre cada uno de estos intervalos.

En algunas realizaciones, los alginatos modificados son polímeros de alginato que contienen una mezcla de monómeros definidos por la fórmula Ia, la fórmula Ib, la fórmula IIa y la fórmula IIb:



Fórmula II

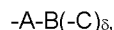


Fórmula IIa

Fórmula IIb

en las que, independientemente para la fórmula II, la fórmula IIa y la fórmula IIb, X, R₁, Y₁ e Y₂ en la fórmula Ia y la fórmula Ib son, independientemente, tal como se definieron anteriormente. En algunas realizaciones, la mezcla de monómeros en el alginato modificado está en composiciones porcentuales (fórmula Ia:fórmula Ib:fórmula IIa:fórmula IIb) de 1-99:1-99:1-99:1-99, entendiéndose que la suma de las composiciones porcentuales es igual al 100 %. Se contemplan y divulgan los números enteros individuales entre cada uno de estos intervalos.

En algunas realizaciones, R₁ es, independientemente, en uno o más sitios de modificación química,



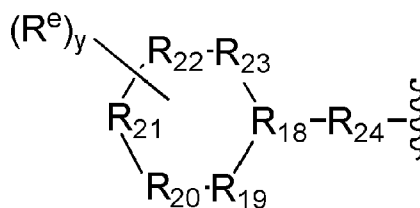
Fórmula XVI

en la que

A es R₆ tal como se definió anteriormente;

B es R^b tal como se definió anteriormente;

C es independientemente R₈ y R₉ que son independientemente hidrógeno o



Fórmula IX

en la que para R₈ y R₉:

(i) R₁₈ es carbono, uno o dos de R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂ y R₂₃ no adyacentes son O, el resto de R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂ y R₂₃ son carbono, y es de 0 a 3, R^e son independientemente alquilo C₁-C₃, alcoxilo C₁-C₃, amino, alquilamino C₁-C₃,

dialquilamino C₁-C₃, hidroxilo, alquenilo C₁-C₃ o alquinilo C₁-C₃, el anillo de la fórmula IX no tiene dobles enlaces, R₂₄ es -(CR₂₅R₂₅)_p-X_b-(CR₂₅R₂₅)_q-, p es de 0 a 5, q es de 0 a 5, R₂₅ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₃ y X_b es O;

5 (ii) R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂ y R₂₃ son carbono, y es de 0 a 5, R^e son independientemente alquilo C₁-C₃, alcoxilo C₁-C₃, amino, alquilamino C₁-C₃, dialquilamino C₁-C₃, hidroxilo, alquenilo C₁-C₃ o alquinilo C₁-C₃, el anillo de la fórmula IX es aromático, R₂₄ es -(CR₂₅R₂₅)_p-, p es de 0 a 5 y R₂₅ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₃; o

10 (iii) R₁₈ es N, R₂₁ es SO₂, R₁₉, R₂₀, R₂₂ y R₂₃ son carbono, el anillo de la fórmula IX no tiene dobles enlaces, R₂₄ es -(CR₂₅R₂₅)_p-, p es de 0 a 10 y R₂₅ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₃; y

en la que R₈ y R₉ no son ambos hidrógeno; y

δ es un número entero desde, según permita la valencia, 0 hasta 30.

15 En algunas realizaciones, R₁ es, independientemente, en uno o más sitios de modificación química,

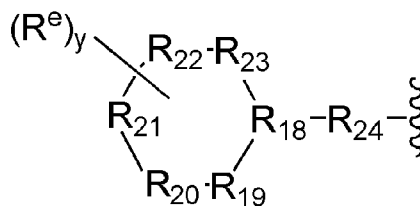


20
$$\text{Fórmula XVIII}$$

en la que

R₆ es -R_h-(R_g)_j o

25



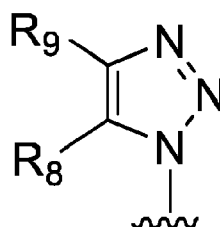
Fórmula IX

30 en la que R_h es C(R₅₉R₆₀), j es de 4 a 31, en la que el primer, tercer, cuarto, sexto, séptimo, noveno, décimo, duodécimo, decimotercero, decimoquinto, decimosexto, decimoctavo, decimonoveno, vigesimoprimer, vigesimosegundo, vigesimocuarto, vigesimoquinto, vigesimoséptimo, vigesimooctavo, trigésimo y trigésimoprimer R_g, si están presentes, son C(R₄₂R₄₃) y el segundo, quinto, octavo, undécimo, decimocuarto, decimoséptimo, vigésimo, vigesimotercer, vigesimosexto y vigesimonoveno R_g, si están presentes, son O, en la que R₅₉, R₆₀, R₄₂ y R₄₃ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₃,

35

en la que para R₆, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂ y R₂₃ son carbono, y es 1, R^e es R^b, el anillo de la fórmula IX es aromático, R₂₄ es -(CR₂₅R₂₅)_p-, p es de 0 a 10 y R₂₅ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₃,

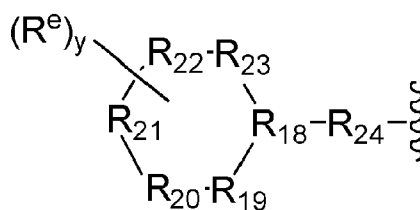
40 en la que R^b es



Fórmula XIII

45

en la que R₈ y R₉ son independientemente hidrógeno o



Fórmula IX

5 en la que para R_8 y R_9 :

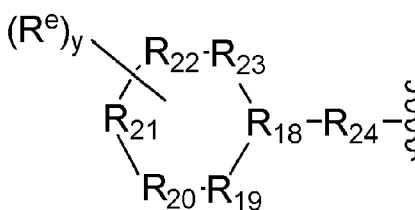
(i) R_{18} es carbono, uno o dos de R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} no adyacentes son O, el resto de R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} son carbono, y es de 0 a 3, R^e son independientemente alquilo C_1-C_3 , alcoxilo C_1-C_3 , amino, alquilamino C_1-C_3 , dialquilamino C_1-C_3 , hidroxilo, alquenilo C_1-C_3 o alquinilo C_1-C_3 , el anillo de la fórmula IX no tiene dobles enlaces, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_p-X_b-(CR_{25}R_{25})_q-$, p es de 0 a 5, q es de 0 a 5, R_{25} son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 y X_b es O;

(ii) R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} son carbono, y es de 0 a 5, R^e son independientemente alquilo C_1-C_3 , alcoxilo C_1-C_3 , amino, alquilamino C_1-C_3 , dialquilamino C_1-C_3 , hidroxilo, alquenilo C_1-C_3 o alquinilo C_1-C_3 , el anillo de la fórmula IX es aromático, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_p-$, p es de 0 a 5 y R_{25} son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; o

(iii) R_{18} es N, R_{21} es SO_2 , R_{19} , R_{20} , R_{22} y R_{23} son carbono, el anillo de la fórmula IX no tiene dobles enlaces, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_p-$, p es de 0 a 10 y R_{25} son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; y

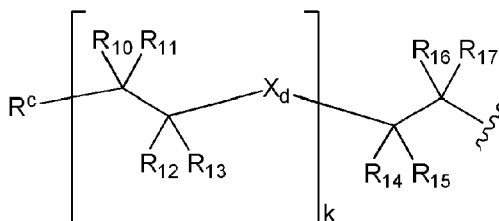
20 en la que R_8 y R_9 no son ambos hidrógeno.

Independientemente en algunas realizaciones de R_6 , e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, R_6 es



Fórmula IX

o



Fórmula XII

35 en la que y es un número entero desde 0 hasta 11; en la que k es un número entero desde 0 hasta 20;

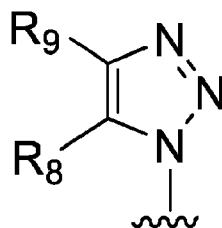
en la que para R_6 siendo la fórmula IX, R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} son carbono, y es 1, R^e es R^b , el anillo de la fórmula IX es aromático, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_p-$, p es de 0 a 10 y R_{25} son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ;

40 en la que para R_6 siendo la fórmula XII, X_d están independientemente ausentes o son O;

y

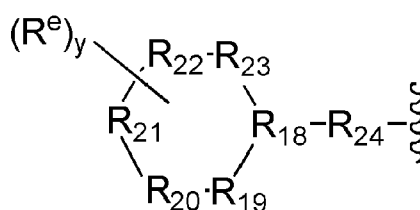
45 en la que R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} y R_{17} son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 .

Independientemente en algunas realizaciones de R^b , e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, R^b es



Fórmula XIII

en la que R_8 y R_9 son independientemente hidrógeno o



Fórmula IX

en la que para R_8 y R_9 :

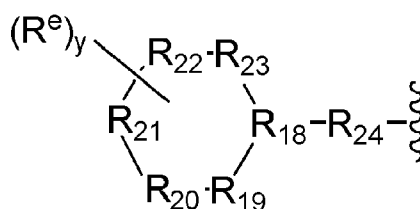
(i) R_{18} es carbono, uno o dos de R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} no adyacentes son O, el resto de R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} son carbono, y es de 0 a 3, R^e son independientemente alquilo C_1-C_3 , alcoxilo C_1-C_3 , amino, alquilamino C_1-C_3 , dialquilamino C_1-C_3 , hidroxilo, alquenilo C_1-C_3 o alquinilo C_1-C_3 , el anillo de la fórmula IX no tiene dobles enlaces, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_p-X_b-(CR_{25}R_{25})_q-$, p es de 0 a 5, q es de 0 a 5, R_{25} son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 y X_b es O;

(ii) R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} son carbono, y es de 0 a 5, R^e son independientemente alquilo C_1-C_3 , alcoxilo C_1-C_3 , amino, alquilamino C_1-C_3 , dialquilamino C_1-C_3 , hidroxilo, alquenilo C_1-C_3 o alquinilo C_1-C_3 , el anillo de la fórmula IX es aromático, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_p-$, p es de 0 a 5 y R_{25} son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; o

(iii) R_{18} es N, R_{21} es SO_2 , R_{19} , R_{20} , R_{22} y R_{23} son carbono, el anillo de la fórmula IX no tiene dobles enlaces, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_p-$, p es de 0 a 10 y R_{25} son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; y

en la que R_8 y R_9 no son ambos hidrógeno.

Independientemente en algunas realizaciones de A y R_6 , e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, A y R_6 son, independientemente,



Fórmula IX

en la que y es 1;

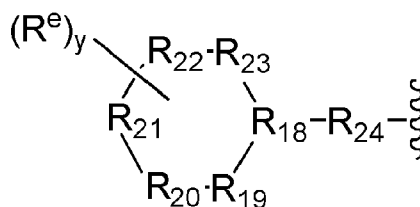
en la que R^e es R_b tal como se definió anteriormente;

en la que R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} son independientemente C, el anillo de la fórmula IX es aromático; y

en la que R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_p-$, p es de 0 a 10 y R_{25} son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 .

Independientemente en algunas realizaciones de B, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, B es R^b , tal como se definió anteriormente.

- 5 Independientemente en algunas realizaciones de C, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, C es independientemente R_8 y R_9 que son independientemente hidrógeno o



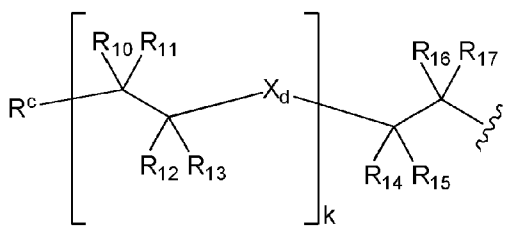
Fórmula IX

en la que para R_8 y R_9 :

- 15 (i) R_{18} es carbono, uno o dos de R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} no adyacentes son O, el resto de R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} son carbono, y es de 0 a 3, R^e son independientemente alquilo C_1-C_3 , alcoxilo C_1-C_3 , amino, alquilamino C_1-C_3 , dialquilamino C_1-C_3 , hidroxilo, alquenilo C_1-C_3 o alquinilo C_1-C_3 , el anillo de la fórmula IX no tiene dobles enlaces, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_p-X_b-(CR_{25}R_{25})_q-$, p es de 0 a 5, q es de 0 a 5, R_{25} son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 y X_b es O;
- 20 (ii) R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} son carbono, y es de 0 a 5, R^e son independientemente alquilo C_1-C_3 , alcoxilo C_1-C_3 , amino, alquilamino C_1-C_3 , dialquilamino C_1-C_3 , hidroxilo, alquenilo C_1-C_3 o alquinilo C_1-C_3 , el anillo de la fórmula IX es aromático, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_p-$, p es de 0 a 5 y R_{25} son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; o
- 25 (iii) R_{18} es N, R_{21} es SO_2 , R_{19} , R_{20} , R_{22} y R_{23} son carbono, el anillo de la fórmula IX no tiene dobles enlaces, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_p-$, p es de 0 a 10 y R_{25} son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; y

en la que R_8 y R_9 no son ambos hidrógeno.

- 30 Independientemente en algunas realizaciones de A y R_6 , e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, A y R_6 pueden ser, independientemente,

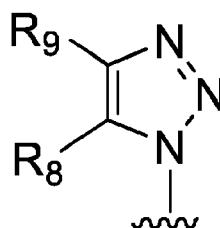


Fórmula XII

en la que k es un número entero desde 0 hasta 20;

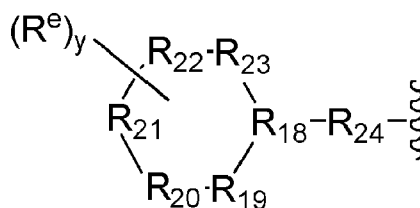
en la que X_d están independientemente ausentes o son O;

- 40 en la que R^c es R^b , en la que R^b es



Fórmula XIII

en la que R_8 y R_9 son independientemente hidrógeno o



Fórmula IX

en la que para R_8 y R_9 :

(i) R_{18} es carbono, uno o dos de R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} no adyacentes son O, el resto de R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} son carbono, y es de 0 a 3, R^e son independientemente alquilo C_1-C_3 , alcoxilo C_1-C_3 , amino, alquilamino C_1-C_3 , dialquilamino C_1-C_3 , hidroxilo, alquenilo C_1-C_3 o alquinilo C_1-C_3 , el anillo de la fórmula IX no tiene dobles enlaces, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_p-X_b-(CR_{25}R_{25})_q-$, p es de 0 a 5, q es de 0 a 5, R_{25} son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 y X_b es O;

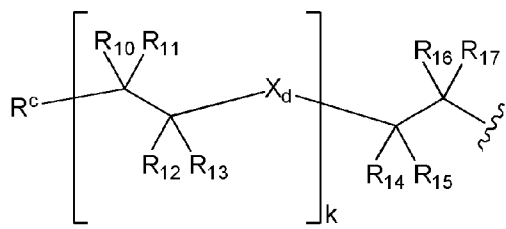
(ii) R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} son carbono, y es de 0 a 5, R^e son independientemente alquilo C_1-C_3 , alcoxilo C_1-C_3 , amino, alquilamino C_1-C_3 , dialquilamino C_1-C_3 , hidroxilo, alquenilo C_1-C_3 o alquinilo C_1-C_3 , el anillo de la fórmula IX es aromático, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_p-$, p es de 0 a 5 y R_{25} son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; o

(iii) R_{18} es N, R_{21} es SO_2 , R_{19} , R_{20} , R_{22} y R_{23} son carbono, el anillo de la fórmula IX no tiene dobles enlaces, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_p-$, p es de 0 a 10 y R_{25} son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ;

en la que R_8 y R_9 no son ambos hidrógeno; y

en la que R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} y R_{17} son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 .

Independientemente en algunas realizaciones de A y R_6 , e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, A y R_6 pueden ser, independientemente,

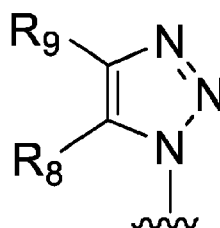


Fórmula XII

en la que k es un número entero desde 1 hasta 20;

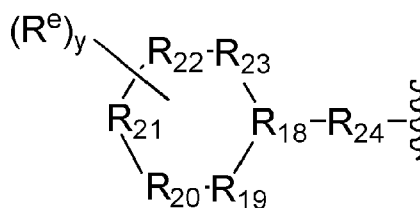
en la que X_d son O;

en la que R^c es R^b , en la que R^b es



Fórmula XIII

en la que R_8 y R_9 son independientemente hidrógeno o



Fórmula IX

5 en la que para R_8 y R_9 :

(i) R_{18} es carbono, uno o dos de R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} no adyacentes son O, el resto de R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} son carbono, y es de 0 a 3, R^e son independientemente alquilo C_1-C_3 , alcoxilo C_1-C_3 , amino, alquilamino C_1-C_3 , dialquilamino C_1-C_3 , hidroxilo, alquenilo C_1-C_3 o alquinilo C_1-C_3 , el anillo de la fórmula IX no tiene dobles enlaces, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_p-X_b-(CR_{25}R_{25})_q-$, p es de 0 a 5, q es de 0 a 5, R_{25} son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 y X_b es O;

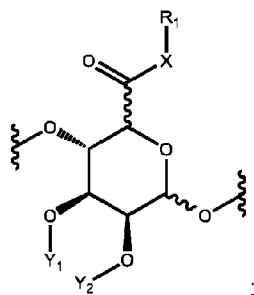
(ii) R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} son carbono, y es de 0 a 5, R^e son independientemente alquilo C_1-C_3 , alcoxilo C_1-C_3 , amino, alquilamino C_1-C_3 , dialquilamino C_1-C_3 , hidroxilo, alquenilo C_1-C_3 o alquinilo C_1-C_3 , el anillo de la fórmula IX es aromático, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_p-$, p es de 0 a 5 y R_{25} son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; o

(iii) R_{18} es N, R_{21} es SO_2 , R_{19} , R_{20} , R_{22} y R_{23} son carbono, el anillo de la fórmula IX no tiene dobles enlaces, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_p-$, p es de 0 a 10 y R_{25} son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ;

20 en la que R_8 y R_9 no son ambos hidrógeno;

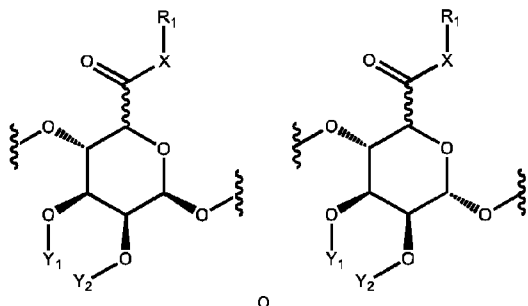
en la que R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} y R_{17} son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 .

25 En algunas realizaciones, los alginatos modificados son polímeros de alginato que contienen uno o más monómeros covalentemente modificados definidos por la fórmula I



Fórmula I

30 en la que, en algunas realizaciones, el alginato modificado está definido por la fórmula Ia, la fórmula Ib o una combinación de la fórmula Ia y la fórmula Ib



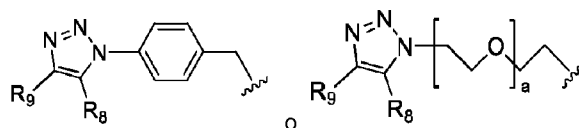
Fórmula Ia

Fórmula Ib

en las que, independientemente para la fórmula I, la fórmula Ia y la fórmula Ib,

X es oxígeno, azufre o NR₄;

R₁ es, independientemente, en el uno o más monómeros modificados,

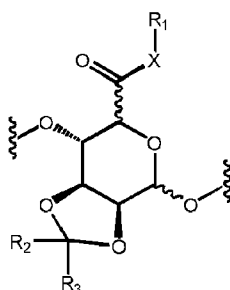


en la que a es un número entero desde 1 hasta 30;

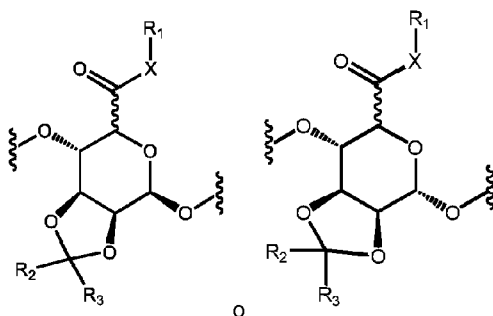
en las que

Y₁ e Y₂ son independientemente hidrógeno o -PO(OR₅)₂; o

Y₂ está ausente, e Y₁, junto con los dos átomos de oxígeno a los que Y₁ e Y₂ están unidos, forman una estructura cíclica tal como se muestra en la fórmula II, la fórmula IIa, la fórmula IIb o una combinación de la fórmula IIa y la fórmula IIb,



Fórmula II



Fórmula IIa

Fórmula IIb

en las que, independientemente para la fórmula II, la fórmula IIa y la fórmula IIb,

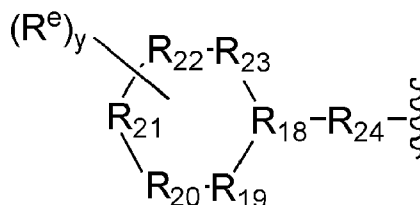
R₂ y R₃ son, independientemente, hidrógeno o una agrupación orgánica que contiene cualquier número de átomos de carbono, 1-30 átomos de carbono, 1-20 átomos de carbono o 1-14 átomos de carbono, y que incluye opcionalmente uno o más heteroátomos tales como oxígeno, azufre o nitrógeno que se agrupan en formatos estructurales lineales, ramificados o cíclicos, siendo agrupaciones de R₂ y R₃ representativas grupo alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, fenilo, fenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, alcoxilo, alcoxilo sustituido, fenoxilo, fenoxilo sustituido, aroxilo, aroxilo sustituido, alquiltio, alquiltio sustituido, feniltio, feniltio sustituido, ariltio, ariltio sustituido, carbonilo, carbonilo sustituido, carboxilo, carboxilo sustituido, amino, amino sustituido, amido, amido sustituido, poliarilo, poliarilo sustituido, cíclico C₃-C₂₀, cíclico C₃-C₂₀ sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, aminoácido, poli(etilenglicol), poli(ácido láctico-co-glicólico), péptido o polipéptido; o

R₂ y R₃, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico no sustituido o sustituido de 3 a 8 miembros; y

R₄ y R₅ son, independientemente, hidrógeno o una agrupación orgánica que contiene cualquier número de átomos de carbono, 1-30 átomos de carbono, 1-20 átomos de carbono o 1-14 átomos de carbono, y que incluye

opcionalmente uno o más heteroátomos tales como oxígeno, azufre o nitrógeno que se agrupan en formatos estructurales lineales, ramificados o cíclicos, siendo agrupaciones de R_4 y R_5 representativas grupo alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, fenilo, fenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, alcoxilo, alcoxilo sustituido, fenoxilo, fenoxilo sustituido, aroxilo, aroxilo sustituido, alquiltio, alquiltio sustituido, feniltio, feniltio sustituido, ariltio, ariltio sustituido, carbonilo, carbonilo sustituido, carboxilo, carboxilo sustituido, amino, amino sustituido, amido, amido sustituido, poliarilo, poliarilo sustituido, cíclico C_3-C_{20} , cíclico C_3-C_{20} sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, aminoácido, poli(etilenglicol), poli(ácido láctico-co-glicólico), péptido o polipéptido; y

R_8 y R_9 son, independientemente, hidrógeno o



Fórmula IX

en las que para R_8 y R_9 :

(i) R_{18} es carbono, uno o dos de R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} no adyacentes son O, el resto de R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} son carbono, y es de 0 a 3, R^e son independientemente alquilo C_1-C_3 , alcoxilo C_1-C_3 , amino, alquilamino C_1-C_3 , dialquilamino C_1-C_3 , hidroxilo, alqueno C_1-C_3 o alquino C_1-C_3 , el anillo de la fórmula IX no tiene dobles enlaces, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_p-X_b-(CR_{25}R_{25})_q-$, p es de 0 a 5, q es de 0 a 5, R_{25} son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 y X_b es O;

(ii) R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} son carbono, y es de 0 a 5, R^e son independientemente alquilo C_1-C_3 , alcoxilo C_1-C_3 , amino, alquilamino C_1-C_3 , dialquilamino C_1-C_3 , hidroxilo, alqueno C_1-C_3 o alquino C_1-C_3 , el anillo de la fórmula IX es aromático, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_p-$, p es de 0 a 5 y R_{25} son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; o

(iii) R_{18} es N, R_{21} es SO_2 , R_{19} , R_{20} , R_{22} y R_{23} son carbono, el anillo de la fórmula IX no tiene dobles enlaces, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_p-$, p es de 0 a 10 y R_{25} son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; y

en las que R_8 y R_9 no son ambos hidrógeno.

Los polímeros de alginato modificados pueden contener cualquier razón de monómeros de manuronato, monómeros de guluronato y monómeros covalentemente modificados. En realizaciones preferidas, más del 5 %, más del 10 %, más del 15 %, más del 20 %, más preferiblemente más del 25 % y lo más preferiblemente más del 30 % de los monómeros en el polímero de alginato modificado son monómeros covalentemente modificados.

En realizaciones preferidas, el polímero de alginato modificado puede reticularse iónicamente para formar hidrogeles usando un ion polivalente, tal como Ca^{2+} , Sr^{2+} o Ba^{2+} . La capacidad de los alginatos modificados de formar hidrogeles estables en condiciones fisiológicas puede cuantificarse usando el ensayo de formación de hidrogel descrito en el presente documento. En realizaciones preferidas, el polímero de alginato modificado forma hidrogeles de manera que la intensidad de fluorescencia medida usando el ensayo de alto rendimiento descrito en el presente documento es de entre 15.000 y 55.000, preferiblemente de entre 20.000 y 55.000, más preferiblemente de entre 25.000 y 55.000.

En realizaciones preferidas, el alginato modificado es biocompatible e induce una menor respuesta a cuerpos extraños que el alginato no modificado. La biocompatibilidad de los alginatos modificados puede determinarse cuantitativamente usando ensayos *in vitro* e *in vivo* conocidos en el campo, incluyendo el ensayo de biocompatibilidad *in vivo* descrito en el presente documento. En realizaciones preferidas, el polímero de alginato modificado es biocompatible de manera que la respuesta de fluorescencia normalizada con respecto al alginato no modificado medida usando el ensayo de biocompatibilidad *in vivo* descrito en el presente documento es menor del 75 %, 70 %, 65 %, 60 %, 55 % o 50 %. También se describen ensayos para la caracterización de polímeros de alginato modificados.

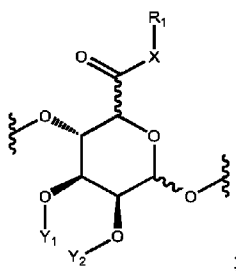
También se describe un ensayo de alto rendimiento útil para caracterizar la capacidad de los polímeros de alginato modificados de formar hidrogeles. En algunas realizaciones, el ensayo de formación de hidrogel descrito en el presente documento se usa para cuantificar la estabilidad de hidrogeles formados a partir de alginatos o alginatos modificados. En realizaciones preferidas, el ensayo de formación de hidrogel descrito en el presente documento se usa como herramienta de cribado para identificar alginatos modificados capaces de formar hidrogeles estables. El

ensayo de biocompatibilidad *in vivo* de alto rendimiento descrito en el presente documento se usa para identificar alginatos modificados que inducen una menor respuesta a cuerpos extraños que el alginato no modificado. También se proporcionan ensayos para cuantificar la biocompatibilidad de los alginatos modificados.

- 5 En algunas realizaciones, las cápsulas y los productos divulgados pueden incluir una carga o carga útil, tal como un material biológico. Por ejemplo, el material biológico pueden ser células o tejido. En algunas realizaciones, la carga se dispone dentro de un elemento exterior (por ejemplo, una capa de recubrimiento o encapsulación) que incluye compuestos tal como se describen en el presente documento en su superficie.
- 10 Además, en el presente documento se describen métodos de uso de polímeros de alginato modificados para encapsular células para su uso en métodos de tratamiento de una enfermedad o un trastorno en un paciente humano o animal. En realizaciones particulares, una enfermedad o un trastorno en un paciente humano o animal se trata trasplantando células encapsuladas en un polímero de alginato modificado.
- 15 Células adecuadas para la encapsulación y el trasplante son células neurales, células ganglionares, células del epitelio retiniano, células de la médula suprarrenal, células pulmonares, células de músculo cardíaco, células de osteoclastos, células de la médula ósea, células del bazo, células del timo, células sanguíneas, células miogénicas, queratinocitos o células de músculo liso. En algunas realizaciones, las células están modificadas por bioingeniería para expresar una proteína recombinante, tal como una proteína secretada o una enzima metabólica. Dependiendo del tipo de célula, las células pueden organizarse como células individuales, agregados celulares, esferoides o incluso tejido natural o modificado por bioingeniería.
- 20

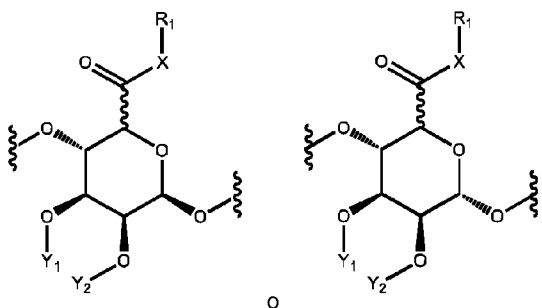
En algunas realizaciones, los alginatos modificados son polímeros de alginato que contienen uno o más monómeros covalentemente modificados definidos por la fórmula I

25



Fórmula I

- 30 en la que, en algunas realizaciones, el alginato modificado está definido por la fórmula Ia, la fórmula Ib o una combinación de la fórmula Ia y la fórmula Ib



Fórmula Ia

Fórmula Ib

35

en las que, independientemente para la fórmula I, la fórmula Ia y la fórmula Ib,

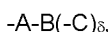
Y₁ e Y₂ son independientemente hidrógeno;

40

X es oxígeno, azufre o NR₄; en la que R₄ es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido;

R₁ es, independientemente, en uno o más sitios de modificación química,

45



Fórmula XVI

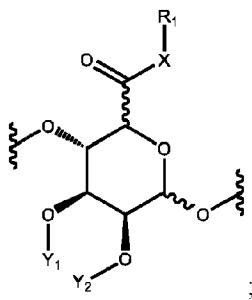
en la que

A es R_6 tal como se definió anteriormente para la fórmula IX;

B es R^b , tal como se definió anteriormente, y

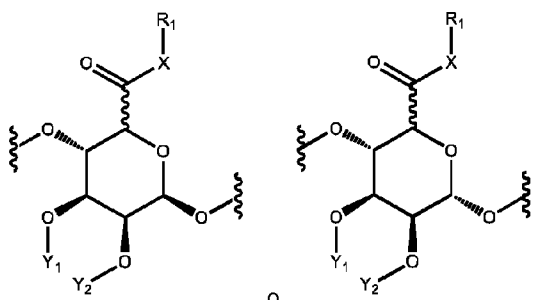
C es tal como se definió anteriormente.

En algunas realizaciones, los alginatos modificados son polímeros de alginato que contienen uno o más monómeros covalentemente modificados definidos por la fórmula I



Fórmula I

en la que, en algunas realizaciones, el alginato modificado está definido por la fórmula Ia, la fórmula Ib o una combinación de la fórmula Ia y la fórmula Ib



Fórmula Ia

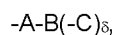
Fórmula Ib

en las que, independientemente para la fórmula I, la fórmula Ia y la fórmula Ib;

Y_1 e Y_2 son independientemente hidrógeno;

X es oxígeno, azufre o NR_4 ; en la que R_4 es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido;

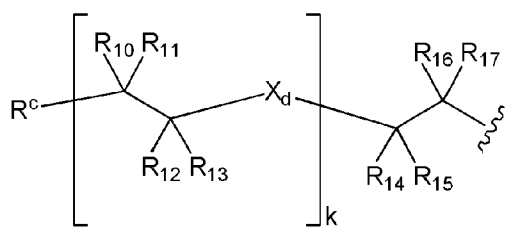
R_1 es, independientemente, en uno o más sitios de modificación química,



Fórmula XVI

en la que

A es



Fórmula XII

- 5 en A, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆ y R₁₇ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₃, k es un número entero desde 0 hasta 20; cada X_d está independientemente ausente o es O; y R^c es B;

B es la fórmula XIII tal como se definió anteriormente,

- 10 C es tal como se definió anteriormente.

En alguna realización, las cápsulas incluyen células, tales como células neurales, células ganglionares, células del epitelio retiniano, células de la médula suprarrenal, células pulmonares, células de músculo cardíaco, células de osteoclastos, células de la médula ósea, células del bazo, células del timo, células sanguíneas, células miogénicas, queratinocitos o células de músculo liso o tejidos encapsulados en o recubiertos con un polímero modificado, donde el polímero incluye compuestos tal como se describen en el presente documento. En algunas realizaciones:

- (a) el polímero comprende alginato modificado;
- 20 (b) el compuesto comprende la fórmula -A-B(-C)_δ (fórmula XVI), en la que A es la fórmula IX, B es la fórmula XIII, δ es 1, C es la fórmula IX;
- (c) la cápsula tiene forma esférica o esferoide;
- 25 (d) la cápsula tiene un diámetro promedio de 1,5 mm;
- (e) la célula es una célula que produce un producto recombinante; y, opcionalmente,
- 30 (f) la cápsula tiene un tamaño de poro de 0,1 a 1 μm.

En algunas realizaciones, la cápsula se proporciona como una preparación de cápsulas y las cápsulas en la preparación tienen una o más de las siguientes características:

- 35 (1) al menos el 50 % de las cápsulas en la preparación tienen una superficie con una concentración del 1 al 5 % de modificaciones superficiales tal como se mide mediante espectroscopía fotoelectrónica de rayos X (XPS);
- (2) al menos el 50 % de las cápsulas en la preparación tienen la forma especificada en el punto (c);
- 40 (3) al menos el 50 % de las cápsulas en la preparación tienen el diámetro especificado en el punto (d); y
- (4) al menos el 50 % de las cápsulas en la preparación tienen el tamaño de poro del punto (f).

En algunas realizaciones, la cápsula tiene las propiedades de los puntos (1) y (2).

- 45 En algunas realizaciones, la cápsula tiene las propiedades de los puntos (1) y (3).

En algunas realizaciones, la cápsula tiene las propiedades de los puntos (1) y (4).

En algunas realizaciones, la cápsula tiene las propiedades de los puntos (2) y (3).

- 50 En algunas realizaciones, la cápsula tiene las propiedades de los puntos (2) y (4).

En algunas realizaciones, la cápsula tiene las propiedades de los puntos (3) y (4).

- 55 En algunas realizaciones, la cápsula tiene las propiedades de los puntos (1), (2) y (3).

En algunas realizaciones, la cápsula tiene las propiedades de los puntos (1), (2), (3) y (4).

En algunas realizaciones, cuando se implantan en el sujeto, al menos el 5 % de las células están vivas después de 30 días.

5 En algunas realizaciones, cuando se implantan en el sujeto, las células responden a un aumento en la glucemia mediante la secreción de insulina.

En algunas realizaciones, el polímero está modificado de manera individual con el compuesto del punto (b).

10 En algunas realizaciones, el polímero está modificado de manera múltiple con el compuesto del punto (b) y otro compuesto de estructura diferente (por ejemplo, otro compuesto tal como se divulga en el presente documento).

Breve descripción de los dibujos

15 La figura 1 muestra la estructura general de los alginatos modificados obtenidos usando el enfoque de síntesis combinatoria descrito en el ejemplo 1. El número de alginatos preparados con cada estructura general se indica debajo.

20 La figura 2 es una representación gráfica obtenida a partir del ensayo de formación de hidrogel descrito en el ejemplo 2. Se representan gráficamente los valores de intensidad de fluorescencia promedio medidos para los alginatos modificados. Los alginatos modificados que produjeron valores de fluorescencia por debajo de 15.000 se consideraron inutilizables para aplicaciones en las que la formación de hidrogel es crítica (es decir, la encapsulación de células).

25 La figura 3 es una representación gráfica que muestra el efecto de alginatos modificados seleccionados sobre la viabilidad de la línea celular HeLa en comparación con el control positivo (sin alginato). El alginato (Alg) tiene una viabilidad del 53 %. Se muestran varios polímeros que son más citotóxicos que Alg, sin embargo, la mayor parte de la biblioteca funciona tan bien o mejor que Alg.

30 La figura 4 es una representación gráfica obtenida usando el método *in vivo* descrito en el ejemplo 5, que cuantifica la biocompatibilidad de alginatos modificados seleccionados. La respuesta de fluorescencia obtenida para los alginatos modificados usando el método *in vivo* descrito en el ejemplo 5 se normalizó con respecto a la respuesta de fluorescencia medida usando alginato no modificado con el fin de cuantificar la biocompatibilidad de los alginatos modificados en cuanto al % de respuesta de fluorescencia.

35 La figura 5 es una representación gráfica que detalla el nivel de glucemia de ratones a los cuales se trasplantaron islotes de rata encapsulados en alginatos modificados seleccionados, así como dos alginatos no modificados diferentes (CMIT y CJOS). La línea a trazos representa la normoglucemia en ratones. 5 días después de la implantación, 287_F4, CJOS, 287_B4, 263_C12 y CMIT están por encima de la línea a trazos, mientras que los demás están por debajo de la línea. 20 días después de la implantación, las líneas son, desde la parte superior hasta la parte inferior: CJOS, 287_G3, 287_F4, 287B_B4, CMIT, 287B_B8, 263_C12, 263_C6, 287_B3, 287_D3 y 263_A7.

45 La figura 6 es un gráfico de barras que muestra la respuesta inflamatoria (tal como se mide mediante la fluorescencia normalizada con respecto a VLVG) en función del alginato modificado (combinado con alginato no modificado).

50 La figura 7 es un diagrama de las estructuras de las aminas, los alcoholes, las azidas y los alquinos usados para la modificación química del alginato. La designación "N" indica reactivos de amidación, las designaciones "O" indican reactivos de esterificación y las designaciones "Y" indican reactivos de química clic.

La figura 8 es un gráfico del análisis por FACS de macrófagos (CD11b+, CD68+) y neutrófilos (CD11b+, Ly6g+) aislados de cápsulas Z2-Y12, Z1-Y15, Z1-Y19, SLG20 y V/S recuperadas después de 14 días en el espacio IP de ratones C57BL/6. *** = $p < 0,0001$, ns = no significativo.

55 La figura 9 es un diagrama del esquema para la síntesis de 774 análogos de alginato.

La figura 10 es un gráfico de la cuantificación por inmunotransferencia de tipo Western de la proteína α -SMA aislada de implantes recuperados a partir de STZ-C57BL/6J.

60 La figura 11 es un gráfico que muestran la evaluación secundaria de catepsina de los 70 alginatos modificados mejores del cribado inicial formulados como cápsulas de 300 μ m. Datos normalizados con respecto a la fluorescencia de las cápsulas de VLVG. Las diez cápsulas de análogos de alginato con los niveles más bajos de catepsina están a la derecha con un sombreado más claro.

65 La figura 12 es un gráfico del análisis del panel de citocinas (Elispot) de la proteína extraída a partir de cápsulas de 300 μ m de las diez cápsulas de análogos de alginato mejores y cápsulas de alginato de control (SLG20, V/S)

recuperadas a partir del espacio IP de ratones C57BL/6 después de 14 días. Para cada cohorte $n=5$. # indica una diferencia de significación entre las medias con $p<0,01$.

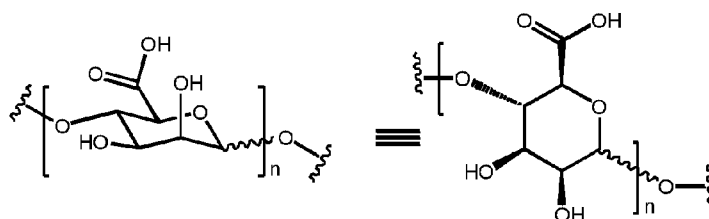
La figura 13 es una estructura química de alginato de dióxido de triazol-tiomorfolina (TMTD).

La figura 14 son gráficos del análisis por FACS de implantes de células humanas encapsuladas recuperadas después de 14 días IP en C57BL/6 que muestran macrófagos y neutrófilos.

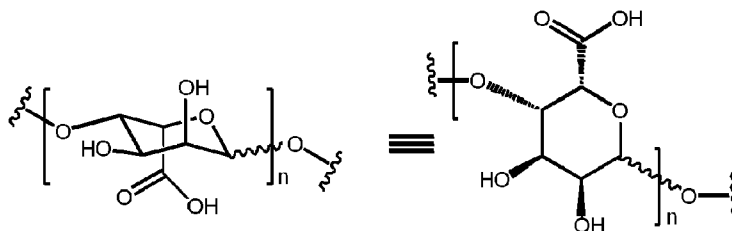
La figura 15 son gráficos del análisis por FACS de implantes de células humanas encapsuladas recuperadas después de 14 días IP en C57BL/6 que muestran células B y células T CD8.

Descripción detallada de la invención

Los alginatos son una clase de copolímeros de polisacáridos lineales formados a partir de β -D-manuronato (M) unido por enlace 1-4-glucosídico y su epímero C-5 α -L-guluronato (G). En algunas realizaciones, los alginatos se forman a partir de α -D-manuronato (M) y β -L-guluronato (G). Los residuos M y G están presentes en cualquier razón. Los alginatos son biopolímeros que se producen de manera natural producidos por una variedad de organismos, incluyendo algas pardas marinas y al menos dos géneros de bacterias (*Pseudomonas* y *Azotobacter*). Normalmente, los alginatos comerciales se aíslan a partir de algas marinas, incluyendo *Macrocystis pyrifera*, *Ascophyllum nodosum* y diversos tipos de *Laminaria*. Los monómeros de alginatos están representados por las fórmulas generales mostradas a continuación:

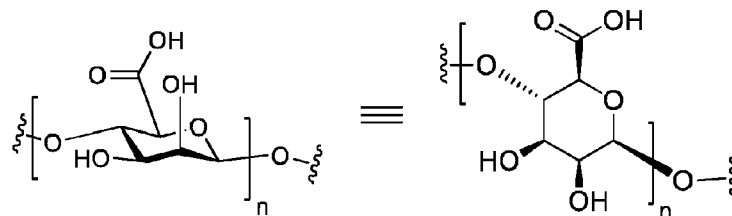


Monómero de α/β -D-manuronato (M)

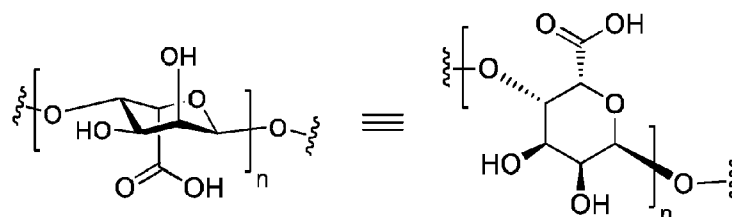


Monómero de α/β -L-guluronato (G)

En algunas realizaciones, los monómeros de alginatos están representados por



Monómero de β -D-manuronato (M)



Monómero de α -L-guluronato (G)

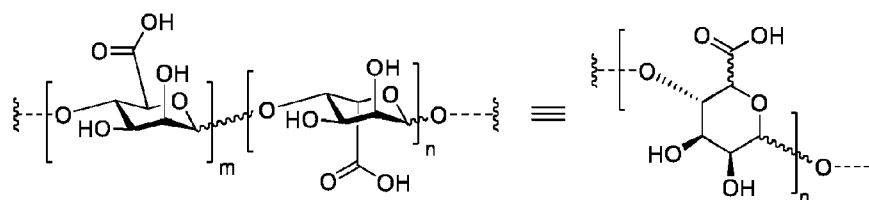
Tres tipos de estructura primaria definen la estructura principal de polisacárido de los alginatos: regiones homopoliméricas de monómeros de guluronato consecutivos (bloques G), regiones homopoliméricas de monómeros de manuronato consecutivos (bloques M) y regiones que contienen monómeros de manuronato y guluronato alternos (bloques MG). Los bloques de monómeros presentan diferentes conformaciones en disolución, que van desde una estructura extendida flexible (bloques M) hasta una estructura compacta rígida (bloques G). En el caso de los bloques G, la conformación compacta facilita la quelación de iones multivalentes, en particular los iones Ca^{2+} , de manera que los bloques G en una cadena de alginato pueden reticularse iónicamente con los bloques G en otra cadena de alginato, formando geles estables. Como resultado, la proporción, la longitud y la distribución de los bloques de monómeros influyen en las propiedades fisicoquímicas del polímero de alginato.

En el caso de alginatos producidos comercialmente obtenidos a partir de algas, el peso molecular, la estructura primaria y la razón molar general de los monómeros de ácido urónico (razón de M/G) en el polímero de alginato dependen de varios factores, incluyendo la especie que produce el alginato, el momento del año en que se recoge la especie y la ubicación y la edad del cuerpo de algas. Como resultado, están disponibles comercialmente alginatos que presentan una gama de propiedades fisicoquímicas, tales como peso molecular y viscosidad.

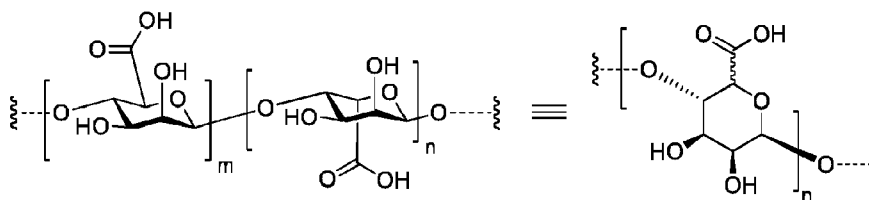
Los alginatos pueden reticularse iónicamente a temperatura ambiente y pH neutro para formar hidrogeles. La capacidad de los alginatos de formar geles estables en condiciones fisiológicamente compatibles hace que los geles de alginato sean útiles en varias aplicaciones biomédicas. Por ejemplo, los geles de alginato se han usado como matriz para la administración de fármacos para modular la farmacocinética de los agentes terapéuticos, diagnósticos y profilácticos.

I. Definiciones

"Alginato", tal como se usa en el presente documento, es un término colectivo usado para referirse a polisacáridos lineales formados a partir de β -D-manuronato, α -L-guluronato, α -D-manuronato y β -L-guluronato en cualquier razón de M/G, así como a sales y derivados de los mismos. M y G se refieren a los residuos de manuronato y guluronato en cualquiera de sus configuraciones anómericas. M_{bD} , G_{aL} , M_{aD} y G_{bL} pueden usarse para distinguir entre β -D-manuronato, α -L-guluronato, α -D-manuronato y β -L-guluronato, respectivamente. El término "alginato", tal como se usa en el presente documento, abarca cualquier polímero que tenga la estructura mostrada a continuación, así como sales del mismo.



En algunas realizaciones, el alginato está representado por la fórmula mostrada a continuación, así como sales del mismo.



El polímero de alginato modificado existe en diversos estados cargados. En algunas realizaciones, el 1 %, el 2 %, el 5 %, el 10 %, el 15 %, el 20 %, el 25 %, el 30 %, el 35 %, el 40 %, el 45 %, el 50 %, el 55 %, el 60 %, el 65 %, el 70 %, el 75 %, el 80 %, el 85 %, el 90 %, el 90 % y el 99 % de los monómeros están cargados. En algunas realizaciones, las cargas surgen a partir de cualesquiera grupos ácido carboxílico no modificados, modificaciones químicas o ambos del polímero de alginato modificado.

Las sales de los alginatos contienen cationes monovalentes, divalentes, polivalentes y combinaciones de los mismos, incluyendo, pero sin limitarse a, Li^+ , Na^+ , K^+ , Rb^+ , Cs^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Si^{2+} , Ba^{2+} , Al^{3+} , Ga^{3+} , Zn^{2+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Pb^{2+} , Cu^{2+} , Pb^{2+} , Co^{2+} y Ni^{2+} .

"Biocompatible", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un material que realiza su función deseada cuando se introduce en un organismo sin inducir una respuesta inflamatoria, inmunogenicidad o citotoxicidad

significativa a las células, los tejidos u órganos nativos. La biocompatibilidad, tal como se usa en el presente documento, puede cuantificarse usando el ensayo de biocompatibilidad *in vivo* descrito en el presente documento en el ejemplo 5.

En este ensayo, un material o producto tal como se divulga puede considerarse biocompatible si produce, en una prueba de biocompatibilidad relacionada con la reacción del sistema inmunitario, menos del 50 %, 45 %, 40 %, 35 %, 30 %, 25 %, 20 %, 15 %, 10 %, 8 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 % o 1 % de la reacción, en la misma prueba de biocompatibilidad, producida por un material o producto idéntico al material o producto de prueba excepto porque carece de la modificación superficial en el material o producto de prueba. Los ejemplos de pruebas de biocompatibilidad útiles incluyen medir y evaluar la citotoxicidad en cultivo celular, la respuesta inflamatoria después de la implantación (tal como mediante detección por fluorescencia de la actividad catépsina) y las células del sistema inmunitaria reclutadas al implante (por ejemplo, macrófagos y neutrófilos).

“Respuesta a cuerpos extraños”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a la respuesta inmunológica del tejido biológico a la presencia de cualquier material extraño en el tejido que puede incluir adsorción de proteínas, macrófagos, células gigantes de cuerpos extraños multinucleadas, fibroblastos y angiogénesis.

“Alginato químicamente modificado” o “alginato modificado” se usan indistintamente en el presente documento y se refieren a polímeros de alginato que contienen uno o más monómeros covalentemente modificados.

“Monómero covalentemente modificado”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un monómero que es un análogo o derivado de un monómero de manuronato y/o guluronato obtenido a partir de un monómero de manuronato y/o guluronato a través de un procedimiento químico.

“Poner en contacto”, tal como se usa en el presente documento en el contexto de recubrir, se refiere a cualquier modo de recubrir un sustrato o una superficie con un polímero, tal como los polímeros de alginato modificados divulgados en el presente documento. Poner en contacto puede incluir, pero no se limita a, recubrir por inmersión de manera intraoperatoria, pulverizar, humectar, sumir, sumergir, pintar, unir o adherir, someter a derivatización de superficie por etapas o dotar de otro modo a un sustrato o una superficie de un compuesto con el polímero policationico hidrófobo. El polímero puede unirse de manera covalente o no covalente al sustrato o la superficie. En algunas realizaciones, el polímero se asocia de manera no covalente con la superficie.

“Recubrimiento”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier capa, revestimiento o superficie temporal, semipermanente o permanente. Un recubrimiento puede aplicarse como gas, vapor, líquido, pasta, semisólido o sólido. Además, un recubrimiento puede aplicarse como líquido y solidificarse para dar un recubrimiento duro. Los recubrimientos pueden diseñarse por ingeniería para tener la elasticidad que admite la flexibilidad, por ejemplo, hinchamiento o contracción, del sustrato o la superficie que va a recubrirse. Los recubrimientos preferidos son los polímeros de alginato modificados divulgados en el presente documento.

“Superficie” o “superficies”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier superficie de cualquier material sólido o semisólido, incluyendo vidrio, plásticos, metales, polímeros, y similares. Esto incluye superficies construidas con más de un material, incluyendo superficies recubiertas.

“Material correspondiente” y “material similar”, tal como se usan en el presente documento, se refieren a un material que tiene, en la medida en que sea práctico o posible, la misma composición, estructura y construcción que un material de referencia. Los términos “correspondiente” y “similar” pueden usarse con el mismo significado con cualquier material o subgrupo de materiales particular descritos en el presente documento. Por ejemplo, una “modificación superficial similar” se refiere a una modificación superficial que tiene, en la medida en que sea práctico o posible, la misma composición, estructura y construcción que una modificación superficial de referencia.

“Material correspondiente de control” y “material similar de control”, tal como se usan en el presente documento, se refieren a un material que tiene, en la medida en que sea práctico o posible, la misma composición, estructura y construcción que un material de referencia excepto por uno o más parámetros especificados. Por ejemplo, un material correspondiente de control que carece de la modificación química en referencia a un material químicamente modificado se refiere a un material que tiene, en la medida en que sea práctico o posible, la misma composición, estructura y construcción que un material de referencia excepto por la modificación química. En general, un material antes de una modificación química constituye un material correspondiente de control con respecto a la forma químicamente modificada del material. Los términos “correspondiente de control” y “similar de control” pueden usarse con el mismo significado con cualquier material o subgrupo de materiales particular descritos en el presente documento. Por ejemplo, una “modificación superficial similar de control” se refiere a una modificación superficial que tiene, en la medida en que sea práctico o posible, la misma composición, estructura y construcción que una modificación superficial de referencia excepto por uno o más parámetros especificados. Los componentes que son “correspondientes de control” o “similares de control” en relación con un componente de referencia son útiles como controles en ensayos que evalúan el efecto de las variables independientes.

“Preparación”, tal como se usa en el presente documento en referencia a cápsulas, compuestos y otros objetos y

componentes en sí mismos (a diferencia de su producción o preparación), se refiere a una pluralidad de la cápsula, el compuesto u otro objeto o componente, teniendo cada una de tales cápsulas, compuestos u otros objetos o componentes un conjunto de propiedades y una estructura comunes, pero también teniendo algunas diferencias en las propiedades o la estructura. Por ejemplo, una preparación de cápsulas con cápsulas que tienen la misma composición, estructura y propiedades funcionales puede incluir, por ejemplo, cápsulas que tienen una varianza en cuanto a forma, tamaño, tamaño de poro, generalmente alrededor de una media deseada. No es necesario que tal varianza sea intencionada o esté diseñada a propósito, aunque se contempla. Más bien, tal varianza generalmente es una consecuencia de la variabilidad en la producción o preparación de las cápsulas, los compuestos y otros objetos y componentes (tal como se ejemplifica mediante la producción de cápsulas).

“Implantar”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a la inserción o al injerto de un producto o material en el cuerpo de un sujeto.

“Administrar”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a poner en contacto una sustancia, un material o un producto con el cuerpo de un sujeto. Por ejemplo, administrar una sustancia, un material o un producto incluye el contacto con la piel de un sujeto y la inyección o implantación de una sustancia, un material o un producto en el sujeto.

“Compuesto químico”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto orgánico. Los compuestos divulgados para modificar químicamente los alginatos son ejemplos de compuestos químicos.

“Alto”, “mayor”, “aumenta”, “eleva” y “elevación”, tal como se usan en el presente documento, se refieren a aumentos por encima de un nivel de referencia, por ejemplo, un nivel basal, por ejemplo, en comparación con un control. “Bajo”, “menor”, “reduce” y “reducción”, tal como se usan en el presente documento, se refieren a disminuciones por debajo de un nivel de referencia, por ejemplo, un nivel basal, por ejemplo, en comparación con un control. “Mejorado”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un cambio que es deseable, que puede ser un valor mayor o menor de alguna medida.

“Largo plazo”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un estado o una situación que se prolonga por más de días o semanas. Los efectos a largo plazo preferidos duran varios meses o años.

“Monitorizar”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier método en la técnica mediante el cual puede medirse una actividad.

“Proporcionar”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier método, dispositivo o medio de adición de un compuesto o una molécula a algo, por ejemplo, un método o dispositivo conocido en la técnica. Los ejemplos de proporcionar pueden incluir el uso de pipetas, micropipetas, jeringas, agujas, tubos, pistolas, etc. Esto puede ser manual o automatizado. Puede incluir transfección mediante cualquier medio o cualquier otro modo de proporcionar ácidos nucleicos a placas, células, tejido, sistemas libres de células y puede ser *in vitro* o *in vivo*.

“Prevenir”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a administrar o aplicar un tratamiento o una terapia antes de la aparición de los síntomas clínicos de una enfermedad o afección para prevenir la manifestación física de aberraciones asociadas con la enfermedad o afección.

“Que necesita tratamiento”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un sujeto que se beneficiaría del tratamiento. En algunas realizaciones, comprende un juicio realizado por un cuidador (por ejemplo, médico, enfermera, enfermera especialista o individuo en el caso de humanos; veterinario en el caso de animales, incluyendo mamíferos no humanos) de que un sujeto requiere o se beneficiará del tratamiento. Este juicio puede realizarse basándose en una variedad de factores que están en el ámbito de la experiencia de un cuidador, pero incluye el conocimiento de que el sujeto está enfermo, o estará enfermo, como resultado de una afección que puede tratarse mediante los compuestos de la invención.

“Sujeto”, tal como se usa en el presente documento, incluye, pero no se limita a, animales, plantas, bacterias, virus, parásitos y cualquier otro organismo o entidad. El sujeto puede ser un vertebrado, más específicamente un mamífero (por ejemplo, humano, caballo, cerdo, conejo, perro, oveja, cabra, primate no humano, vaca, gato, cobaya o roedor), un pez, un ave, un reptil o un anfibio. El sujeto puede ser un invertebrado, más específicamente un artrópodo (por ejemplo, insectos y crustáceos). El término no indica una edad o un sexo particular. Por tanto, se pretende que estén cubiertos sujetos adultos y recién nacidos, así como fetos, ya sean machos o hembras. Un paciente se refiere a un sujeto afligido con una enfermedad o un trastorno. El término “paciente” incluye sujetos humanos y veterinarios.

“Tratamiento” y “tratar”, tal como se usan en el presente documento, se refieren a la gestión médica de un sujeto con la intención de curar, mejorar, estabilizar o prevenir una enfermedad, un estado patológico o un trastorno. Este término incluye tratamiento activo, es decir, tratamiento dirigido específicamente hacia la mejora de una enfermedad, un estado patológico o un trastorno, y también incluye tratamiento causal, es decir, tratamiento dirigido hacia la eliminación de la causa de la enfermedad, el estado patológico o el trastorno asociado. Además, este término

incluye tratamiento paliativo, es decir, tratamiento diseñado para el alivio de los síntomas en lugar de la curación de la enfermedad, el estado patológico o el trastorno; tratamiento preventivo, es decir, tratamiento dirigido a minimizar o inhibir de manera parcial o completa el desarrollo de la enfermedad, el estado patológico o el trastorno asociado; y tratamiento de apoyo, es decir, tratamiento empleado para complementar a otra terapia específica dirigida hacia la mejora de la enfermedad, el estado patológico o el trastorno asociado. Se entiende que el tratamiento, aunque está destinado a curar, mejorar, estabilizar o prevenir una enfermedad, un estado patológico o un trastorno, no necesariamente tiene por qué dar como resultado la cura, mejora, estabilización o prevención. Los efectos del tratamiento pueden medirse o evaluarse tal como se describe en el presente documento y tal como se conoce en la técnica según sea adecuado para la enfermedad, el estado patológico o el trastorno implicado. Tales mediciones y evaluaciones pueden realizarse en términos cualitativos y/o cuantitativos. Por tanto, por ejemplo, las características o los rasgos de una enfermedad, un estado patológico o un trastorno y/o los síntomas de una enfermedad, un estado patológico o un trastorno pueden reducirse a cualquier efecto o en cualquier cantidad.

Una célula puede ser *in vitro*. Alternativamente, una célula puede ser *in vivo* y puede hallarse en un sujeto. Una "célula" puede ser una célula de cualquier organismo incluyendo, pero sin limitarse a, una bacteria.

"Efecto beneficioso", tal como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier efecto que es deseado. En el contexto de los alginatos químicamente modificados divulgados, los efectos beneficiosos incluyen una menor respuesta a cuerpos extraños, una biocompatibilidad mejorada y una respuesta o reacción inmunitaria reducida.

"Independientemente", tal como se usa en el presente documento en el contexto de las fórmulas químicas (y a menos que el contexto indique claramente lo contrario), significa que cada aparición del grupo al que se hace referencia se elige independientemente de las demás apariciones de ese grupo. Por ejemplo, cada aparición del grupo podría ser diferente de cada una de las demás apariciones, algunas de las demás apariciones o ninguna otra aparición del grupo. Cuando se hace referencia a múltiples grupos, "independientemente" significa que cada aparición de cada grupo dado se elige independientemente de las demás apariciones del grupo respectivo y que cada uno de los grupos se elige independientemente de los demás grupos. Por ejemplo, cada aparición de un primer grupo podría ser diferente de cada una de las demás apariciones, algunas de las demás apariciones o ninguna otra aparición de un segundo grupo (o tercer, o cuarto, etc., grupo).

"Componente", tal como se usa en el presente documento en el contexto de un producto, por ejemplo, productos médicos, tales como dispositivos médicos, es una parte de un producto que está estructuralmente integrada con ese producto. Un componente puede aplicarse a un sustrato o a la superficie de un producto, estar contenido dentro de la sustancia del producto, estar retenido en el interior del producto o cualquier otra disposición mediante la cual esa parte sea un elemento integral de la estructura del producto. Como un ejemplo, el revestimiento de silicona que rodea la parte mecánica de un marcapasos es un componente del marcapasos. Un componente puede ser la luz de un producto, donde la luz realiza cierta función esencial para la función general del producto. La luz de un orificio de expansor tisular es un componente del expansor tisular. Un componente puede referirse a un depósito o a una zona discreta dentro del producto específicamente adaptada para la administración de un fluido a una superficie del producto. Un depósito dentro de un dispositivo de administración de fármacos implantable es un componente de ese dispositivo.

La expresión "cantidad eficaz", tal como se usa en el presente documento en el contexto de un recubrimiento, se refiere generalmente a la cantidad del recubrimiento aplicada al implante con el fin de proporcionar uno o más criterios de valoración clínicamente medibles, tales como una respuesta a cuerpos extraños reducida en comparación con un implante no recubierto, un implante recubierto con un recubrimiento no modificado u otro control adecuado. La expresión "cantidad eficaz", tal como se usa en el presente documento en el contexto de una célula, una cápsula, un producto, un dispositivo, un material, una composición o un compuesto, se refiere a una cantidad no tóxica pero suficiente de la célula, la cápsula, el producto, el dispositivo, el material, la composición o el compuesto para proporcionar el resultado deseado. La cantidad exacta requerida puede variar de sujeto a sujeto, dependiendo de la especie, la edad y el estado general del sujeto; la gravedad de la enfermedad que está tratándose; la célula, la cápsula, el producto, el dispositivo, el material, la composición o el compuesto particular usado; su modo de administración; y otras variables de rutina. Una cantidad eficaz apropiada puede determinarla un experto habitual en la técnica usando únicamente experimentación de rutina.

"Polímero de alginato modificado de manera individual", tal como se usa en el presente documento, se refiere a alginatos modificados que contienen uno o más monómeros covalentemente modificados, en los que sustancialmente todos los monómeros covalentemente modificados presentan la misma modificación covalente (es decir, el polímero contiene un "tipo" o una especie de monómero covalentemente modificado). Los polímeros de alginato modificados de manera individual incluyen, por ejemplo, polímeros de alginato modificados en los que sustancialmente todos los monómeros en el polímero de alginato modificado están representados por monómeros de manuronato, monómeros de guluronato y un monómero covalentemente modificado definido por la fórmula I. No necesariamente todos los monómeros están covalentemente modificados.

"Cápsula", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una partícula que tiene un diámetro medio de aproximadamente 150 μm a aproximadamente 5 cm, formada de un hidrogel reticulado, que tiene un núcleo de

hidrogel reticulado que está rodeado por una o más cubiertas poliméricas, que tiene una o más capas de hidrogel reticulado, que tiene un recubrimiento de hidrogel reticulado, o una combinación de los mismos. La cápsula puede tener cualquier forma adecuada para, por ejemplo, la encapsulación de células. La cápsula puede contener una o más células dispersas en el hidrogel reticulado, "encapsulando" de ese modo las células. En el presente documento, a menos que el contexto indique claramente lo contrario, la referencia a "cápsulas" se refiere a e incluye microcápsulas. Las cápsulas preferidas tienen un diámetro medio de aproximadamente 150 μm a aproximadamente 8 mm.

"Microcápsula" y "microgel", tal como se usan en el presente documento, se usan indistintamente para referirse a una partícula o cápsula que tiene un diámetro medio de aproximadamente 150 μm a aproximadamente 1000 μm .

"Material biológico", tal como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier sustancia biológica, incluyendo, pero sin limitarse a, tejido, células, micromoléculas biológicas tales como nucleótidos, aminoácidos, cofactores y hormonas, macromoléculas biológicas tales como ácidos nucleicos, polipéptidos, proteínas (por ejemplo, enzimas, receptores, proteínas secretoras, proteínas estructurales y de señalización, hormonas, ligandos, etc.), polisacáridos y/o cualquier combinación de los mismos.

"Célula", tal como se usa en el presente documento, se refiere a células individuales, líneas celulares, cultivos primarios o cultivos derivados de tales células, a menos que se indique específicamente. "Cultivo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una composición que incluye células, tales como células aisladas, que pueden ser del mismo tipo o de un tipo diferente. "Línea celular", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un cultivo celular establecido de manera permanente que proliferará indefinidamente si se le da espacio y medio nuevo apropiado, haciendo de ese modo que la línea celular sea "inmortal". "Cepa celular", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un cultivo celular que tiene una pluralidad de células adaptadas al cultivo, pero con potencial de división finito. "Cultivo celular", tal como se usa en el presente documento, es una población de células hechas crecer en un medio tal como agar.

Las células pueden ser, por ejemplo, xenogénicas, autólogas o alogénicas. Las células también pueden ser células primarias. Las células también pueden ser células derivadas del cultivo y la expansión de una célula obtenida de un sujeto. Por ejemplo, las células también pueden ser células madre o derivarse de células madre. Las células también pueden ser células inmortalizadas. Las células también pueden estar genéticamente modificadas por ingeniería para expresar o producir una proteína, un ácido nucleico u otro producto.

"Célula de mamífero", tal como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier célula derivada de un sujeto mamífero.

"Autólogo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un material biológico trasplantado, tal como células, tomado del mismo individuo.

"Alogénico", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un material biológico trasplantado, tal como células, tomado de un individuo diferente de la misma especie.

"Xenogénico", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un material biológico trasplantado, tal como células, tomado de una especie diferente.

"Célula endocrina", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una célula del sistema endocrino. "Célula endocrina secretora", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una célula endocrina que secreta una o más hormonas.

"Célula de los islotes", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una célula endocrina derivada de un páncreas de mamífero. Las células de los islotes incluyen células alfa que secretan glucagón, células beta que secretan insulina y amilina, células delta que secretan somatostatina, células PP que secretan polipéptido pancreático o células épsilon que secretan grelina. El término incluye poblaciones homogéneas y heterogéneas de estas células. En realizaciones preferidas, una población de células de los islotes contiene al menos células beta. En una realización, una célula de los islotes es una célula de los islotes humana.

"Célula productora de hormonas", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una célula que produce una o más hormonas. Las células productoras de hormonas preferidas producen hormona en respuesta a un estímulo fisiológico, tal como el estímulo fisiológico que provoca la secreción de la hormona a partir de una célula endocrina que secreta de manera natural la hormona. Las células endocrinas secretoras, las células productoras de hormonas derivadas de células madre y las células genéticamente modificadas por ingeniería para producir hormonas son ejemplos de células productoras de hormonas.

"Célula productora de insulina", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una célula que produce insulina. Las células productoras de insulina preferidas producen insulina en respuesta a los niveles de glucosa. Las células beta de los islotes, las células productoras de insulina derivadas de células madre y las células

genéticamente modificadas por ingeniería para producir insulina son ejemplos de células productoras de insulina.

“Trasplante”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a la transferencia de una célula, un tejido u órgano a un sujeto desde otra fuente. El término no se limita a un modo particular de transferencia. Las células encapsuladas pueden trasplantarse mediante cualquier método adecuado, tal como mediante inyección o implantación quirúrgica.

“Células primarias”, “líneas celulares primarias” y “cultivos primarios”, tal como se usan en el presente documento, se usan indistintamente para referirse a células y cultivos celulares que se han derivado de un sujeto y se ha permitido su crecimiento *in vitro* durante un número limitado de pases, es decir, divisiones, del cultivo.

“Célula madre mesenquimatosa” o “MSC”, tal como se usa en el presente documento, se refieren a células madre multipotentes presentes en o derivadas de tejido mesenquimatoso que pueden diferenciarse en una variedad de tipos de células, incluyendo: osteoblastos, condrocitos y adipocitos.

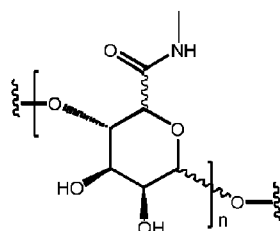
“Derivadas de”, tal como se usa en el presente documento, con respecto a células, se refiere a células obtenidas a partir de tejido, líneas celulares o células, que luego opcionalmente se cultivan, someten a pases, diferencian, inducen, etc., para producir las células derivadas. Por ejemplo, las células madre pluripotentes inducidas se derivan de células somáticas.

“Pluripotencia”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a la capacidad de las células de diferenciarse en múltiples tipos de células en un organismo. Por “células madre pluripotentes” se entiende células que pueden autorrenovarse y diferenciarse para producir todos los tipos de células en un organismo. Por “multipotencia” se entiende la capacidad de las células de diferenciarse en algunos tipos de células en un organismo pero no en todos, normalmente en células de un tejido o linaje celular particular.

“Células multipotentes” y “células madre adultas”, tal como se usan en el presente documento, se refieren a cualquier tipo de célula madre que no se deriva de un embrión o feto y generalmente tiene una capacidad limitada para generar nuevos tipos de células (denominada “multipotencia”) y que está comprometida a un linaje particular.

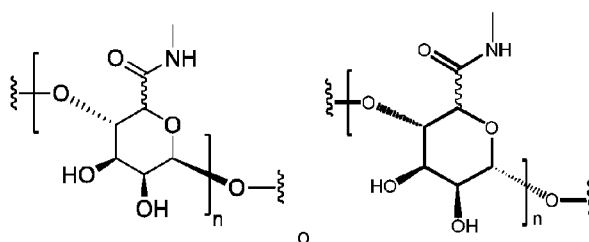
“Célula madre pluripotente inducida”, tal como se usa en el presente documento, abarca células madre pluripotentes que, al igual que las células madre embrionarias (ES), pueden cultivarse durante un largo periodo de tiempo mientras se mantiene la capacidad de diferenciarse en todos los tipos de células en un organismo, pero que, a diferencia de las células ES (que se derivan de la masa celular interna de los blastocistos), se derivan de células somáticas.

Para mayor claridad de la discusión en el presente documento, los alginatos modificados de manera individual se definen usando fórmulas que ilustran la estructura de los monómeros covalentemente modificados incorporados en la estructura principal y omitiendo los monómeros de manuronato y guluronato. Por ejemplo, un polímero de alginato modificado de manera individual compuesto por monómeros de manuronato, monómeros de guluronato y un monómero covalentemente modificado definido por la fórmula I, en la que X es NR_4 , R_1 es metilo y R_4 , Y_1 e Y_2 son hidrógeno, se ilustra en el presente documento por la estructura a continuación.



Fórmula I

En algunas realizaciones, el monómero covalentemente modificado se deriva de la fórmula Ia o la fórmula Ib, mostradas a continuación.

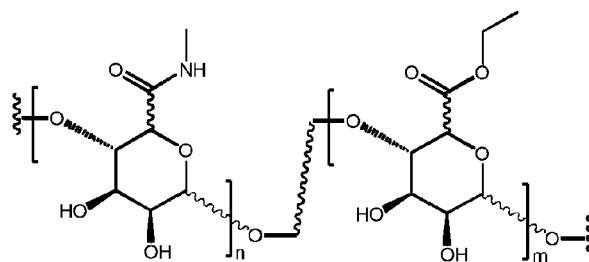


Fórmula Ia

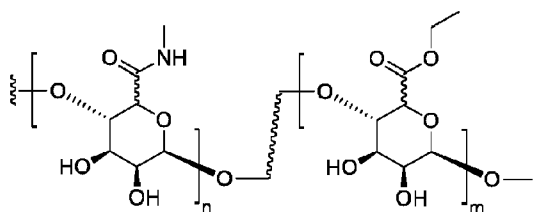
Fórmula Ib

“Polímero de alginato modificado de manera múltiple”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a alginatos modificados que contienen monómeros covalentemente modificados, en los que sustancialmente todos los monómeros covalentemente modificados no presentan la misma modificación covalente (es decir, el polímero contiene dos o más “tipos” o especies diferentes de monómeros covalentemente modificados). Los polímeros de alginato modificados de manera múltiple incluyen, por ejemplo, polímeros de alginato modificados en los que sustancialmente todos los monómeros en el polímero de alginato modificado están representados por monómeros de manuronato, monómeros de guluronato y dos o más tipos diferentes de monómeros covalentemente modificados definidos por la fórmula I. Tal como se usa en este contexto, un “tipo” o una “especie” de monómero covalentemente modificado se refiere a un monómero covalente definido por la fórmula I, en la que todas las posiciones variables posibles están definidas químicamente. No todos los monómeros están covalentemente modificados.

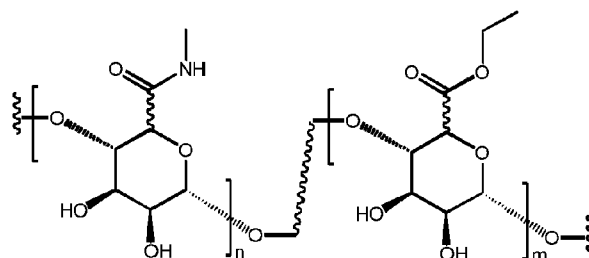
Para mayor claridad de la discusión en el presente documento, los alginatos modificados se definen usando fórmulas que ilustran los monómeros covalentemente modificados incorporados en la estructura principal y omitiendo los monómeros de manuronato y guluronato. Por ejemplo, un polímero de alginato modificado de manera múltiple compuesto por monómeros de manuronato, monómeros de guluronato y dos tipos diferentes de monómeros covalentemente modificados, en el que el primer tipo de monómero covalentemente modificado está definido por la fórmula I, la fórmula Ia, la fórmula Ib o una combinación de la fórmula Ia y la fórmula Ib, tal como se describió anteriormente, en las que X es NR_4 , R_1 es metilo y R_4 , Y_1 e Y_2 son hidrógeno y el segundo tipo de monómero covalentemente modificado está definido por la fórmula I, la fórmula Ia o la fórmula Ib, en las que X es oxígeno, R_1 es etilo e Y_1 e Y_2 son hidrógeno, se ilustra por las estructuras a continuación.



Derivado de la fórmula I



Derivado de la fórmula Ia

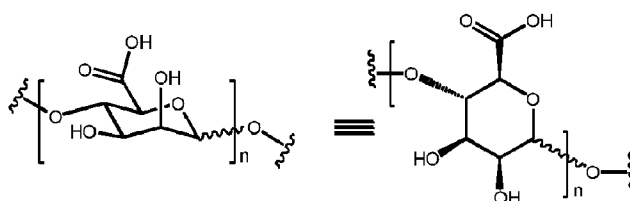


Derivado de la fórmula Ib

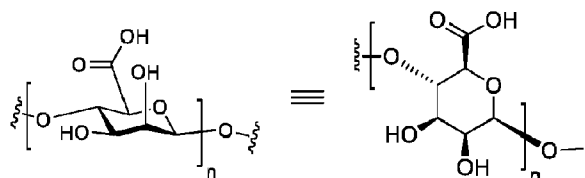
“Análogo” y “derivado”, en el contexto de compuestos químicos, se usan indistintamente en el presente documento y se refieren a un compuesto que tiene una estructura similar a la de un compuesto original, pero que varía con respecto al compuesto original por una diferencia en uno o más componentes determinados. Los análogos o derivados difieren del compuesto original en uno o más átomos, grupos funcionales o subestructuras, que se reemplazan por otros átomos, grupos o subestructuras. Puede imaginarse que un análogo o derivado se forma, al menos teóricamente, a partir del compuesto original a través de algún procedimiento químico o físico. Los términos

análogo y derivado abarcan compuestos que conservan la misma estructura básica de anillos que el compuesto original, pero presentan uno o más sustituyentes diferentes en el/los anillo(s). Por ejemplo, análogo o derivado de manuronato o guluronato se refiere a compuestos que conservan el núcleo del monómero, por ejemplo, el anillo de piranosa, pero difieren en uno o más sustituyentes en el anillo. En algunas realizaciones, un análogo o derivado conserva al menos el 20, el 30, el 40, el 50, el 60, el 70, el 80, el 90 o el 100 % de una actividad seleccionada de un compuesto de referencia, por ejemplo, un compuesto original.

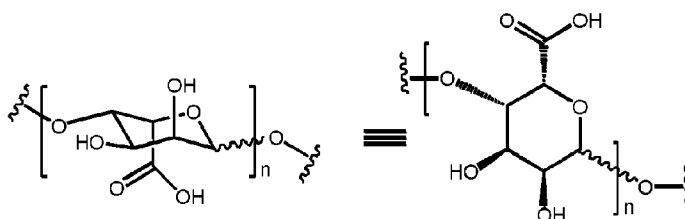
"Manuronato" y "monómero de manuronato", tal como se usan en el presente documento, se refieren a monómeros de ácido manurónico, así como a sales de los mismos.



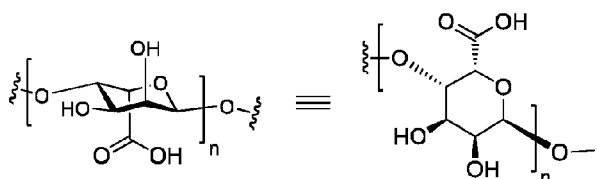
En algunas realizaciones, el manuronato es la estructura mostrada a continuación.



"Guluronato" y "monómero de guluronato", tal como se usan en el presente documento, se refieren a monómeros de ácido gulurónico, así como a sales de los mismos.



En algunas realizaciones, el guluronato es la estructura mostrada a continuación.



"Sustancialmente", tal como se usa en el presente documento, especifica una cantidad del 95 % o más, el 96 % o más, el 97 % o más, el 98 % o más o el 99 % o más.

"Temperatura de transición vítrea" (T_g), tal como se usa en el presente documento, se refiere a la temperatura a la que se observa una transición reversible en materiales amorfos desde un estado duro y relativamente frágil hasta un estado fundido o similar a un caucho. Los valores de T_g para los polímeros de alginato pueden determinarse experimentalmente usando calorimetría diferencial de barrido (DSC, con calentamiento y enfriamiento a una velocidad de 10 K/min). En todos los casos en el presente documento, los valores de T_g se miden usando muestras de polímero en polvo.

"Química clic", tal como se usa en el presente documento, se refiere a reacciones químicas usadas para acoplar dos compuestos juntos que son de alto rendimiento, de amplio alcance, sólo crean subproductos que pueden retirarse sin cromatografía, son estereoespecíficas, sencillas de realizar y pueden llevarse a cabo en disolventes fácilmente eliminables o benignos. Los ejemplos de reacciones que cumplen estos criterios incluyen la apertura nucleófila del anillo de epóxidos y aziridinas, reacciones carbonílicas de tipo no aldólicas, incluyendo la formación de hidrazonas y heterociclos, adiciones a múltiples enlaces carbono-carbono, incluyendo adiciones de Michael, y reacciones de cicloadición, tales como una reacción de cicloadición 1,3-dipolar (es decir, una reacción de cicloadición de Huisgen).

Véase, por ejemplo, Moses y Moorhouse, *Chem Soc. Rev.* 36:1249-1262 (2007); Kolb y Sharpless, *Drug Discovery Today*. 8(24): 1128-1137 (2003); y Kolb *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* 40:2004-2021 (2001).

“Cation polivalente”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a cationes que tienen una carga positiva mayor de 1. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, Ca^{2+} , Ba^{2+} y Sr^{2+} .

“Sustituido”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a todos los sustituyentes permisibles de los compuestos o grupos funcionales descritos en el presente documento. En el sentido más amplio, los sustituyentes permisibles incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos de compuestos orgánicos. Los sustituyentes ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, halógenos, grupos hidroxilo o cualquier otra agrupación orgánica que contiene cualquier número de átomos de carbono, preferiblemente 1-14 átomos de carbono, y opcionalmente incluyen uno o más heteroátomos tales como oxígeno, azufre o nitrógeno que se agrupan en formatos estructurales lineales, ramificados o cíclicos. Los sustituyentes representativos incluyen los grupos alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, halo, hidroxilo, alcoxilo, alcoxilo sustituido, fenoxilo, fenoxilo sustituido, aroxilo, aroxilo sustituido, alquiltio, alquiltio sustituido, feniltio, feniltio sustituido, ariltio, ariltio sustituido, ciano, isociano, isociano sustituido, carbonilo, carbonilo sustituido, carboxilo, carboxilo sustituido, amino, amino sustituido, amido, amido sustituido, sulfonilo, sulfonilo sustituido, ácido sulfónico, fosforilo, fosforilo sustituido, fosfonilo, fosfonilo sustituido, poliarilo, poliarilo sustituido, cíclico $\text{C}_3\text{-C}_{20}$, cíclico $\text{C}_3\text{-C}_{20}$ sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, aminoácido, poli(ácido láctico-co-glicólico), péptido y polipéptido. Tales grupos alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, halo, hidroxilo, alcoxilo, alcoxilo sustituido, fenoxilo, fenoxilo sustituido, aroxilo, aroxilo sustituido, alquiltio, alquiltio sustituido, feniltio, feniltio sustituido, ariltio, ariltio sustituido, ciano, isociano, isociano sustituido, carbonilo, carbonilo sustituido, carboxilo, carboxilo sustituido, amino, amino sustituido, amido, amido sustituido, sulfonilo, sulfonilo sustituido, ácido sulfónico, fosforilo, fosforilo sustituido, fosfonilo, fosfonilo sustituido, poliarilo, poliarilo sustituido, cíclico $\text{C}_3\text{-C}_{20}$, cíclico $\text{C}_3\text{-C}_{20}$ sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, aminoácido, poli(ácido láctico-co-glicólico), poli(ácido láctico-co-glicólico), péptido y polipéptido pueden estar adicionalmente sustituidos.

Los heteroátomos tales como nitrógeno pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquier sustituyente permisible de los compuestos orgánicos descritos en el presente documento que satisfagan las valencias de los heteroátomos. Se entiende que “sustitución” o “sustituido” incluye la condición implícita de que tal sustitución es según la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente, y que la sustitución da como resultado un compuesto estable, es decir, un compuesto que no experimenta espontáneamente una transformación tal como mediante transposición, ciclización, eliminación, etc.

Excepto cuando se proporcione específica y expresamente lo contrario, el término “sustituido” se refiere a una estructura, por ejemplo, un compuesto químico o un resto en un compuesto químico más grande, independientemente de cómo se formó la estructura. La estructura no se limita a una estructura preparada mediante un método específico.

“Arilo”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a sistemas de anillos aromáticos, aromáticos condensados, heterocíclicos condensados o biaromáticos $\text{C}_5\text{-C}_{26}$. Ampliamente definido, “arilo”, tal como se usa en el presente documento, incluye grupos aromáticos de un único anillo de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 14, 18 y 24 miembros que pueden incluir desde cero hasta cuatro heteroátomos, por ejemplo, benceno, naftaleno, antraceno, fenantreno, criseno, pireno, coranuleno, coroneno, etc.

“Arilo” abarca además sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos adyacentes (es decir, “anillos condensados”) en los que al menos uno de los anillos es aromático, por ejemplo, el/los otro(s) anillo(s) cíclico(s) puede(n) ser cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilos y/o heterociclos.

El término “arilo sustituido” se refiere a un grupo arilo en el que uno o más átomos de hidrógeno en uno o más anillos aromáticos están sustituidos con uno o más sustituyentes incluyendo, pero sin limitarse a, halógeno, azida, alquilo, aralquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxilo, carbonilo (tal como una cetona, un aldehído, un carboxilo, un alcocarbonilo, un formilo o un acilo), sililo, éter, éster, tiocarbonilo (tal como un tioéster, un tioacetato o un tioformiato), alcoxilo, fosforilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (o amino cuaternizado), amido, amidina, imina, ciano, nitro, azido, sulfhidrido, imino, alquiltio, sulfato, sulfonato, sulfamoilo, sulfóxido, sulfonamido, sulfonilo, heterociclilo, alquilarilo, haloalquilo (tal como CF_3 , $-\text{CH}_2\text{-CF}_3$, $-\text{CCl}_3$), $-\text{CN}$, arilo, heteroarilo, y combinaciones de los mismos.

“Heterociclo”, “heterocíclico” y “heterociclilo” se usan indistintamente y se refieren a un radical cíclico unido a través de un átomo de carbono o nitrógeno de anillo de un anillo monocíclico o bicíclico que contiene 3-10 átomos de anillo, y preferiblemente 5-6 átomos de anillo, que consiste en carbono y de uno a cuatro heteroátomos, cada uno seleccionado del grupo que consiste en oxígeno no peroxidico, azufre y N(Y) en el que Y está ausente o es H, O, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, fenilo o bencilo, y que opcionalmente contiene 1-3 dobles enlaces y está opcionalmente sustituido con

uno o más sustituyentes. El heterociclilo se distingue de heteroarilo por definición. Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero no se limitan a, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahidrofurano, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, piranilo, 2H-pirrolilo, 4H-quinolizínilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranoilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo. Los grupos heterocíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes tal como se definieron anteriormente para alquilo y arilo.

El término "heteroarilo" se refiere a sistemas de anillos aromáticos, aromáticos condensados, biaromáticos C₅-C₂₆, o a combinaciones de los mismos, en los que uno o más átomos de carbono en una o más estructuras de anillos aromáticos se han sustituido con un heteroátomo. Los heteroátomos adecuados incluyen, pero no se limitan a, oxígeno, azufre y nitrógeno. Ampliamente definido, "heteroarilo", tal como se usa en el presente documento, incluye grupos aromáticos de un único anillo de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 14, 18 y 24 miembros que pueden incluir desde uno hasta cuatro heteroátomos, por ejemplo, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, pirazina, piridazina y pirimidina, y similares. El grupo heteroarilo también puede denominarse "arilheterociclos" o "heteroaromáticos". "Heteroarilo" abarca además sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos adyacentes (es decir, "anillos condensados") en los que al menos uno de los anillos es heteroaromático, por ejemplo, el/los otro(s) anillo(s) cíclico(s) puede(n) ser cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, arilo, heterociclos, o combinaciones de los mismos. Los ejemplos de anillos de heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, bencimidazolilo, benzofuranoilo, benzotiofuranoilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolínilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazolinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolínilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, furanoilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolínilo, indolizínilo, indolilo, 3H-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranoilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, metilenodioxifenilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolínilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolínilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo y xantenilo. Uno o más de los anillos puede estar sustituido tal como se define a continuación para "heteroarilo sustituido".

El término "heteroarilo sustituido" se refiere a un grupo heteroarilo en el que uno o más átomos de hidrógeno en uno o más anillos heteroaromáticos están sustituidos con uno o más sustituyentes incluyendo, pero sin limitarse a, halógeno, azida, alquilo, aralquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxilo, carbonilo (tal como una cetona, un aldehído, un carboxilo, un alcóxicarbonilo, un formilo o un acilo), sililo, éter, éster, tiocarbonilo (tal como un tioéster, un tioacetato o un tioformiato), alcóxido, fosforilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (o amino cuaternizado), amido, amidina, imina, ciano, nitro, azido, sulfhidrilo, imino, alquiltio, sulfato, sulfonato, sulfamoilo, sulfóxido, sulfonamido, sulfonilo, heterociclilo, alquilarilo, haloalquilo (tal como CF₃, -CH₂-CF₃, -CCl₃), -CN, arilo, heteroarilo, y combinaciones de los mismos.

"Alquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere al radical de grupos alifáticos saturados, incluyendo grupos alquilo, alqueno o alquino de cadena lineal, grupos alquilo, cicloalquilo (alíciclicos), cicloalquilo sustituido con alquilo y alquilo sustituido con cicloalquilo de cadena ramificada. En realizaciones preferidas, un alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada tiene 30 o menos átomos de carbono en su estructura principal (por ejemplo, C₁-C₃₀ para cadenas lineales, C₃-C₃₀ para cadenas ramificadas), preferiblemente 20 o menos, más preferiblemente 15 o menos, lo más preferiblemente 10 o menos. Del mismo modo, los cicloalquilo preferidos tienen 3-10 átomos de carbono en su estructura de anillos, y más preferiblemente tienen 5, 6 ó 7 carbonos en la estructura de anillos. Se pretende que el término "alquilo" (o "alquilo inferior"), tal como se usa a lo largo de toda la memoria descriptiva, los ejemplos y las reivindicaciones, incluya tanto "alquilo no sustituido" como "alquilo sustituido", refiriéndose este último a restos alquilo que tienen uno o más sustituyentes que reemplazan a un hidrógeno en uno o más carbonos de la estructura principal de hidrocarburo. Tales sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, halógeno, hidroxilo, carbonilo (tal como un carboxilo, un alcóxicarbonilo, un formilo o un acilo), tiocarbonilo (tal como un tioéster, un tioacetato o un tioformiato), alcóxido, fosforilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino, amido, amidina, imina, ciano, nitro, azido, sulfhidrilo, alquiltio, sulfato, sulfonato, sulfamoilo, sulfóxido, sulfonamido, sulfonilo, heterociclilo, aralquilo o un resto aromático o heteroaromático.

A menos que el número de carbonos se especifique de otro modo, "alquilo inferior", tal como se usa en el presente documento, significa un grupo alquilo, tal como se definió anteriormente, pero que tiene desde uno hasta diez carbonos, más preferiblemente desde uno hasta seis átomos de carbono en su estructura principal. Del mismo modo, "alqueno inferior" y "alquino inferior" tienen longitudes de cadena similares. A lo largo de toda la solicitud, los grupos alquilo preferidos son los alquilo inferiores. En realizaciones preferidas, un sustituyente designado en el presente documento como alquilo es un alquilo inferior.

"Alquilo" incluye una o más sustituciones en uno o más átomos de carbono del radical hidrocarburo así como heteroalquilo. Los sustituyentes adecuados incluyen, pero no se limitan a, halógenos tales como flúor, cloro, bromo o yodo; hidroxilo; -NRR', en el que R y R' son independientemente hidrógeno, alquilo o arilo, y en el que el átomo de

nitrógeno está opcionalmente cuaternizado; -SR, en el que R es hidrógeno, alquilo o arilo; -CN; -NO₂; -COOH; carboxilato; -COR, -COOR o -CON(R)₂, en los que R es hidrógeno, alquilo o arilo; azida, aralquilo, alcoxilo, imino, fosfonato, fosfinato, sililo, éter, sulfonilo, sulfonamido, heterociclilo, restos aromáticos o heteroaromáticos, haloalquilo (tal como -CF₃, -CH₂-CF₃, -CCl₃); -CN; -NCOCOCH₂CH₂; -NCOCOCHCH; -NCS; y combinaciones de los mismos.

Los expertos en la técnica entenderán que los restos sustituidos en la cadena de hidrocarburo pueden estar sustituidos a su vez, si es apropiado. Por ejemplo, los sustituyentes de un alquilo sustituido pueden incluir los grupos halógeno, hidroxilo, nitro, tioles, amino, azido, imino, amido, fosforilo (incluyendo fosfonato y fosfinato), sulfonilo (incluyendo sulfato, sulfonamido, sulfamoilo, sulfóxido y sulfonato) y sililo, así como éteres, alquiltios, carbonilos (incluyendo cetonas, aldehídos, carboxilatos y ésteres), haloalquilos, -CN, y similares. Los cicloalquilos pueden estar sustituidos de la misma manera.

Los términos "alquenilo" y "alquinilo" se refieren a grupos alifáticos insaturados análogos en cuanto a longitud y posible sustitución a los alquilos descritos anteriormente, pero que contienen al menos un doble o triple enlace, respectivamente.

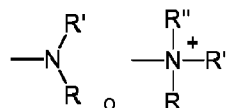
El término "alquenilo sustituido" se refiere a restos alquenilo que tienen uno o más sustituyentes que reemplazan a uno o más átomos de hidrógeno en uno o más carbonos de la estructura principal de hidrocarburo. Tales sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, halógeno, azida, alquilo, aralquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, hidroxilo, carbonilo (tal como un carboxilo, un alcocicarbonilo, un formilo o un acilo), sililo, éter, éster, tiocarbonilo (tal como un tioéster, un tioacetato o un tioformiato), alcoxilo, fosforilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (o amino cuaternizado), amido, amidina, imina, ciano, nitro, azido, sulfhidrilo, alquiltio, sulfato, sulfonato, sulfamoilo, sulfóxido, sulfonamido, sulfonilo, heterociclilo, alquilarilo, haloalquilo, -CN, arilo, heteroarilo, y combinaciones de los mismos.

El término "alquinilo sustituido" se refiere a restos alquinilo que tienen uno o más sustituyentes que reemplazan a uno o más átomos de hidrógeno en uno o más carbonos de la estructura principal de hidrocarburo. Tales sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, halógeno, azida, alquilo, aralquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, hidroxilo, carbonilo (tal como un carboxilo, un alcocicarbonilo, un formilo o un acilo), sililo, éter, éster, tiocarbonilo (tal como un tioéster, un tioacetato o un tioformiato), alcoxilo, fosforilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (o amino cuaternizado), amido, amidina, imina, ciano, nitro, azido, sulfhidrilo, alquiltio, sulfato, sulfonato, sulfamoilo, sulfóxido, sulfonamido, sulfonilo, heterociclilo, alquilarilo, haloalquilo, -CN, arilo, heteroarilo, y combinaciones de los mismos.

El término "fenilo" se reconoce en la técnica y se refiere al resto aromático -C₆H₅, es decir, un anillo de benceno sin un átomo de hidrógeno.

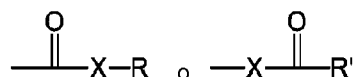
El término "fenilo sustituido" se refiere a un grupo fenilo, tal como se definió anteriormente, que tiene uno o más sustituyentes que reemplazan a uno o más átomos de hidrógeno en uno o más carbonos del anillo de fenilo. Tales sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, halógeno, azida, alquilo, aralquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, hidroxilo, carbonilo (tal como un carboxilo, un alcocicarbonilo, un formilo o un acilo), sililo, éter, éster, tiocarbonilo (tal como un tioéster, un tioacetato o un tioformiato), alcoxilo, fosforilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (o amino cuaternizado), amido, amidina, imina, ciano, nitro, azido, sulfhidrilo, alquiltio, sulfato, sulfonato, sulfamoilo, sulfóxido, sulfonamido, sulfonilo, heterociclilo, alquilarilo, haloalquilo, -CN, arilo, heteroarilo, y combinaciones de los mismos.

"Amino" y "amina", tal como se usan en el presente documento, se reconocen en la técnica y se refieren a aminas tanto sustituidas como no sustituidas, por ejemplo, un resto que puede estar representado por la fórmula general:



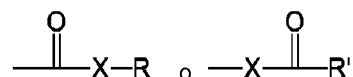
en la que, R, R' y R'' representan cada uno independientemente un hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, carbonilo sustituido o no sustituido, -(CH₂)_m-R''', o R y R' tomados juntos con el átomo de N al que están unidos completan un heterociclo que tiene desde 3 hasta 14 átomos en la estructura de anillos; R''' representa un grupo hidroxilo, un grupo carbonilo sustituido o no sustituido, un arilo, un anillo de cicloalquilo, un anillo de cicloalquenilo, un heterociclo o un policiclo; y m es cero o un número entero que oscila desde 1 hasta 8. En realizaciones preferidas, sólo uno de R y R' puede ser un carbonilo, por ejemplo, R y R' junto con el nitrógeno no forman una imida. En realizaciones preferidas, R y R' (y opcionalmente R''') representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un alquilo sustituido o no sustituido, un alquenilo sustituido o no sustituido o -(CH₂)_m-R'''. Por tanto, el término "alquilamina", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo amina, tal como se definió anteriormente, que tiene un alquilo sustituido o no sustituido unido al mismo (es decir, al menos uno de R, R' o R'' es un grupo alquilo).

"Carbonilo", tal como se usa en el presente documento, se reconoce en la técnica e incluye tales restos que pueden estar representados por la fórmula general:



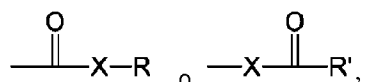
en la que X es un enlace o representa un oxígeno o un azufre y R representa un hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido, $-(\text{CH}_2)_m\text{—R''}$, o una sal farmacéutica aceptable, R' representa un hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido, o $-(\text{CH}_2)_m\text{—R''}$; R'' representa un grupo hidroxilo, un grupo carbonilo sustituido o no sustituido, un arilo, un anillo de cicloalquilo, un anillo de cicloalquenilo, un heterociclo o un policiclo; y m es cero o un número entero que oscila desde 1 hasta 8. Cuando X es oxígeno y R es hidrógeno, la fórmula representa un "ácido carboxílico". Cuando X es oxígeno y R' es hidrógeno, la fórmula representa un "formiato". Cuando X es oxígeno y R o R' no es hidrógeno, la fórmula representa un "éster". En general, cuando el átomo de oxígeno de la fórmula anterior se reemplaza por un átomo de azufre, la fórmula representa un grupo "tiocarbonilo". Cuando X es azufre y R o R' no es hidrógeno, la fórmula representa un "tioéster". Cuando X es azufre y R es hidrógeno, la fórmula representa un "ácido tiocarboxílico". Cuando X es azufre y R' es hidrógeno, la fórmula representa un "tioformiato". Cuando X es un enlace y R no es hidrógeno, la fórmula anterior representa una "cetona". Cuando X es un enlace y R es hidrógeno, la fórmula anterior representa un "aldehído".

El término "carbonilo sustituido" se refiere a un carbonilo, tal como se definió anteriormente, en el que uno o más átomos de hidrógeno en R, R' o un grupo al que está unido el resto



están independientemente sustituidos. Tales sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, halógeno, azida, alquilo, aralquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, hidroxilo, carbonilo (tal como un carboxilo, un alcoxicarbonilo, un formilo o un acilo), sililo, éter, éster, tiocarbonilo (tal como un tioéster, un tioacetato o un tioformiato), alcoxilo, fosforilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (o amino cuaternizado), amido, amidina, imina, ciano, nitro, azido, sulfhidrilo, alquiltio, sulfato, sulfonato, sulfamoilo, sulfóxido, sulfonamido, sulfonilo, heterociclilo, alquilarilo, haloalquilo, $-\text{CN}$, arilo, heteroarilo, y combinaciones de los mismos.

El término "carboxilo" es tal como se definió anteriormente para la fórmula



y se define más específicamente por la fórmula $-\text{R}^{\text{IV}}\text{COOH}$, en la que R^{IV} es un alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, alquilarilo, arilalquilo, arilo o heteroarilo. En realizaciones preferidas, un alquilo, alquenilo y alquinilo de cadena lineal o de cadena ramificada tienen 30 o menos átomos de carbono en su estructura principal (por ejemplo, $\text{C}_1\text{—C}_{30}$ para alquilo de cadena lineal, $\text{C}_3\text{—C}_{30}$ para alquilo de cadena ramificada, $\text{C}_2\text{—C}_{30}$ para alquenilo y alquinilo de cadena lineal, $\text{C}_3\text{—C}_{30}$ para alquenilo y alquinilo de cadena ramificada), preferiblemente 20 o menos, más preferiblemente 15 o menos, lo más preferiblemente 10 o menos. Del mismo modo, los cicloalquilos, heterociclilos, arilos y heteroarilos preferidos tienen 3-10 átomos de carbono en su estructura de anillos, y más preferiblemente tienen 5, 6 ó 7 carbonos en la estructura de anillos.

El término "carboxilo sustituido" se refiere a un carboxilo, tal como se definió anteriormente, en el que uno o más átomos de hidrógeno en R^{IV} están sustituidos. Tales sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, halógeno, azida, alquilo, aralquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, hidroxilo, carbonilo (tal como un carboxilo, un alcoxicarbonilo, un formilo o un acilo), sililo, éter, éster, tiocarbonilo (tal como un tioéster, un tioacetato o un tioformiato), alcoxilo, fosforilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (o amino cuaternizado), amido, amidina, imina, ciano, nitro, azido, sulfhidrilo, alquiltio, sulfato, sulfonato, sulfamoilo, sulfóxido, sulfonamido, sulfonilo, heterociclilo, alquilarilo, haloalquilo, $-\text{CN}$, arilo, heteroarilo, y combinaciones de los mismos.

"Heteroalquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a radicales que contienen carbono cíclicos o de cadena lineal o ramificada, o a combinaciones de los mismos, que contienen al menos un heteroátomo. Los heteroátomos adecuados incluyen, pero no se limitan a, O, N, Si, P y S, en los que los átomos de nitrógeno, fósforo y azufre están opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno está opcionalmente cuaternizado.

Los ejemplos de radicales hidrocarburo saturados incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-

butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, ciclohexilo, (ciclohexil)metilo, ciclopropilmetilo y homólogos e isómeros de, por ejemplo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo. Los ejemplos de grupos alquilo insaturados incluyen, pero no se limitan a, vinilo, 2-propenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo), etinilo, 1- y 3-propinilo y 3-butinilo.

Los términos "alcoxilo" o "alcoxi", "aroxilo" o "ariloxilo" generalmente describen compuestos representados por la fórmula $-OR^v$, en la que R^v incluye, pero no se limita a, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, cicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroalquilo, alquilarilo, alquilheteroarilo sustituido o no sustituido.

Los términos "alcoxilo" o "alcoxi", tal como se usan en el presente documento, se refieren a un grupo alquilo, tal como se definió anteriormente, que tiene un radical oxígeno unido al mismo. Los grupos alcoxilo representativos incluyen metoxilo, etoxilo, propiloxilo, terc-butoxilo, y similares. Un "éter" son dos hidrocarburos covalentemente unidos mediante un oxígeno. Por consiguiente, el sustituyente de un alquilo que convierte ese alquilo en un éter es o se asemeja a un alcoxilo, tal como puede estar representado por uno de $-O$ -alquilo, $-O$ -alquenilo y $-O$ -alquinilo. El término alcoxilo también incluye cicloalquilo, heterociclilo, cicloalquenilo, heterocicloalquenilo y arilalquilo que tiene un radical oxígeno unido a al menos uno de los átomos de carbono, según permita la valencia.

El término "alcoxilo sustituido" se refiere a un grupo alcoxilo que tiene uno o más sustituyentes que reemplazan a uno o más átomos de hidrógeno en uno o más carbonos de la estructura principal de alcoxilo. Tales sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, halógeno, azida, alquilo, aralquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, hidroxilo, carbonilo (tal como un carboxilo, un alcoxycarbonilo, un formilo o un acilo), sililo, éter, éster, tiocarbonilo (tal como un tioéster, un tioacetato o un tioformiato), alcoxilo, fosforilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (o amino cuaternizado), amido, amidina, imina, ciano, nitro, azido, sulfhidrilo, alquiltio, sulfato, sulfonato, sulfamoilo, sulfóxido, sulfonamido, sulfonilo, heterociclilo, alquilarilo, haloalquilo, $-CN$, arilo, heteroarilo, y combinaciones de los mismos.

El término "fenoxilo" se reconoce en la técnica y se refiere a un compuesto de la fórmula $-OR^v$, en la que R^v es (es decir, $-O-C_6H_5$). Un experto en la técnica reconoce que un fenoxilo es una especie del género aroxilo.

El término "fenoxilo sustituido" se refiere a un grupo fenoxilo, tal como se definió anteriormente, que tiene uno o más sustituyentes que reemplazan a uno o más átomos de hidrógeno en uno o más carbonos del anillo de fenilo. Tales sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, halógeno, azida, alquilo, aralquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, hidroxilo, carbonilo (tal como un carboxilo, un alcoxycarbonilo, un formilo o un acilo), sililo, éter, éster, tiocarbonilo (tal como un tioéster, un tioacetato o un tioformiato), alcoxilo, fosforilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (o amino cuaternizado), amido, amidina, imina, ciano, nitro, azido, sulfhidrilo, alquiltio, sulfato, sulfonato, sulfamoilo, sulfóxido, sulfonamido, sulfonilo, heterociclilo, alquilarilo, haloalquilo, $-CN$, arilo, heteroarilo, y combinaciones de los mismos.

Los términos "aroxilo" y "ariloxilo", tal como se usan indistintamente en el presente documento, están representados por $-O$ -arilo u $-O$ -heteroarilo, en los que arilo y heteroarilo son tal como se definen en el presente documento.

Los términos "aroxilo sustituido" y "ariloxilo sustituido", tal como se usan indistintamente en el presente documento, representan $-O$ -arilo u $-O$ -heteroarilo, que tienen uno o más sustituyentes que reemplazan a uno o más átomos de hidrógeno en uno o más átomos de anillo del arilo y heteroarilo, tal como se definen en el presente documento. Tales sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, halógeno, azida, alquilo, aralquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, hidroxilo, carbonilo (tal como un carboxilo, un alcoxycarbonilo, un formilo o un acilo), sililo, éter, éster, tiocarbonilo (tal como un tioéster, un tioacetato o un tioformiato), alcoxilo, fosforilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (o amino cuaternizado), amido, amidina, imina, ciano, nitro, azido, sulfhidrilo, alquiltio, sulfato, sulfonato, sulfamoilo, sulfóxido, sulfonamido, sulfonilo, heterociclilo, alquilarilo, haloalquilo, $-CN$, arilo, heteroarilo, y combinaciones de los mismos.

El término "alquiltio" se refiere a un grupo alquilo, tal como se definió anteriormente, que tiene un radical azufre unido al mismo. El resto "alquiltio" está representado por $-S$ -alquilo. Los grupos alquiltio representativos incluyen metiltio, etiltio, y similares. El término "alquiltio" también abarca grupos cicloalquilo que tienen un radical azufre unido a los mismos.

El término "alquiltio sustituido" se refiere a un grupo alquiltio que tiene uno o más sustituyentes que reemplazan a uno o más átomos de hidrógeno en uno o más átomos de carbono de la estructura principal de alquiltio. Tales sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, halógeno, azida, alquilo, aralquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, hidroxilo, carbonilo (tal como un carboxilo, un alcoxycarbonilo, un formilo o un acilo), sililo, éter, éster, tiocarbonilo (tal como un tioéster, un tioacetato o un tioformiato), alcoxilo, fosforilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (o amino cuaternizado), amido, amidina, imina, ciano, nitro, azido, sulfhidrilo, alquiltio, sulfato, sulfonato, sulfamoilo, sulfóxido, sulfonamido, sulfonilo, heterociclilo, alquilarilo, haloalquilo, $-CN$, arilo, heteroarilo, y combinaciones de los mismos.

El término "feniltio" se reconoce en la técnica y se refiere a $-S-C_6H_5$, es decir, un grupo fenilo unido a un átomo de azufre.

El término "feniltio sustituido" se refiere a un grupo feniltio, tal como se definió anteriormente, que tiene uno o más

sustituyentes que reemplazan a un hidrógeno en uno o más carbonos del anillo de fenilo. Tales sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, halógeno, azida, alquilo, aralquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, hidroxilo, carbonilo (tal como un carboxilo, un alcoxicarbonilo, un formilo o un acilo), sililo, éter, éster, tiocarbonilo (tal como un tioéster, un tioacetato o un tioformiato), alcoxilo, fosforilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (o amino cuaternizado), amido, amidina, imina, ciano, nitro, azido, sulfhidrilo, alquiltio, sulfato, sulfonato, sulfamoilo, sulfóxido, sulfonamido, sulfonilo, heterociclilo, alquilarilo, haloalquilo, -CN, arilo, heteroarilo, y combinaciones de los mismos.

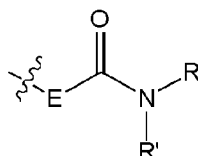
"Arlitio" se refiere a los grupos -S-arilo o -S-heteroarilo, en los que arilo y heteroarilo son tal como se definen en el presente documento.

El término "arilitio sustituido" representa -S-arilo o -S-heteroarilo, que tiene uno o más sustituyentes que reemplazan a un átomo de hidrógeno en uno o más átomos de anillo de los anillos de arilo y heteroarilo tal como se definen en el presente documento. Tales sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, halógeno, azida, alquilo, aralquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, hidroxilo, carbonilo (tal como un carboxilo, un alcoxicarbonilo, un formilo o un acilo), sililo, éter, éster, tiocarbonilo (tal como un tioéster, un tioacetato o un tioformiato), alcoxilo, fosforilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (o amino cuaternizado), amido, amidina, imina, ciano, nitro, azido, sulfhidrilo, alquiltio, sulfato, sulfonato, sulfamoilo, sulfóxido, sulfonamido, sulfonilo, heterociclilo, alquilarilo, haloalquilo, -CN, arilo, heteroarilo, y combinaciones de los mismos.

"Arlalquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo que está sustituido con un grupo arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido.

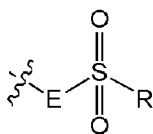
"Alquilarilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo arilo (por ejemplo, un grupo aromático o heteroaromático) sustituido con un grupo alquilo sustituido o no sustituido.

Los términos "amida" o "amido" se usan indistintamente y se refieren tanto a "amido no sustituido" como a "amido sustituido" y están representados por la fórmula general:



en la que E está ausente o E es alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, en la que independientemente de E, R y R' representan cada uno independientemente un hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, carbonilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido, $-(CH_2)_m-R''$, o R y R' tomados junto con el átomo de N al que están unidos completan un heterociclo que tiene desde 3 hasta 14 átomos en la estructura de anillos; R'' representa un grupo hidroxilo, un grupo carbonilo sustituido o no sustituido, un arilo, un anillo de cicloalquilo, un anillo de cicloalqueno, un heterociclo o un policiclo; y m es cero o un número entero que oscila desde 1 hasta 8. En realizaciones preferidas, sólo uno de R y R' puede ser un carbonilo, por ejemplo, R y R' junto con el nitrógeno no forman una imida. En realizaciones preferidas, R y R' representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un alquilo sustituido o no sustituido, un alqueno sustituido o no sustituido o $-(CH_2)_m-R''$. Cuando E es oxígeno, se forma un carbamato. El carbamato no puede unirse a otra especie química, tal como para formar un enlace oxígeno-oxígeno u otros enlaces inestables, tal como entiende un experto habitual en la técnica.

El término "sulfonilo" está representado por la fórmula



en la que E está ausente o E es alquilo, alqueno, alquino, aralquilo, alquilarilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, en la que independientemente de E, R representa un hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, amina sustituida o no sustituida, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido, $-(CH_2)_m-R''$, o E y R tomados junto con el átomo de S al que están unidos completan un heterociclo que tiene desde 3 hasta 14 átomos

en la estructura de anillos; R'' representa un grupo hidroxilo, un grupo carbonilo sustituido o no sustituido, un arilo, un anillo de cicloalquilo, un anillo de cicloalqueno, un heterociclo o un policiclo; y m es cero o un número entero que oscila desde 1 hasta 8. En realizaciones preferidas, sólo uno de E y R puede ser amina sustituida o no sustituida, para formar "sulfonamida" o "sulfonamido". La amina sustituida o no sustituida es tal como se definió anteriormente.

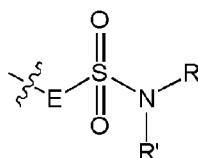
El término "sulfonilo sustituido" representa un sulfonilo en el que E y R están independientemente sustituidos. Tales sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, halógeno, azida, alquilo, aralquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, hidroxilo, carbonilo (tal como un carboxilo, un alcóxycarbonilo, un formilo o un acilo), sililo, éter, éster, tiocarbonilo (tal como un tioéster, un tioacetato o un tioformiato), alcóxilo, fosforilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (o amino cuaternizado), amido, amidina, imina, ciano, nitro, azido, sulfhidrilo, alquiltio, sulfato, sulfonato, sulfamoilo, sulfóxido, sulfonamido, sulfonilo, heterociclilo, alquilarilo, haloalquilo, -CN, arilo, heteroarilo, y combinaciones de los mismos.

El término "ácido sulfónico" se refiere a un sulfonilo, tal como se definió anteriormente, en el que R es hidroxilo, y E está ausente o E es cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido.

El término "sulfato" se refiere a un sulfonilo, tal como se definió anteriormente, en el que E está ausente, es oxígeno, alcóxilo, aroxilo, alcóxilo sustituido o aroxilo sustituido, tal como se definieron anteriormente, y R es independientemente hidroxilo, alcóxilo, aroxilo, alcóxilo sustituido o aroxilo sustituido, tal como se definieron anteriormente. Cuando E es oxígeno, el sulfato no puede unirse a otra especie química, tal como para formar un enlace oxígeno-oxígeno u otros enlaces inestables, tal como entiende un experto habitual en la técnica.

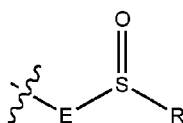
El término "sulfonato" se refiere a un sulfonilo, tal como se definió anteriormente, en el que E es oxígeno, alcóxilo, aroxilo, alcóxilo sustituido o aroxilo sustituido, tal como se definieron anteriormente, y R es independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, amina sustituida o no sustituida, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido, $-(CH_2)_m-R''$, R'' representa un grupo hidroxilo, un grupo carbonilo sustituido o no sustituido, un arilo, un anillo de cicloalquilo, un anillo de cicloalqueno, un heterociclo o un policiclo; y m es cero o un número entero que oscila desde 1 hasta 8. Cuando E es oxígeno, el sulfonato no puede unirse a otra especie química, tal como para formar un enlace oxígeno-oxígeno u otros enlaces inestables, tal como entiende un experto habitual en la técnica.

El término "sulfamoilo" se refiere a una sulfonamida o a una sulfonamida representada por la fórmula



en la que E está ausente o E es alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, en la que independientemente de E, R y R' representan cada uno independientemente un hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, carbonilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido, $-(CH_2)_m-R''$, o R y R' tomados junto con el átomo de N al que están unidos completan un heterociclo que tiene desde 3 hasta 14 átomos en la estructura de anillos; R'' representa un grupo hidroxilo, un grupo carbonilo sustituido o no sustituido, un arilo, un anillo de cicloalquilo, un anillo de cicloalqueno, un heterociclo o un policiclo; y m es cero o un número entero que oscila desde 1 hasta 8. En realizaciones preferidas, sólo uno de R y R' puede ser un carbonilo, por ejemplo, R y R' junto con el nitrógeno no forman una imida.

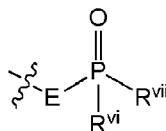
El término "sulfóxido" está representado por la fórmula



en la que E está ausente o E es alquilo, alqueno, alquino, aralquilo, alquilarilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, en la que independientemente de E, R representa a hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, amina sustituida o no sustituida, cicloalquilo

sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido, $-(CH_2)_m-R'''$, o E y R tomados junto con el átomo de S al que están unidos completan un heterociclo que tiene desde 3 hasta 14 átomos en la estructura de anillos; R''' representa un grupo hidroxilo, un grupo carbonilo sustituido o no sustituido, un arilo, un anillo de cicloalquilo, un anillo de cicloalqueno, un heterociclo o un policiclo; y m es cero o un número entero que oscila desde 1 hasta 8.

El término "fosfonilo" está representado por la fórmula



en la que E está ausente o E es alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, en la que independientemente de E, R^{vi} y R^{vii} son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, carbonilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido, $-(CH_2)_m-R'''$, o R y R' tomados junto con el átomo de P al que están unidos completan un heterociclo que tiene desde 3 hasta 14 átomos en la estructura de anillos; R''' representa un grupo hidroxilo, un grupo carbonilo sustituido o no sustituido, un arilo, un anillo de cicloalquilo, un anillo de cicloalqueno, un heterociclo o un policiclo; y m es cero o un número entero que oscila desde 1 hasta 8.

El término "fosfonilo sustituido" representa un fosfonilo en el que E, R^{vi} y R^{vii} están independientemente sustituidos. Tales sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, halógeno, azida, alquilo, aralquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, hidroxilo, carbonilo (tal como un carboxilo, un alcóxicarbonilo, un formilo o un acilo), sililo, éter, éster, tiocarbonilo (tal como un tioéster, un tioacetato o un tioformiato), alcóxido, fosforilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (o amino cuaternizado), amido, amidina, imina, ciano, nitro, azido, sulfhidrilo, alquiltio, sulfato, sulfonato, sulfamilo, sulfóxido, sulfonamido, sulfonilo, heterociclilo, alquilarilo, haloalquilo, $-CN$, arilo, heteroarilo, y combinaciones de los mismos.

El término "fosforilo" define un fosfonilo en el que E está ausente, es oxígeno, alcóxido, aroxilo, alcóxido sustituido o aroxilo sustituido, tal como se definieron anteriormente, e independientemente de E, R^{vi} y R^{vii} son independientemente hidroxilo, alcóxido, aroxilo, alcóxido sustituido o aroxilo sustituido, tal como se definieron anteriormente. Cuando E es oxígeno, el fosforilo no puede unirse a otra especie química, tal como para formar un enlace oxígeno-oxígeno u otros enlaces inestables, tal como entiende un experto habitual en la técnica. Cuando E, R^{vi} y R^{vii} están sustituidos, los sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, halógeno, azida, alquilo, aralquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, hidroxilo, carbonilo (tal como un carboxilo, un alcóxicarbonilo, un formilo o un acilo), sililo, éter, éster, tiocarbonilo (tal como un tioéster, un tioacetato o un tioformiato), alcóxido, fosforilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (o amino cuaternizado), amido, amidina, imina, ciano, nitro, azido, sulfhidrilo, alquiltio, sulfato, sulfonato, sulfamilo, sulfóxido, sulfonamido, sulfonilo, heterociclilo, alquilarilo, haloalquilo, $-CN$, arilo, heteroarilo, y combinaciones de los mismos.

El término "poliarilo" se refiere a un resto químico que incluye dos o más arilos, heteroarilos, y combinaciones de los mismos. Los arilos, heteroarilos, y combinaciones de los mismos, están condensados o unidos a través de un enlace sencillo, éter, éster, carbonilo, amida, sulfonilo, sulfonamida, alquilo, azo, y combinaciones de los mismos.

El término "poliarilo sustituido" se refiere a un poliarilo en el que uno o más de los arilos, heteroarilos están sustituidos con uno o más sustituyentes incluyendo, pero sin limitarse a, halógeno, azida, alquilo, aralquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, hidroxilo, carbonilo (tal como un carboxilo, un alcóxicarbonilo, un formilo o un acilo), sililo, éter, éster, tiocarbonilo (tal como un tioéster, un tioacetato o un tioformiato), alcóxido, fosforilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (o amino cuaternizado), amido, amidina, imina, ciano, nitro, azido, sulfhidrilo, alquiltio, sulfato, sulfonato, sulfamilo, sulfóxido, sulfonamido, sulfonilo, heterociclilo, alquilarilo, haloalquilo, $-CN$, arilo, heteroarilo, y combinaciones de los mismos.

El término "cíclico C_3-C_{20} " se refiere a un cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, cicloalquino sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido que tienen desde tres hasta 20 átomos de carbono, según permitan las restricciones geométricas. Las estructuras cíclicas se forman a partir de sistemas de anillos únicos o condensados. Los cicloalquilos, cicloalquenos, cicloalquinos y heterociclilos sustituidos están sustituidos tal como se definió anteriormente para los alquilos, alquenos, alquinos y heterociclilos, respectivamente.

Los términos "hidroxilo" e "hidroxi" se usan indistintamente y están representados por $-OH$.

Los términos “tiol” y “sulfhidrilo” se usan indistintamente y están representados por -SH.

El término “oxo” se refiere a =O unido a un átomo de carbono.

5

Los términos “ciano” y “nitrilo” se usan indistintamente y se refieren a -CN.

El término “nitro” se refiere a -NO₂.

10

El término “fosfato” se refiere a -O-PO₃.

El término “azida” o “azido” se usa indistintamente y se refiere a -N₃.

15

El término “alquilo C₁-C_x sustituido” se refiere a grupos alquilo que tienen desde uno hasta x átomos de carbono, en los que al menos un átomo de carbono está sustituido, en los que “x” es un número entero desde uno hasta diez. El término “alquilo C₁-C_x no sustituido” se refiere a grupos alquilo que tienen desde uno hasta x átomos de carbono que no están sustituidos, en los que “x” es un número entero desde uno hasta diez.

20

El término “alquileo C₁-C_x sustituido” se refiere a grupos alquileo que tienen desde uno hasta x átomos de carbono, en los que al menos un átomo de carbono está sustituido, en los que “x” es un número entero desde uno hasta diez. El término “alquileo C₁-C_x no sustituido” se refiere a grupos alquileo que tienen desde uno hasta x átomos de carbono que no están sustituidos, en los que “x” es un número entero desde uno hasta diez. El término “alquileo”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un resto con la fórmula -(CH₂)_a-, en la que “a” es un número entero desde uno hasta 10.

25

El término “alqueno C₂-C_x sustituido” se refiere a grupos alqueno que tienen desde dos hasta x átomos de carbono, en los que al menos un átomo de carbono está sustituido, en los que “x” es un número entero desde dos hasta diez. El término “alqueno C₂-C_x no sustituido” se refiere a grupos alqueno que tienen desde dos hasta x átomos de carbono que no están sustituidos, en los que “x” es un número entero desde dos hasta diez.

30

El término “alquino C₂-C_x sustituido” se refiere a grupos alquino que tienen desde dos hasta x átomos de carbono, en los que al menos un átomo de carbono está sustituido, en los que “x” es un número entero desde dos hasta diez. El término “alquino C₂-C_x no sustituido” se refiere a grupos alquino que tienen desde dos hasta x átomos de carbono que no están sustituidos, en los que “x” es un número entero desde dos hasta diez.

35

El término “alcoxilo C₁-C_x sustituido” se refiere a grupos alcoxilo que tienen desde uno hasta x átomos de carbono, en los que al menos un átomo de carbono está sustituido, en los que “x” es un número entero desde uno hasta diez. El término “alcoxilo C₁-C_x no sustituido” se refiere a grupos alcoxilo que tienen desde uno hasta x átomos de carbono que no están sustituidos, en los que “x” es un número entero desde uno hasta diez.

40

El término “alquilamino C₁-C_x sustituido” se refiere a grupos alquilamino que tienen desde uno hasta x átomos de carbono, en los que al menos un átomo de carbono está sustituido, en los que “x” es un número entero desde uno hasta diez. El término “alquilamino C₁-C_x no sustituido” se refiere a grupos alquilamino que tienen desde uno hasta x átomos de carbono que no están sustituidos, en los que “x” es un número entero desde uno hasta diez. Los términos “alquilamina” y “alquilamino” se usan indistintamente. En cualquier alquilamino, cuando el átomo de nitrógeno está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, el átomo de nitrógeno puede denominarse átomo de nitrógeno secundario, terciario o cuaternario, respectivamente.

45

El término “alquiltio C₁-C_x sustituido” se refiere a grupos alquiltio que tienen desde uno hasta x átomos de carbono, en los que al menos un átomo de carbono está sustituido, en los que “x” es un número entero desde uno hasta diez. El término “alquiltio C₁-C_x no sustituido” se refiere a grupos alquiltio que tienen desde uno hasta x átomos de carbono que no están sustituidos, en los que “x” es un número entero desde uno hasta diez.

50

El término “carbonilo C₁-C_x sustituido” se refiere a grupos carbonilo que tienen desde uno hasta x átomos de carbono, en los que al menos un átomo de carbono está sustituido, en los que “x” es un número entero desde uno hasta diez. El término “carbonilo C₁-C_x no sustituido” se refiere a grupos carbonilo que tienen desde uno hasta x átomos de carbono que no están sustituidos, en los que “x” es un número entero desde uno hasta diez.

55

El término “carboxilo C₁-C_x sustituido” se refiere a grupos carboxilo que tienen desde uno hasta x átomos de carbono, en los que al menos un átomo de carbono está sustituido, en los que “x” es un número entero desde uno hasta diez. El término “carboxilo C₁-C_x no sustituido” se refiere a grupos carboxilo que tienen desde uno hasta x átomos de carbono que no están sustituidos, en los que “x” es un número entero desde uno hasta diez.

60

El término “amido C₁-C_x sustituido” se refiere a grupos amido que tienen desde uno hasta x átomos de carbono, en los que al menos un átomo de carbono está sustituido, en los que “x” es un número entero desde uno hasta diez. El término “amido C₁-C_x no sustituido” se refiere a grupos amido que tienen desde uno hasta x átomos de carbono que

65

no están sustituidos, en los que "x" es un número entero desde uno hasta diez.

El término "sulfonilo C₁-C_x sustituido" se refiere a grupos sulfonilo que tienen desde uno hasta x átomos de carbono, en los que al menos un átomo de carbono está sustituido, en los que "x" es un número entero desde uno hasta diez.

5 El término "sulfonilo C₁-C_x no sustituido" se refiere a grupos sulfonilo que tienen desde uno hasta x átomos de carbono que no están sustituidos, en los que "x" es un número entero desde uno hasta diez.

El término "ácido sulfónico C₁-C_x sustituido" se refiere a grupos ácido sulfónico que tienen desde uno hasta x átomos de carbono, en los que al menos un átomo de carbono está sustituido, en los que "x" es un número entero desde uno hasta diez. El término "ácido sulfónico C₁-C_x no sustituido" se refiere a grupos ácido sulfónico que tienen desde uno hasta x átomos de carbono que no están sustituidos, en los que "x" es un número entero desde uno hasta diez.

10

El término "sulfamoilo C₁-C_x sustituido" se refiere a grupos sulfamoilo que tienen desde uno hasta x átomos de carbono, en los que al menos un átomo de carbono está sustituido, en los que "x" es un número entero desde uno hasta diez. El término "sulfamoilo C₁-C_x no sustituido" se refiere a grupos sulfamoilo que tienen desde uno hasta x átomos de carbono que no están sustituidos, en los que "x" es un número entero desde uno hasta diez.

15

El término "sulfóxido C₁-C_x sustituido" se refiere a grupos sulfóxido que tienen desde uno hasta x átomos de carbono, en los que al menos un átomo de carbono está sustituido, en los que "x" es un número entero desde uno hasta diez. El término "sulfóxido C₁-C_x no sustituido" se refiere a grupos sulfóxido que tienen desde uno hasta x átomos de carbono que no están sustituidos, en los que "x" es un número entero desde uno hasta diez.

20

El término "fosforilo C₁-C_x sustituido" se refiere a grupos fosforilo que tienen desde uno hasta x átomos de carbono, en los que al menos un átomo de carbono está sustituido, en los que "x" es un número entero desde uno hasta diez. El término "fosforilo C₁-C_x no sustituido" se refiere a grupos fosforilo que tienen desde uno hasta x átomos de carbono que no están sustituidos, en los que "x" es un número entero desde uno hasta diez.

25

El término "fosfonilo C₁-C_x sustituido" se refiere a grupos fosfonilo que tienen desde uno hasta x átomos de carbono, en los que al menos un átomo de carbono está sustituido, en los que "x" es un número entero desde uno hasta diez. El término "fosfonilo C₁-C_x no sustituido" se refiere a grupos fosfonilo que tienen desde uno hasta x átomos de carbono que no están sustituidos, en los que "x" es un número entero desde uno hasta diez.

30

El término "sulfonilo C₀-C_x sustituido" se refiere a grupos sulfonilo que tienen desde cero hasta x átomos de carbono, en los que al menos un átomo de carbono está sustituido, en los que "x" es un número entero desde cero hasta diez. El término "sulfonilo C₀-C_x no sustituido" se refiere a grupos sulfonilo que tienen desde cero hasta diez átomos de carbono que no están sustituidos, en los que "x" es un número entero desde cero hasta diez.

35

El término "ácido sulfónico C₀-C_x sustituido" se refiere a grupos ácido sulfónico que tienen desde cero hasta diez átomos de carbono, en los que al menos un átomo de carbono está sustituido, en los que "x" es un número entero desde cero hasta diez. El término "ácido sulfónico C₀-C_x no sustituido" se refiere a grupos ácido sulfónico que tienen desde cero hasta diez átomos de carbono que no están sustituidos, en los que "x" es un número entero desde cero hasta diez.

40

El término "sulfamoilo C₀-C_x sustituido" se refiere a grupos sulfamoilo que tienen desde cero hasta diez átomos de carbono, en los que al menos un átomo de carbono está sustituido, en los que "x" es un número entero desde cero hasta diez. El término "sulfamoilo C₀-C_x no sustituido" se refiere a grupos alquenilo que tienen desde dos hasta nueve átomos de carbono que no están sustituidos, en los que "x" es un número entero desde cero hasta diez.

45

El término "sulfóxido C₀-C_x sustituido" se refiere a grupos sulfóxido que tienen desde cero hasta diez átomos de carbono, en los que al menos un átomo de carbono está sustituido, en los que "x" es un número entero desde cero hasta diez. El término "sulfóxido C₀-C_x no sustituido" se refiere a grupos sulfóxido que tienen desde dos hasta nueve átomos de carbono que no están sustituidos, en los que "x" es un número entero desde cero hasta diez.

50

El término "fosforilo C₀-C_x sustituido" se refiere a grupos fosforilo que tienen desde cero hasta diez átomos de carbono, en los que al menos un átomo de carbono está sustituido, en los que "x" es un número entero desde cero hasta diez. El término "fosforilo C₀-C_x no sustituido" se refiere a grupos fosforilo que tienen desde cero hasta diez átomos de carbono que no están sustituidos, en los que "x" es un número entero desde cero hasta diez.

55

El término "fosfonilo C₀-C_x sustituido" se refiere a grupos fosfonilo que tienen desde cero hasta x átomos de carbono, en los que al menos un átomo de carbono está sustituido, en los que "x" es un número entero desde cero hasta diez. El término "fosfonilo C₀-C_x no sustituido" se refiere a grupos fosfonilo que tienen desde cero hasta x átomos de carbono que no están sustituidos, en los que "x" es un número entero desde cero hasta diez.

60

Los términos "alquilo C_x", "alquileo C_x", "alquenilo C_x", "alquinilo C_x", "alcoxilo C_x", "alquilamino C_x", "alquiltio C_x", "carbonilo C_x", "carboxilo C_x", "amido C_x", "sulfonilo C_x", "ácido sulfónico C_x", "sulfamoilo C_x", "fosforilo C_x" y "fosfonilo C_x" sustituido se refieren a grupos alquilo, alquileo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, alquilamino, alquiltio, carbonilo,

65

- carboxilo, amido, sulfonilo, ácido sulfónico, sulfamoilo, sulfóxido, fosforilo y fosfonilo, respectivamente, que tienen x átomos de carbono, en los que al menos un átomo de carbono está sustituido, en los que x es un número entero desde uno hasta diez. Los términos "alquilo C_x ", "alquileo C_x ", "alquenilo C_x ", "alquinilo C_x ", "alcoxilo C_x ", "alquilamino C_x ", "alquiltio C_x ", "carbonilo C_x ", "carboxilo C_x ", "amido C_x ", "sulfonilo C_x ", "ácido sulfónico C_x ", "sulfamoilo C_x ", "fosforilo C_x " y "fosfonilo C_x " no sustituido se refieren a grupos alquilo, alquileo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, alquilamino, alquiltio, carbonilo, carboxilo, amido, sulfonilo, ácido sulfónico, sulfamoilo, sulfóxido, fosforilo y fosfonilo, respectivamente, que tienen x átomos de carbono que no están sustituidos, en los que x es un número entero desde uno hasta diez.
- 10 Los términos "sulfonilo C_0 ", "ácido sulfónico C_0 ", "sulfamoilo C_0 ", "fosforilo C_0 " y "fosfonilo C_0 " no sustituido se refieren a grupos alquilo, alquileo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, alquilamino, alquiltio, carbonilo, carboxilo, amido, sulfonilo, ácido sulfónico, sulfamoilo, sulfóxido, fosforilo y fosfonilo, respectivamente, que tienen cero átomos de carbono que no están sustituidos.
- 15 "Halógeno", tal como se usa en el presente documento, se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.
- Tal como se usa en el presente documento, U_1 representa los grupos orgánicos grupo alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, alcoxilo, alcoxilo sustituido, fenoxilo, fenoxilo sustituido, aroxilo, aroxilo sustituido, alquiltio, alquiltio sustituido, feniltio, feniltio sustituido, ariltio, ariltio sustituido, carbonilo, carbonilo sustituido, carboxilo, carboxilo sustituido, amino, amino sustituido, amido, amido sustituido, poliarilo, poliarilo sustituido, cíclico C_3-C_{20} , cíclico C_3-C_{20} sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, aminoácido, poli(etilenglicol), péptido y polipéptido.
- 20
- 25 Tal como se usa en el presente documento, U_2 representa los grupos orgánicos grupo alquilamino, dialquilamino, hidroxilo, alquenilo, alquinilo, alquilo sustituido, alquenilo sustituido, alquinilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, alcoxilo, alcoxilo sustituido, fenoxilo, fenoxilo sustituido, aroxilo, aroxilo sustituido, alquiltio, alquiltio sustituido, feniltio, feniltio sustituido, ariltio, ariltio sustituido, carbonilo, carbonilo sustituido, carboxilo, carboxilo sustituido, amino, amino sustituido, amido, amido sustituido, poliarilo, poliarilo sustituido, cíclico C_3-C_{20} , cíclico C_3-C_{20} sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, aminoácido, poli(etilenglicol) y polipéptido.
- 30
- 35 Tal como se usa en el presente documento, U_3 representa los grupos orgánicos grupo alquilamino, dialquilamino, hidroxilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilo sustituido, alquenilo sustituido, alquinilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, alcoxilo, alcoxilo sustituido, fenoxilo, fenoxilo sustituido, aroxilo, aroxilo sustituido, alquiltio, alquiltio sustituido, feniltio, feniltio sustituido, ariltio, ariltio sustituido, carbonilo, carbonilo sustituido, carboxilo, carboxilo sustituido, amino, amino sustituido, amido, amido sustituido, poliarilo, poliarilo sustituido, cíclico C_3-C_{20} , cíclico C_3-C_{20} sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, aminoácido, poli(etilenglicol), péptido y polipéptido.
- 40
- 45 Tal como se usa en el presente documento, U_4 representa los grupos orgánicos alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, alcoxilo, alcoxilo sustituido, carboxilo, carboxilo sustituido, amino, amino sustituido, amido, amido sustituido, cíclico C_3-C_{20} , cíclico C_3-C_{20} sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido.
- 50
- Tal como se usa en el presente documento, Q_1 representa los grupos orgánicos arilalquilo y arilalquilo sustituido.
- 55
- Tal como se usa en el presente documento, Q_2 representa los grupos orgánicos sulfonilo, sulfonilo sustituido, ácido sulfónico, fosforilo, fosforilo sustituido, fosfonilo y fosfonilo sustituido.
- Tal como se usa en el presente documento, Q_3 representa el grupo orgánico poli(ácido láctico-co-glicólico).
- Tal como se usa en el presente documento, Q_4 representa los grupos orgánicos alquileo sustituido y alquileo no sustituido.
- 60
- 65 Tal como se usa en el presente documento, Q_5 representa los grupos orgánicos alquilamino, dialquilamino e hidroxilo.
- Tal como se usa en el presente documento, Q_6 representa los grupos orgánicos aroxilo, aroxilo sustituido, carbonilo, carbonilo sustituido y poli(etilenglicol).
- Tal como se usa en el presente documento, Q_7 representa los grupos orgánicos alquiltio, alquiltio sustituido, ariltio, ariltio sustituido, fenoxilo, fenoxilo sustituido, feniltio, feniltio sustituido, poliarilo y poliarilo sustituido.
- Tal como se usa en el presente documento, Q_8 representa los grupos orgánicos grupo aminoácido, péptido y polipéptido.

En algunas realizaciones, los grupos Q_1 , Q_2 , Q_3 , Q_4 , Q_5 , o cualquier combinación de los mismos, pueden usarse junto con U_1 . Por ejemplo, U_1 puede combinarse con Q_1 , con Q_2 , con Q_3 , con Q_4 , con Q_5 , con Q_1 y Q_2 , con Q_1 y Q_3 , con Q_1 y Q_4 , con Q_1 y Q_5 , con Q_2 y Q_3 , con Q_2 y Q_4 , con Q_2 y Q_5 , con Q_3 y Q_4 , con Q_3 y Q_5 , con Q_4 y Q_5 , con Q_1 , Q_2 y Q_3 , con Q_1 , Q_2 y Q_4 , con Q_1 , Q_2 y Q_5 , con Q_1 , Q_3 y Q_4 , con Q_1 , Q_3 y Q_5 , con Q_1 , Q_4 y Q_5 , con Q_2 , Q_3 y Q_4 , con Q_2 , Q_3 y Q_5 , con Q_2 , Q_4 y Q_5 , con Q_3 , Q_4 y Q_5 , con Q_1 , Q_2 , Q_3 y Q_4 , con Q_1 , Q_2 , Q_3 y Q_5 , con Q_1 , Q_2 , Q_4 y Q_5 , con Q_1 , Q_3 , Q_4 y Q_5 , con Q_2 , Q_3 , Q_4 y Q_5 , con Q_1 , Q_2 , Q_3 , Q_4 y Q_5 . Tales combinaciones pueden denominarse $U_1 + Q_1$, $U_1 + Q_2$, $U_1 + Q_3$, $U_1 + Q_4$, $U_1 + Q_5$, $U_1 + Q_1 + Q_2$, $U_1 + Q_1 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_5$, $U_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_5$, $U_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_3 + Q_5$, $U_1 + Q_4 + Q_5$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_5$, $U_1 + Q_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_3 + Q_5$, $U_1 + Q_1 + Q_4 + Q_5$, $U_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3 + Q_5$, $U_1 + Q_2 + Q_4 + Q_5$, $U_1 + Q_3 + Q_4 + Q_5$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_5$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_4 + Q_5$, $U_1 + Q_1 + Q_3 + Q_4 + Q_5$, $U_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4 + Q_5$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4 + Q_5$, respectivamente.

En algunas realizaciones, los grupos $Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, Q_5, Q_6, Q_7, Q_8, Q_9$, o cualquier combinación de los mismos, pueden usarse junto con U_4 . Por ejemplo, U_4 puede combinarse con Q_1 , con Q_2 , con Q_3 , con Q_4 , con Q_5 , con Q_6 , con Q_7 , con Q_8 , con Q_9 , con $Q_1 + Q_2$, con $Q_1 + Q_3$, con $Q_1 + Q_4$, con $Q_1 + Q_5$, con $Q_1 + Q_6$, con $Q_1 + Q_7$, con $Q_1 + Q_8$, con $Q_1 + Q_9$, con $Q_2 + Q_3$, con $Q_2 + Q_4$, con $Q_2 + Q_5$, con $Q_2 + Q_6$, con $Q_2 + Q_7$, con $Q_2 + Q_8$, con $Q_2 + Q_9$, con $Q_3 + Q_4$, con $Q_3 + Q_5$, con $Q_3 + Q_6$, con $Q_3 + Q_7$, con $Q_3 + Q_8$, con $Q_3 + Q_9$, con $Q_4 + Q_5$, con $Q_4 + Q_6$, con $Q_4 + Q_7$, con $Q_4 + Q_8$, con $Q_4 + Q_9$, con $Q_5 + Q_6$, con $Q_5 + Q_7$, con $Q_5 + Q_8$, con $Q_5 + Q_9$, con $Q_6 + Q_7$, con $Q_6 + Q_8$, con $Q_6 + Q_9$, con $Q_7 + Q_8$, con $Q_7 + Q_9$, con $Q_8 + Q_9$, con $Q_1 + Q_2 + Q_3$, con $Q_1 + Q_2 + Q_4$, con $Q_1 + Q_2 + Q_5$, con $Q_1 + Q_2 + Q_6$, con $Q_1 + Q_2 + Q_7$, con $Q_1 + Q_2 + Q_8$, con $Q_1 + Q_2 + Q_9$, con $Q_1 + Q_3 + Q_4$, con $Q_1 + Q_3 + Q_5$, con $Q_1 + Q_3 + Q_6$, con $Q_1 + Q_3 + Q_7$, con $Q_1 + Q_3 + Q_8$, con $Q_1 + Q_3 + Q_9$, con $Q_1 + Q_4 + Q_5$, con $Q_1 + Q_4 + Q_6$, con $Q_1 + Q_4 + Q_7$, con $Q_1 + Q_4 + Q_8$, con $Q_1 + Q_4 + Q_9$, con $Q_1 + Q_5 + Q_6$, con $Q_1 + Q_5 + Q_7$, con $Q_1 + Q_5 + Q_8$, con $Q_1 + Q_5 + Q_9$, con $Q_1 + Q_6 + Q_7$, con $Q_1 + Q_6 + Q_8$, con $Q_1 + Q_6 + Q_9$, con $Q_1 + Q_7 + Q_8$, con $Q_1 + Q_7 + Q_9$, con $Q_1 + Q_8 + Q_9$, con $Q_2 + Q_3 + Q_4$, con $Q_2 + Q_3 + Q_5$, con $Q_2 + Q_3 + Q_6$, con $Q_2 + Q_3 + Q_7$, con $Q_2 + Q_3 + Q_8$, con $Q_2 + Q_3 + Q_9$, con $Q_2 + Q_4 + Q_5$, con $Q_2 + Q_4 + Q_6$, con $Q_2 + Q_4 + Q_7$, con $Q_2 + Q_4 + Q_8$, con $Q_2 + Q_4 + Q_9$, con $Q_2 + Q_5 + Q_6$, con $Q_2 + Q_5 + Q_7$, con $Q_2 + Q_5 + Q_8$, con $Q_2 + Q_5 + Q_9$, con $Q_2 + Q_6 + Q_7$, con $Q_2 + Q_6 + Q_8$, con $Q_2 + Q_6 + Q_9$, con $Q_2 + Q_7 + Q_8$, con $Q_2 + Q_7 + Q_9$, con $Q_2 + Q_8 + Q_9$, con $Q_3 + Q_4 + Q_5$, con $Q_3 + Q_4 + Q_6$, con $Q_3 + Q_4 + Q_7$, con $Q_3 + Q_4 + Q_8$, con $Q_3 + Q_4 + Q_9$, con $Q_3 + Q_5 + Q_6$, con $Q_3 + Q_5 + Q_7$, con $Q_3 + Q_5 + Q_8$, con $Q_3 + Q_5 + Q_9$, con $Q_3 + Q_6 + Q_7$, con $Q_3 + Q_6 + Q_8$, con $Q_3 + Q_6 + Q_9$, con $Q_3 + Q_7 + Q_8$, con $Q_3 + Q_7 + Q_9$, con $Q_3 + Q_8 + Q_9$, con $Q_4 + Q_5 + Q_6$, con $Q_4 + Q_5 + Q_7$, con $Q_4 + Q_5 + Q_8$, con $Q_4 + Q_5 + Q_9$, con $Q_4 + Q_6 + Q_7$, con $Q_4 + Q_6 + Q_8$, con $Q_4 + Q_6 + Q_9$, con $Q_4 + Q_7 + Q_8$, con $Q_4 + Q_7 + Q_9$, con $Q_4 + Q_8 + Q_9$, con $Q_5 + Q_6 + Q_7$, con $Q_5 + Q_6 + Q_8$, con $Q_5 + Q_6 + Q_9$, con $Q_5 + Q_7 + Q_8$, con $Q_5 + Q_7 + Q_9$, con $Q_5 + Q_8 + Q_9$, con $Q_6 + Q_7 + Q_8$, con $Q_6 + Q_7 + Q_9$, con $Q_6 + Q_8 + Q_9$, con $Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$, con $Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_5$, con $Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_6$, con $Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_7$, con $Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_8$, con $Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_9$, con $Q_1 + Q_3 + Q_4 + Q_5$, con $Q_1 + Q_3 + Q_4 + Q_6$, con $Q_1 + Q_3 + Q_4 + Q_7$, con $Q_1 + Q_3 + Q_4 + Q_8$, con $Q_1 + Q_3 + Q_4 + Q_9$, con $Q_1 + Q_4 + Q_5 + Q_6$, con $Q_1 + Q_4 + Q_5 + Q_7$, con $Q_1 + Q_4 + Q_5 + Q_8$, con $Q_1 + Q_4 + Q_5 + Q_9$, con $Q_1 + Q_5 + Q_6 + Q_7$, con $Q_1 + Q_5 + Q_6 + Q_8$, con $Q_1 + Q_5 + Q_6 + Q_9$, con $Q_1 + Q_6 + Q_7 + Q_8$, con $Q_1 + Q_6 + Q_7 + Q_9$, con $Q_1 + Q_7 + Q_8 + Q_9$, con $Q_2 + Q_3 + Q_4 + Q_5$, con $Q_2 + Q_3 + Q_4 + Q_6$, con $Q_2 + Q_3 + Q_4 + Q_7$, con $Q_2 + Q_3 + Q_4 + Q_8$, con $Q_2 + Q_3 + Q_4 + Q_9$, con $Q_2 + Q_4 + Q_5 + Q_6$, con $Q_2 + Q_4 + Q_5 + Q_7$, con $Q_2 + Q_4 + Q_5 + Q_8$, con $Q_2 + Q_4 + Q_5 + Q_9$, con $Q_2 + Q_5 + Q_6 + Q_7$, con $Q_2 + Q_5 + Q_6 + Q_8$, con $Q_2 + Q_5 + Q_6 + Q_9$, con $Q_2 + Q_6 + Q_7 + Q_8$, con $Q_2 + Q_6 + Q_7 + Q_9$, con $Q_2 + Q_7 + Q_8 + Q_9$, con $Q_3 + Q_4 + Q_5 + Q_6$, con $Q_3 + Q_4 + Q_5 + Q_7$, con $Q_3 + Q_4 + Q_5 + Q_8$, con $Q_3 + Q_4 + Q_5 + Q_9$, con $Q_3 + Q_5 + Q_6 + Q_7$, con $Q_3 + Q_5 + Q_6 + Q_8$, con $Q_3 + Q_5 + Q_6 + Q_9$, con $Q_3 + Q_6 + Q_7 + Q_8$, con $Q_3 + Q_6 + Q_7 + Q_9$, con $Q_3 + Q_7 + Q_8 + Q_9$, con $Q_4 + Q_5 + Q_6 + Q_7$, con $Q_4 + Q_5 + Q_6 + Q_8$, con $Q_4 + Q_5 + Q_6 + Q_9$, con $Q_4 + Q_6 + Q_7 + Q_8$, con $Q_4 + Q_6 + Q_7 + Q_9$, con $Q_4 + Q_7 + Q_8 + Q_9$, con $Q_5 + Q_6 + Q_7 + Q_8$, con $Q_5 + Q_6 + Q_7 + Q_9$, con $Q_5 + Q_7 + Q_8 + Q_9$, con $Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4 + Q_5$, con $Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4 + Q_6$, con $Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4 + Q_7$, con $Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4 + Q_8$, con $Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4 + Q_9$, con $Q_1 + Q_3 + Q_4 + Q_5 + Q_6$, con $Q_1 + Q_3 + Q_4 + Q_5 + Q_7$, con $Q_1 + Q_3 + Q_4 + Q_5 + Q_8$, con $Q_1 + Q_3 + Q_4 + Q_5 + Q_9$, con $Q_1 + Q_4 + Q_5 + Q_6 + Q_7$, con $Q_1 + Q_4 + Q_5 + Q_6 + Q_8$, con $Q_1 + Q_4 + Q_5 + Q_6 + Q_9$, con $Q_1 + Q_5 + Q_6 + Q_7 + Q_8$, con $Q_1 + Q_5 + Q_6 + Q_7 + Q_9$, con $Q_1 + Q_6 + Q_7 + Q_8 + Q_9$, con $Q_2 + Q_3 + Q_4 + Q_5 + Q_6$, con $Q_2 + Q_3 + Q_4 + Q_5 + Q_7$, con $Q_2 + Q_3 + Q_4 + Q_5 + Q_8$, con $Q_2 + Q_3 + Q_4 + Q_5 + Q_9$, con $Q_2 + Q_4 + Q_5 + Q_6 + Q_7$, con $Q_2 + Q_4 + Q_5 + Q_6 + Q_8$, con $Q_2 + Q_4 + Q_5 + Q_6 + Q_9$, con $Q_2 + Q_5 + Q_6 + Q_7 + Q_8$, con $Q_2 + Q_5 + Q_6 + Q_7 + Q_9$, con $Q_2 + Q_6 + Q_7 + Q_8 + Q_9$, con $Q_3 + Q_4 + Q_5 + Q_6 + Q_7$, con $Q_3 + Q_4 + Q_5 + Q_6 + Q_8$, con $Q_3 + Q_$

Q_7 , con $Q_2 + Q_3 + Q_4 + Q_5 + Q_8$, con $Q_2 + Q_3 + Q_4 + Q_5 + Q_9$, con $Q_2 + Q_4 + Q_5 + Q_6 + Q_7$, con $Q_2 + Q_4 + Q_5 + Q_6 + Q_8$, con $Q_2 + Q_4 + Q_5 + Q_6 + Q_9$, con $Q_2 + Q_5 + Q_6 + Q_7 + Q_8$, con $Q_2 + Q_5 + Q_6 + Q_7 + Q_9$, con $Q_2 + Q_6 + Q_7 + Q_8 + Q_9$, con $Q_3 + Q_4 + Q_5 + Q_6 + Q_7$, con $Q_3 + Q_4 + Q_5 + Q_6 + Q_8$, con $Q_3 + Q_4 + Q_5 + Q_6 + Q_9$, con $Q_3 + Q_5 + Q_6 + Q_7 + Q_8$, con $Q_3 + Q_5 + Q_6 + Q_7 + Q_9$, con $Q_3 + Q_6 + Q_7 + Q_8 + Q_9$, con $Q_4 + Q_5 + Q_6 + Q_7 + Q_8$, con $Q_4 + Q_5 + Q_6 + Q_7 + Q_9$, con $Q_4 + Q_6 + Q_7 + Q_8 + Q_9$, con $Q_5 + Q_6 + Q_7 + Q_8 + Q_9$, con $Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4 + Q_5 + Q_6$, con $Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4 + Q_5 + Q_7$, con $Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4 + Q_5 + Q_8$, con $Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4 + Q_5 + Q_9$, con $Q_1 + Q_3 + Q_4 + Q_5 + Q_6 + Q_7$, con $Q_1 + Q_3 + Q_4 + Q_5 + Q_6 + Q_8$, con $Q_1 + Q_3 + Q_4 + Q_5 + Q_6 + Q_9$, con $Q_1 + Q_4 + Q_5 + Q_6 + Q_7 + Q_8$, con $Q_1 + Q_4 + Q_5 + Q_6 + Q_7 + Q_9$, con $Q_1 + Q_5 + Q_6 + Q_7 + Q_8 + Q_9$, con $Q_2 + Q_3 + Q_4 + Q_5 + Q_6 + Q_7$, con $Q_2 + Q_3 + Q_4 + Q_5 + Q_6 + Q_8$, con $Q_2 + Q_3 + Q_4 + Q_5 + Q_6 + Q_9$, con $Q_2 + Q_4 + Q_5 + Q_6 + Q_7 + Q_8$, con $Q_2 + Q_4 + Q_5 + Q_6 + Q_7 + Q_9$, con $Q_2 + Q_5 + Q_6 + Q_7 + Q_8 + Q_9$, con $Q_3 + Q_4 + Q_5 + Q_6 + Q_7 + Q_8$, con $Q_3 + Q_4 + Q_5 + Q_6 + Q_7 + Q_9$, con $Q_3 + Q_5 + Q_6 + Q_7 + Q_8 + Q_9$, con $Q_4 + Q_5 + Q_6 + Q_7 + Q_8 + Q_9$, con $Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4 + Q_5 + Q_6 + Q_7$, con $Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4 + Q_5 + Q_6 + Q_8$, con $Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4 + Q_5 + Q_6 + Q_9$, con $Q_1 + Q_3 + Q_4 + Q_5 + Q_6 + Q_7 + Q_8$, con $Q_1 + Q_3 + Q_4 + Q_5 + Q_6 + Q_7 + Q_9$, con $Q_1 + Q_4 + Q_5 + Q_6 + Q_7 + Q_8 + Q_9$, con $Q_2 + Q_3 + Q_4 + Q_5 + Q_6 + Q_7 + Q_8$, con $Q_2 + Q_3 + Q_4 + Q_5 + Q_6 + Q_7 + Q_9$, con $Q_2 + Q_4 + Q_5 + Q_6 + Q_7 + Q_8 + Q_9$, con $Q_3 + Q_4 + Q_5 + Q_6 + Q_7 + Q_8 + Q_9$, con $Q_4 + Q_5 + Q_6 + Q_7 + Q_8 + Q_9$, con $Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4 + Q_5 + Q_6 + Q_7 + Q_8 + Q_9$.

[illegible]

+ $Q_4 + Q_5 + Q_6 + Q_7 + Q_8 + Q_9$, $U_4 + Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4 + Q_5 + Q_6 + Q_7 + Q_8$, $U_4 + Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4 + Q_5 + Q_6 + Q_7 + Q_9$, $U_4 + Q_2 + Q_3 + Q_4 + Q_5 + Q_6 + Q_7 + Q_8 + Q_9$ y $U_4 + Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4 + Q_5 + Q_6 + Q_7 + Q_8 + Q_9$, respectivamente.

5 Tal como se usa en el presente documento, J₁ representa los grupos alquilo C₁-C₁₀, alquienilo C₁-C₁₀, alquilenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, alcoxilo C₁-C₁₀, alquilamino C₁-C₁₀, alquiltio C₁-C₁₀, carbonilo C₁-C₁₀, carboxilo C₁-C₁₀, amido C₁-C₁₀, sulfonilo C₁-C₁₀, ácido sulfónico C₁-C₁₀, sulfamoilo C₁-C₁₀, sulfóxido C₁-C₁₀, fosforilo C₁-C₁₀, fosfonilo C₁-C₁₀, alquilo C₁-C₉, alquienilo C₁-C₉, alquilenilo C₂-C₉, alquinilo C₂-C₉, alcoxilo C₁-C₉, alquilamino C₁-C₉, alquiltio C₁-C₉, carbonilo C₁-C₉, carboxilo C₁-C₉, amido C₁-C₉, sulfonilo C₁-C₉, ácido sulfónico C₁-C₉, sulfamoilo C₁-C₉, sulfóxido C₁-C₉, fosforilo C₁-C₉, fosfonilo C₁-C₉, alquilo C₁-C₈, alquienilo C₁-C₈, alquilenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, alcoxilo C₁-C₈, alquilamino C₁-C₈, alquiltio C₁-C₈, carbonilo C₁-C₈, carboxilo C₁-C₈, amido C₁-C₈, sulfonilo C₁-C₈, ácido sulfónico C₁-C₈, sulfamoilo C₁-C₈, sulfóxido C₁-C₈, fosforilo C₁-C₈, fosfonilo C₁-C₈, alquilo C₁-C₇, alquienilo C₁-C₇, alquilenilo C₂-C₇, alquinilo C₂-C₇, alcoxilo C₁-C₇, alquilamino C₁-C₇, alquiltio C₁-C₇, carbonilo C₁-C₇, carboxilo C₁-C₇, amido C₁-C₇, sulfonilo C₁-C₇, ácido sulfónico C₁-C₇, sulfamoilo C₁-C₇, sulfóxido C₁-C₇, fosforilo C₁-C₇, fosfonilo C₁-C₇, alquilo C₁-C₆, alquienilo C₁-C₆, alquilenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, carbonilo C₁-C₆, carboxilo C₁-C₆, amido C₁-C₆, sulfonilo C₁-C₆, ácido sulfónico C₁-C₆, sulfamoilo C₁-C₆, sulfóxido C₁-C₆, fosforilo C₂-C₆, fosfonilo C₂-C₆, alquilo C₁-C₅, alquienilo C₁-C₅, alquilenilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₅, alcoxilo C₁-C₅, alquilamino C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅, carbonilo C₁-C₅, carboxilo C₁-C₅, amido C₁-C₅, sulfonilo C₁-C₅, ácido sulfónico C₁-C₅, sulfamoilo C₁-C₅, sulfóxido C₁-C₅, fosforilo C₁-C₅, fosfonilo C₁-C₅, alquilo C₁-C₄, alquienilo C₁-C₄, alquilenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, alcoxilo C₁-C₄, alquilamino C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, carbonilo C₁-C₄, carboxilo C₁-C₄, amido C₁-C₄, sulfonilo C₁-C₄, ácido sulfónico C₁-C₄, sulfamoilo C₁-C₄, sulfóxido C₁-C₄, fosforilo C₁-C₄, fosfonilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₃, alquienilo C₁-C₃, alquilenilo C₂-C₃, alquinilo C₂-C₃, alcoxilo C₁-C₃, alquilamino C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, carbonilo C₁-C₃, carboxilo C₁-C₃, amido C₁-C₃, sulfonilo C₁-C₃, ácido sulfónico C₁-C₃, sulfamoilo C₁-C₃, sulfóxido C₁-C₃, fosforilo C₁-C₃, fosfonilo C₁-C₃, alquilo C₁-C₂, alquienilo C₁-C₂, alcoxilo C₁-C₂, alquilamino C₁-C₂, alquiltio C₁-C₂, carbonilo C₁-C₂, carboxilo C₁-C₂, amido C₁-C₂, sulfonilo C₁-C₂, ácido sulfónico C₁-C₂, sulfamoilo C₁-C₂, sulfóxido C₁-C₂, fosforilo C₁-C₂, fosfonilo C₁-C₂, sulfonilo C₀-C₁₀, ácido sulfónico C₀-C₁₀, sulfamoilo C₀-C₁₀, sulfóxido C₀-C₁₀, fosforilo C₀-C₁₀, fosfonilo C₀-C₁₀, sulfonilo C₀-C₉, ácido sulfónico C₀-C₉, sulfamoilo C₀-C₉, sulfóxido C₀-C₉, fosforilo C₀-C₉, fosfonilo C₀-C₉, sulfonilo C₀-C₈, ácido sulfónico C₀-C₈, sulfamoilo C₀-C₈, sulfóxido C₀-C₈, fosforilo C₀-C₈, fosfonilo C₀-C₈, sulfonilo C₀-C₇, ácido sulfónico C₀-C₇, sulfamoilo C₀-C₇, sulfóxido C₀-C₇, fosforilo C₀-C₇, fosfonilo C₀-C₇, sulfonilo C₀-C₆, ácido sulfónico C₀-C₆, sulfamoilo C₀-C₆, sulfóxido C₀-C₆, fosforilo C₀-C₆, fosfonilo C₀-C₆, sulfonilo C₀-C₅, ácido sulfónico C₀-C₅, sulfamoilo C₀-C₅, sulfóxido C₀-C₅, fosforilo C₀-C₅, fosfonilo C₀-C₅, sulfonilo C₀-C₄, ácido sulfónico C₀-C₄, sulfamoilo C₀-C₄, sulfóxido C₀-C₄, fosforilo C₀-C₄, fosfonilo C₀-C₄, sulfonilo C₀-C₃, ácido sulfónico C₀-C₃, sulfamoilo C₀-C₃, sulfóxido C₀-C₃, fosforilo C₀-C₃, fosfonilo C₀-C₃, sulfonilo C₀-C₂, ácido sulfónico C₀-C₂, sulfamoilo C₀-C₂, sulfóxido C₀-C₂, fosforilo C₀-C₂, fosfonilo C₀-C₂, sulfonilo C₀-C₁, ácido sulfónico C₀-C₁, sulfamoilo C₀-C₁, sulfóxido C₀-C₁, fosforilo C₀-C₁, fosfonilo C₀-C₁, alquilo C₁₀, alquienilo C₁₀, alquilenilo C₁₀, alquinilo C₁₀, alcoxilo C₁₀, alquilamino C₁₀, alquiltio C₁₀, carbonilo C₁₀, carboxilo C₁₀, amido C₁₀, sulfonilo C₁₀, ácido sulfónico C₁₀, sulfamoilo C₁₀, sulfóxido C₁₀, fosforilo C₁₀, fosfonilo C₁₀, alqu

60 Tal como se usa en el presente documento, J₂ representa los grupos orgánicos alquilo C₁-C₁₀, alquilenilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, alcoxilo C₁-C₁₀, alquilamino C₁-C₁₀, alquiltio C₁-C₁₀, alquilo C₁-C₉, alquilenilo C₁-C₉, alquenilo C₂-C₉, alquinilo C₂-C₉, alcoxilo C₁-C₉, alquilamino C₁-C₉, alquiltio C₁-C₉, alquilo C₁-C₈, alquilenilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, alcoxilo C₁-C₈, alquilamino C₁-C₈, alquiltio C₁-C₈, alquilo C₁-C₇, alquilenilo C₁-C₇, alquenilo C₂-C₇, alquinilo C₂-C₇, alcoxilo C₁-C₇, alquilamino C₁-C₇, alquiltio C₁-C₇, alquilo C₁-C₆, alquilenilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alquilo C₁-C₅, alquilenilo C₁-C₅, alquenilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₅, alcoxilo C₁-C₅, alquilamino C₁-C₅, alquiltio C₁-C₅, alquilo C₁-C₄, alquilenilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, alcoxilo C₁-C₄, alquilamino C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, alquilo C₁-C₃, alquilenilo C₁-C₃, alquenilo C₂-C₃, alquinilo C₂-C₃, alcoxilo C₁-C₃, alquilamino C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, alquilo C₁-C₂, alquilenilo C₁-C₂, alquenilo C₂-C₂, alquinilo C₂-C₂, alcoxilo C₁-C₂, alquilamino C₁-C₂, alquiltio C₁-C₂, alquilo C₁₀, alquilenilo C₁₀, alquenilo C₁₀, alquinilo C₁₀, alcoxilo C₁₀.

alquilamino C₁₀, alquiltio C₁₀, alquilo C₉, alquilenilo C₉, alquenilo C₉, alquinilo C₉, alcoxilo C₉, alquilamino C₉, alquiltio C₉, alquilo C₈, alquilenilo C₈, alquenilo C₈, alquinilo C₈, alcoxilo C₈, alquilamino C₈, alquiltio C₈, alquilo C₇, alquilenilo C₇, alquenilo C₇, alquinilo C₇, alcoxilo C₇, alquilamino C₇, alquiltio C₇, alquilo C₆, alquilenilo C₆, alquenilo C₆, alquinilo C₆, alcoxilo C₆, alquilamino C₆, alquiltio C₆, alquilo C₅, alquilenilo C₅, alquenilo C₅, alquinilo C₅, alcoxilo C₅, alquilamino C₅, alquiltio C₅, alquilo C₄, alquilenilo C₄, alquenilo C₄, alquinilo C₄, alcoxilo C₄, alquilamino C₄, alquiltio C₄, alquilo C₃, alquilenilo C₃, alquenilo C₃, alquinilo C₃, alcoxilo C₃, alquilamino C₃, alquiltio C₃, alquilo C₂, alquilenilo C₂, alquenilo C₂, alquinilo C₂, alcoxilo C₂, alquilamino C₂, alquiltio C₂, alquilo C₁, alquilenilo C₁, alcoxilo C₁, alquilamino C₁ y alquiltio C₁ sustituido o no sustituido.

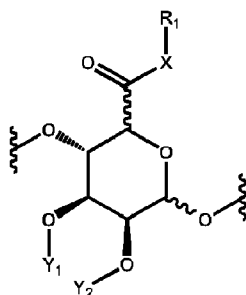
10 II. Alginatos modificados

La presente invención se refiere a una composición que contiene un material biológico encapsulado en un alginato modificado e iónicamente reticulado.

15 En el presente documento se describen polímeros de alginato que se han modificado químicamente para alterar su biocompatibilidad y sus propiedades físicas, así como métodos de preparación de los mismos.

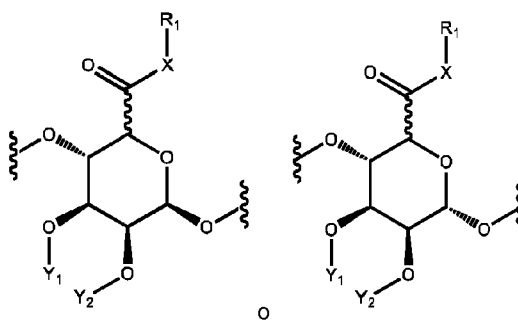
A. Estructura de los polímeros de alginato modificados

20 Los alginatos modificados contienen uno o más monómeros covalentemente modificados definidos por la fórmula I



Fórmula I

25 En algunas realizaciones, el alginato modificado está definido por la fórmula Ia, la fórmula Ib o una combinación de la fórmula Ia y la fórmula Ib



Fórmula Ia

Fórmula Ib

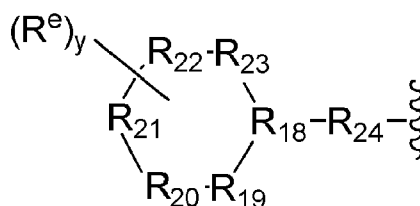
en las que, para la fórmula I, la fórmula Ia o la fórmula Ib,

35 X es oxígeno, azufre o NR₄;

R₁ es -R₆-R^b;

en la que R₆ es -R_h-(R_g)_j o

40

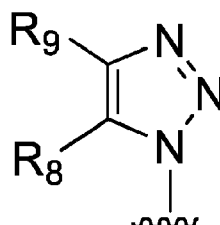


Fórmula IX

5 en la que R_h es $C(R_{59}R_{60})$, j es de 4 a 31, en la que el primer, tercer, cuarto, sexto, séptimo, noveno, décimo, duodécimo, decimotercero, decimoquinto, decimosexto, decimoctavo, decimonoveno, vigesimoprimer, vigesimosegundo, vigesimocuarto, vigesimoquinto, vigesimoséptimo, vigesimooctavo, trigésimo y trigesimoprimer R_g , si están presentes, son $C(R_{42}R_{43})$ y el segundo, quinto, octavo, undécimo, decimocuarto, decimoséptimo, vigésimo, vigesimotercer, vigesimosexto y vigesimonoveno R_g , si están presentes, son O, en la que R_{59} , R_{60} , R_{42} y R_{43} son
10 independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ,

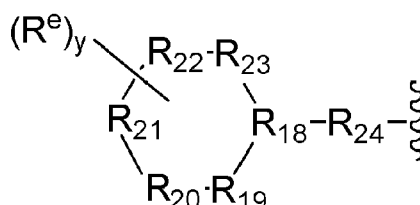
en la que para R_6 , R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} son carbono, y es 1, R^e es R^b , el anillo de la fórmula IX es aromático, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_p-$, p es de 0 a 10 y R_{25} son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ,

15 en la que R^b es



Fórmula XIII

20 en la que R_8 y R_9 son independientemente hidrógeno o



Fórmula IX

25 en la que para R_8 y R_9 :

30 (i) R_{18} es carbono, uno o dos de R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} no adyacentes son O, el resto de R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} son carbono, y es de 0 a 3, R^e son independientemente alquilo C_1-C_3 , alcoxilo C_1-C_3 , amino, alquilamino C_1-C_3 , dialquilamino C_1-C_3 , hidroxilo, alquenilo C_1-C_3 o alquinilo C_1-C_3 , el anillo de la fórmula IX no tiene dobles enlaces, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_p-X_b-(CR_{25}R_{25})_q-$, p es de 0 a 5, q es de 0 a 5, R_{25} son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 y X_b es O;

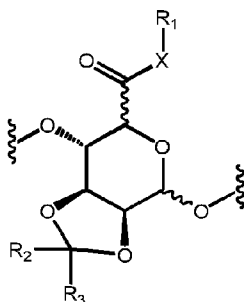
35 (ii) R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} son carbono, y es de 0 a 5, R^e son independientemente alquilo C_1-C_3 , alcoxilo C_1-C_3 , amino, alquilamino C_1-C_3 , dialquilamino C_1-C_3 , hidroxilo, alquenilo C_1-C_3 o alquinilo C_1-C_3 , el anillo de la fórmula IX es aromático, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_p-$, p es de 0 a 5 y R_{25} son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; o

40 (iii) R_{18} es N, R_{21} es SO_2 , R_{19} , R_{20} , R_{22} y R_{23} son carbono, el anillo de la fórmula IX no tiene dobles enlaces, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_p-$, p es de 0 a 10 y R_{25} son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; y

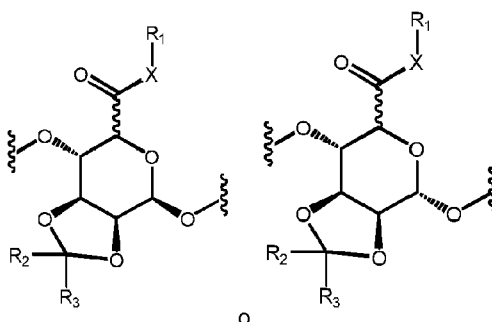
en la que R_8 y R_9 no son ambos hidrógeno;

45 Y_1 e Y_2 son independientemente hidrógeno o $-PO(OR_5)_2$; o

Y_2 está ausente, e Y_2 , junto con los dos átomos de oxígeno a los que Y_1 e Y_2 están unidos, forman una estructura cíclica tal como se muestra en la fórmula II, la fórmula IIa, la fórmula IIb o una combinación de la fórmula IIa y la fórmula IIb



Fórmula II



fórmula IIa

fórmula IIb

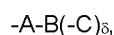
en las que para la fórmula II, la fórmula IIa o la fórmula IIb,

R_2 y R_3 son, independientemente, hidrógeno o una agrupación orgánica que contiene cualquier número de átomos de carbono, preferiblemente 1-30 átomos de carbono, más preferiblemente 1-20 átomos de carbono, más preferiblemente 1-14 átomos de carbono, y que incluye opcionalmente uno o más heteroátomos tales como oxígeno, azufre o nitrógeno que se agrupan en formatos estructurales lineales, ramificados o cíclicos, siendo agrupaciones de R_2 y R_3 representativas grupo alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, alcoxilo, alcoxilo sustituido, fenoxilo, fenoxilo sustituido, aroxilo, aroxilo sustituido, alquiltio, alquiltio sustituido, feniltio, feniltio sustituido, ariltio, ariltio sustituido, carbonilo, carbonilo sustituido, carboxilo, carboxilo sustituido, amino, amino sustituido, amido, amido sustituido, poliarilo, poliarilo sustituido, cíclico C_3-C_{20} , cíclico C_3-C_{20} sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, aminoácido, poli(etilenglicol), poli(ácido láctico-co-glicólico), péptido o polipéptido; o

R_2 y R_3 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico no sustituido o sustituido de 3 a 8 miembros; y

R_4 y R_5 son, independientemente, hidrógeno o una agrupación orgánica que contiene cualquier número de átomos de carbono, preferiblemente 1-30 átomos de carbono, más preferiblemente 1-20 átomos de carbono, más preferiblemente 1-14 átomos de carbono, y que incluye opcionalmente uno o más heteroátomos tales como oxígeno, azufre o nitrógeno que se agrupan en formatos estructurales lineales, ramificados o cíclicos, siendo agrupaciones de R_4 y R_5 representativas grupo alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, alcoxilo, alcoxilo sustituido, fenoxilo, fenoxilo sustituido, aroxilo, aroxilo sustituido, alquiltio, alquiltio sustituido, feniltio, feniltio sustituido, ariltio, ariltio sustituido, carbonilo, carbonilo sustituido, carboxilo, carboxilo sustituido, amino, amino sustituido, amido, amido sustituido, poliarilo, poliarilo sustituido, cíclico C_3-C_{20} , cíclico C_3-C_{20} sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, aminoácido, poli(etilenglicol), poli(ácido láctico-co-glicólico), péptido o polipéptido.

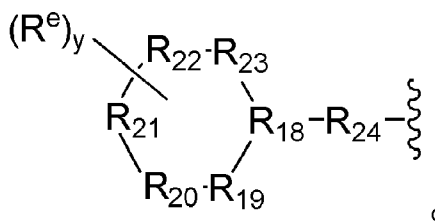
En algunas realizaciones, R_1 es, independientemente, en uno o más sitios de modificación química,



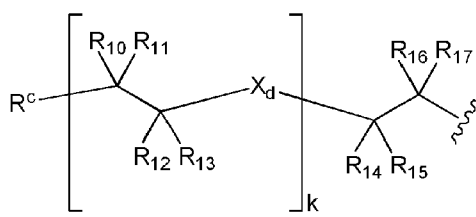
Fórmula XVI

en la que

A es



Fórmula IX

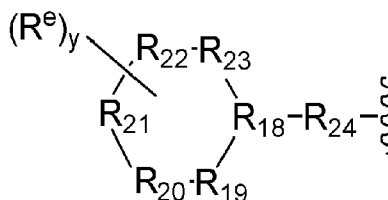


Fórmula XII

en la que y es un número entero desde 0 hasta 11; en la que k es un número entero desde 0 hasta 20;

B es R^b tal como se definió anteriormente;

C es independientemente R_8 y R_9 que son independientemente hidrógeno o



Fórmula IX

en la que para R_8 y R_9 :

(i) R_{18} es carbono, uno o dos de R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} no adyacentes son O, el resto de R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} son carbono, y es de 0 a 3, R^e son independientemente alquilo C_1-C_3 , alcoxilo C_1-C_3 , amino, alquilamino C_1-C_3 , dialquilamino C_1-C_3 , hidroxilo, alquenilo C_1-C_3 o alquinilo C_1-C_3 , el anillo de la fórmula IX no tiene dobles enlaces, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_p-X_b-(CR_{25}R_{25})_q-$, p es de 0 a 5, q es de 0 a 5, R_{25} son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 y X_b es O;

(ii) R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} son carbono, y es de 0 a 5, R^e son independientemente alquilo C_1-C_3 , alcoxilo C_1-C_3 , amino, alquilamino C_1-C_3 , dialquilamino C_1-C_3 , hidroxilo, alquenilo C_1-C_3 o alquinilo C_1-C_3 , el anillo de la fórmula IX es aromático, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_p-$, p es de 0 a 5 y R_{25} son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; o

(iii) R_{18} es N, R_{21} es SO_2 , R_{19} , R_{20} , R_{22} y R_{23} son carbono, el anillo de la fórmula IX no tiene dobles enlaces, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_p-$, p es de 0 a 10 y R_{25} son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; y

en la que R_8 y R_9 no son ambos hidrógeno; y

δ es un número entero desde, según permita la valencia, 0 hasta 30.

En algunas realizaciones, R_1 es, independientemente, en uno o más sitios de modificación química,

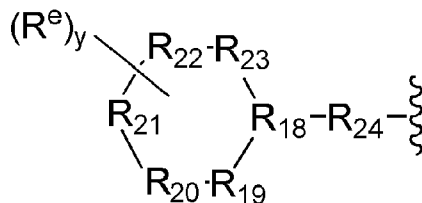


Fórmula XVIII

en la que

R_6 es $-R_h-(R_g)_j$ o

5

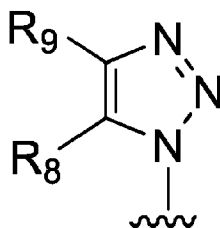


Fórmula IX

10 en la que R_h es $C(R_{59}R_{60})$, j es de 4 a 31, en la que el primer, tercer, cuarto, sexto, séptimo, noveno, décimo, duodécimo, decimotercero, decimoquinto, decimosexto, decimooctavo, decimonoveno, vigesimoprimer, vigesimosegundo, vigesimocuarto, vigesimoquinto, vigesimoséptimo, vigesimooctavo, trigésimo y trigesimoprimer R_g , si están presentes, son $C(R_{42}R_{43})$ y el segundo, quinto, octavo, undécimo, decimocuarto, decimoséptimo, vigésimo, vigesimotercer, vigesimosexto y vigesimonoveno R_g , si están presentes, son O, en la que R_{59} , R_{60} , R_{42} y R_{43} son
15 independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ,

en la que para R_6 , R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} son carbono, y es 1, R^e es R^b , el anillo de la fórmula IX es aromático, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_p-$, p es de 0 a 10 y R_{25} son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ,

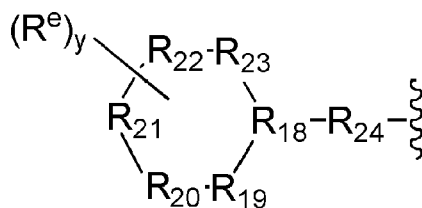
20 en la que R^b es



Fórmula XIII

25

en la que R_8 y R_9 son independientemente hidrógeno o



Fórmula IX

30

en la que para R_8 y R_9 :

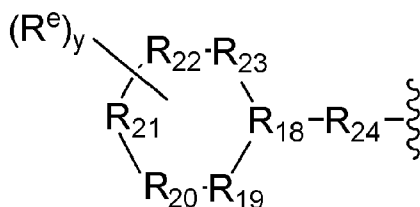
35 (i) R_{18} es carbono, uno o dos de R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} no adyacentes son O, el resto de R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} son carbono, y es de 0 a 3, R^e son independientemente alquilo C_1-C_3 , alcoxilo C_1-C_3 , amino, alquilamino C_1-C_3 , dialquilamino C_1-C_3 , hidroxilo, alquenilo C_1-C_3 o alquinilo C_1-C_3 , el anillo de la fórmula IX no tiene dobles enlaces, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_p-X_b-(CR_{25}R_{25})_q-$, p es de 0 a 5, q es de 0 a 5, R_{25} son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 y X_b es O;

40 (ii) R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} son carbono, y es de 0 a 5, R^e son independientemente alquilo C_1-C_3 , alcoxilo C_1-C_3 , amino, alquilamino C_1-C_3 , dialquilamino C_1-C_3 , hidroxilo, alquenilo C_1-C_3 o alquinilo C_1-C_3 , el anillo de la fórmula IX es aromático, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_p-$, p es de 0 a 5 y R_{25} son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; o

45 (iii) R_{18} es N, R_{21} es SO_2 , R_{19} , R_{20} , R_{22} y R_{23} son carbono, el anillo de la fórmula IX no tiene dobles enlaces, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_p-$, p es de 0 a 10 y R_{25} son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; y

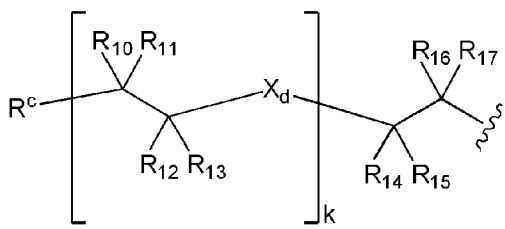
en la que R_8 y R_9 no son ambos hidrógeno.

Independientemente en algunas realizaciones de A y R_6 , e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, A y R_6 pueden ser, independientemente,



Fórmula IX

o



Fórmula XII

en la que y es un número entero desde 0 hasta 11; en la que k es un número entero desde 0 hasta 20;

en la que R^e es R^b , tal como se definió anteriormente;

en la que X_d están independientemente ausentes o son O;

en la que R^c es R^b , tal como se definió anteriormente;

en la que R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} en A son C, en la que el anillo de la fórmula IX es aromático; y

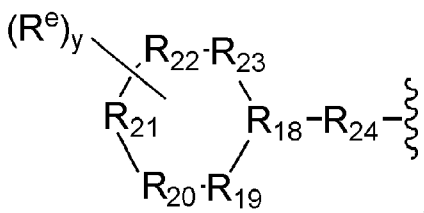
en la que R_{24} en A es $-(CR_{25}R_{25})_p-$, en la que p es un número entero desde 0 hasta 5, en la que cada R_{25} es, independientemente, hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; y

en la que, en A, R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} y R_{17} son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 .

Independientemente en algunas realizaciones de B es R^b , tal como se definió anteriormente, y

R^c es R^b , tal como se definió anteriormente.

Independientemente en algunas realizaciones de C, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, C puede ser



Fórmula IX

en la que

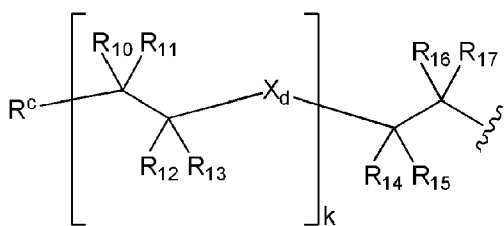
(i) R_{18} es carbono, uno o dos de R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} no adyacentes son O, el resto de R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} son

carbono, y es de 0 a 3, R^e son independientemente alquilo C_1-C_3 , alcoxilo C_1-C_3 , amino, alquilamino C_1-C_3 , dialquilamino C_1-C_3 , hidroxilo, alquenilo C_1-C_3 o alquinilo C_1-C_3 , el anillo de la fórmula IX no tiene dobles enlaces, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_p-X_b-(CR_{25}R_{25})_q-$, p es de 0 a 5, q es de 0 a 5, R_{25} son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 y X_b es O;

(ii) R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} son carbono, y es de 0 a 5, R^e son independientemente alquilo C_1-C_3 , alcoxilo C_1-C_3 , amino, alquilamino C_1-C_3 , dialquilamino C_1-C_3 , hidroxilo, alquenilo C_1-C_3 o alquinilo C_1-C_3 , el anillo de la fórmula IX es aromático, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_p-$, p es de 0 a 5 y R_{25} son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; o

(iii) R_{18} es N, R_{21} es SO_2 , R_{19} , R_{20} , R_{22} y R_{23} son carbono, el anillo de la fórmula IX no tiene dobles enlaces, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_p-$, p es de 0 a 10 y R_{25} son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 .

Independientemente en algunas realizaciones de A y R_6 , e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, A y R_6 pueden ser, independientemente,



Fórmula XII

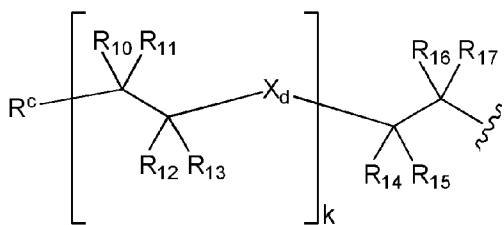
en la que k es un número entero desde 0 hasta 20;

en la que X_d están independientemente ausentes o son O;

en la que R^c es R^b , tal como se definió anteriormente; y

en la que R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} y R_{17} son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 .

En algunas realizaciones, A es



Fórmula XII

en la que cada k es, independientemente, un número entero desde 0 hasta 20;

en la que R^c es B;

en la que cada X_d está, independientemente, ausente o es O; y

en la que R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} y R_{17} son hidrógeno;

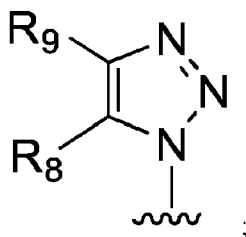
en la que preferiblemente k es 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7; cada X_d es O; y cada R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} y R_{17} es, independientemente, hidrógeno, alquilo C_1-C_3 ;

en la que más preferiblemente k es 2, 3 ó 4; cada X_d es O; y cada R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} y R_{17} es hidrógeno; y

en la que lo más preferiblemente A es $-CH_2-CH_2-(O-CH_2-CH_2)_3-$; y

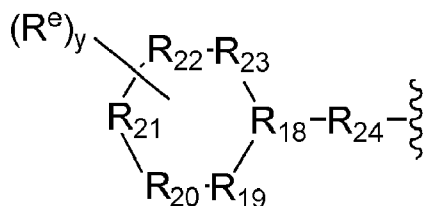
B y C son tal como se definieron anteriormente.

En algunas realizaciones, B es lo más preferiblemente



5 en la que R₈ es hidrógeno y R₉ es C;

A es R₆ y R₆ es -R_h-(R_g)_j o



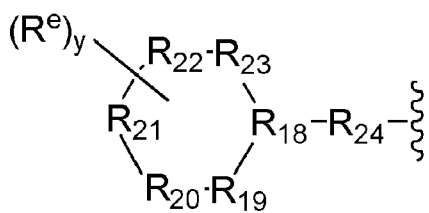
10

Fórmula IX

15 en la que R_h es C(R₅₉R₆₀), j es de 4 a 31, en la que el primer, tercer, cuarto, sexto, séptimo, noveno, décimo, duodécimo, decimotercero, decimoquinto, decimosexto, decimoctavo, decimonoveno, vigesimoprimer, vigesimosegundo, vigesimocuarto, vigesimoquinto, vigesimoséptimo, vigesimooctavo, trigésimo y trigésimoprimer R_g, si están presentes, son C(R₄₂R₄₃) y el segundo, quinto, octavo, undécimo, decimocuarto, decimoséptimo, vigésimo, vigesimotercer, vigesimosexto y vigesimonoveno R_g, si están presentes, son O, en la que R₅₉, R₆₀, R₄₂ y R₄₃ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₃,

20 en la que para R₆, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂ y R₂₃ son carbono, y es 1, R^e es R^b, el anillo de la fórmula IX es aromático, R₂₄ es -(CR₂₅R₂₅)_p-, p es de 0 a 10 y R₂₅ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₃; y

cada C es



25

Fórmula IX

en la que, para C,

30

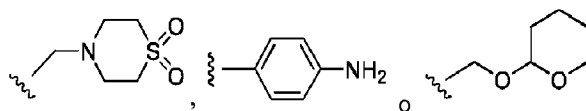
(i) R₁₈ es carbono, uno o dos de R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂ y R₂₃ no adyacentes son O, el resto de R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂ y R₂₃ son carbono, y es de 0 a 3, R^e son independientemente alquilo C₁-C₃, alcoxilo C₁-C₃, amino, alquilamino C₁-C₃, dialquilamino C₁-C₃, hidroxilo, alquenilo C₁-C₃ o alquinilo C₁-C₃, el anillo de la fórmula IX no tiene dobles enlaces, R₂₄ es -(CR₂₅R₂₅)_p-X_b-(CR₂₅R₂₅)_q-, p es de 0 a 5, q es de 0 a 5, R₂₅ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₃ y X_b es O⁻;

35

(ii) R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂ y R₂₃ son carbono, y es de 0 a 5, R^e son independientemente alquilo C₁-C₃, alcoxilo C₁-C₃, amino, alquilamino C₁-C₃, dialquilamino C₁-C₃, hidroxilo, alquenilo C₁-C₃ o alquinilo C₁-C₃, el anillo de la fórmula IX es aromático, R₂₄ es -(CR₂₅R₂₅)_p-, p es de 0 a 5 y R₂₅ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₃; o

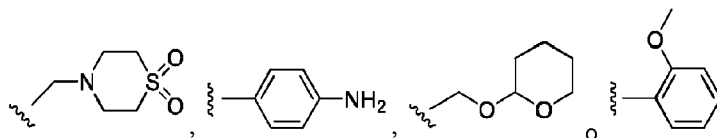
40

(iii) R₁₈ es N, R₂₁ es SO₂, R₁₉, R₂₀, R₂₂ y R₂₃ son carbono, el anillo de la fórmula IX no tiene dobles enlaces, R₂₄ es -(CR₂₅R₂₅)_p-, p es de 0 a 10 y R₂₅ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₃, y lo más preferiblemente C es

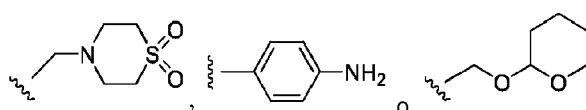


En algunas realizaciones, R_6 y A son $-CH_2-Ar-$ o $-CH_2-CH_2-(O-CH_2-CH_2)_3-$; R_2 es hidrógeno; R_8 y C son hidrógeno; y R_9 y C son

5



En algunas realizaciones, R_8 es hidrógeno; y R_9 y C son



10

Independientemente en algunas realizaciones de δ , e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, δ puede ser un número entero desde 1 hasta 30, desde 2 hasta 30, desde 3 hasta 30, desde 4 hasta 30, desde 5 hasta 30, desde 6 hasta 30, desde 7 hasta 30, desde 8 hasta 30, desde 9 hasta 30, desde 10 hasta 30, desde 11 hasta 30, desde 12 hasta 30, desde 13 hasta 30, desde 14 hasta 30, desde 15 hasta 30, desde 16 hasta 30, desde 17 hasta 30, desde 18 hasta 30, desde 19 hasta 30, desde 20 hasta 30, desde 21 hasta 30, desde 22 hasta 30, desde 23 hasta 30, desde 24 hasta 30, desde 25 hasta 30, desde 26 hasta 30, desde 27 hasta 30, desde 28 hasta 30, desde 29 hasta 30, desde 1 hasta 29, desde 2 hasta 29, desde 3 hasta 29, desde 4 hasta 29, desde 5 hasta 29, desde 6 hasta 29, desde 7 hasta 29, desde 8 hasta 29, desde 9 hasta 29, desde 10 hasta 29, desde 11 hasta 29, desde 12 hasta 29, desde 13 hasta 29, desde 14 hasta 29, desde 15 hasta 29, desde 16 hasta 29, desde 17 hasta 29, desde 18 hasta 29, desde 19 hasta 29, desde 20 hasta 29, desde 21 hasta 29, desde 22 hasta 29, desde 23 hasta 29, desde 24 hasta 29, desde 25 hasta 29, desde 26 hasta 29, desde 27 hasta 29, desde 28 hasta 29, desde 1 hasta 28, desde 2 hasta 28, desde 3 hasta 28, desde 4 hasta 28, desde 5 hasta 28, desde 6 hasta 28, desde 7 hasta 28, desde 8 hasta 28, desde 9 hasta 28, desde 10 hasta 28, desde 11 hasta 28, desde 12 hasta 28, desde 13 hasta 28, desde 14 hasta 28, desde 15 hasta 28, desde 16 hasta 28, desde 17 hasta 28, desde 18 hasta 28, desde 19 hasta 28, desde 20 hasta 28, desde 21 hasta 28, desde 22 hasta 28, desde 23 hasta 28, desde 24 hasta 28, desde 25 hasta 28, desde 26 hasta 28, desde 27 hasta 28, desde 1 hasta 27, desde 2 hasta 27, desde 3 hasta 27, desde 4 hasta 27, desde 5 hasta 27, desde 6 hasta 27, desde 7 hasta 27, desde 8 hasta 27, desde 9 hasta 27, desde 10 hasta 27, desde 11 hasta 27, desde 12 hasta 27, desde 13 hasta 27, desde 14 hasta 27, desde 15 hasta 27, desde 16 hasta 27, desde 17 hasta 27, desde 18 hasta 27, desde 19 hasta 27, desde 20 hasta 27, desde 21 hasta 27, desde 22 hasta 27, desde 23 hasta 27, desde 24 hasta 27, desde 25 hasta 27, desde 26 hasta 27, desde 1 hasta 26, desde 2 hasta 26, desde 3 hasta 26, desde 4 hasta 26, desde 5 hasta 26, desde 6 hasta 26, desde 7 hasta 26, desde 8 hasta 26, desde 9 hasta 26, desde 10 hasta 26, desde 11 hasta 26, desde 12 hasta 26, desde 13 hasta 26, desde 14 hasta 26, desde 15 hasta 26, desde 16 hasta 26, desde 17 hasta 26, desde 18 hasta 26, desde 19 hasta 26, desde 20 hasta 26, desde 21 hasta 26, desde 22 hasta 26, desde 23 hasta 26, desde 24 hasta 26, desde 25 hasta 26, desde 1 hasta 25, desde 2 hasta 25, desde 3 hasta 25, desde 4 hasta 25, desde 5 hasta 25, desde 6 hasta 25, desde 7 hasta 25, desde 8 hasta 25, desde 9 hasta 25, desde 10 hasta 25, desde 11 hasta 25, desde 12 hasta 25, desde 13 hasta 25, desde 14 hasta 25, desde 15 hasta 25, desde 16 hasta 25, desde 17 hasta 25, desde 18 hasta 25, desde 19 hasta 25, desde 20 hasta 25, desde 21 hasta 25, desde 22 hasta 25, desde 23 hasta 25, desde 24 hasta 25, desde 1 hasta 24, desde 2 hasta 24, desde 3 hasta 24, desde 4 hasta 24, desde 5 hasta 24, desde 6 hasta 24, desde 7 hasta 24, desde 8 hasta 24, desde 9 hasta 24, desde 10 hasta 24, desde 11 hasta 24, desde 12 hasta 24, desde 13 hasta 24, desde 14 hasta 24, desde 15 hasta 24, desde 16 hasta 24, desde 17 hasta 24, desde 18 hasta 24, desde 19 hasta 24, desde 20 hasta 24, desde 21 hasta 24, desde 22 hasta 24, desde 23 hasta 24, desde 1 hasta 23, desde 2 hasta 23, desde 3 hasta 23, desde 4 hasta 23, desde 5 hasta 23, desde 6 hasta 23, desde 7 hasta 23, desde 8 hasta 23, desde 9 hasta 23, desde 10 hasta 23, desde 11 hasta 23, desde 12 hasta 23, desde 13 hasta 23, desde 14 hasta 23, desde 15 hasta 23, desde 16 hasta 23, desde 17 hasta 23, desde 18 hasta 23, desde 19 hasta 23, desde 20 hasta 23, desde 21 hasta 23, desde 22 hasta 23, desde 1 hasta 22, desde 2 hasta 22, desde 3 hasta 22, desde 4 hasta 22, desde 5 hasta 22, desde 6 hasta 22, desde 7 hasta 22, desde 8 hasta 22, desde 9 hasta 22, desde 10 hasta 22, desde 11 hasta 22, desde 12 hasta 22, desde 13 hasta 22, desde 14 hasta 22, desde 15 hasta 22, desde 16 hasta 22, desde 17 hasta 22, desde 18 hasta 22, desde 19 hasta 22, desde 20 hasta 22, desde 21 hasta 22, desde 1 hasta 21, desde 2 hasta 21, desde 3 hasta 21, desde 4 hasta 21, desde 5 hasta 21, desde 6 hasta 21, desde 7 hasta 21, desde 8 hasta 21, desde 9 hasta 21, desde 10 hasta 21, desde 11 hasta 21, desde 12 hasta 21, desde 13 hasta 21, desde 14 hasta 21, desde 15 hasta 21, desde 16 hasta 21, desde 17 hasta 21, desde 18 hasta 21, desde 19 hasta 21, desde 20 hasta 21, desde 1 hasta 20, desde 2 hasta 20, desde 3 hasta 20, desde 4 hasta 20, desde 5 hasta 20, desde 6 hasta 20, desde 7 hasta 20, desde 8 hasta 20, desde 9 hasta 20, desde 10 hasta 20, desde 11 hasta 20, desde 12

[illegible]

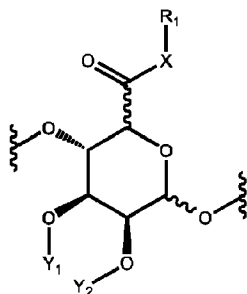
Independientemente en algunas realizaciones de a, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, a puede ser un número entero desde 1 hasta 10, desde 2 hasta 10, desde 3 hasta 10, desde 4 hasta 10, desde 5 hasta 10, desde 6 hasta 10, desde 7 hasta 10, desde 8 hasta 10, desde 9 hasta 10, desde 1 hasta 9, desde 2 hasta 9, desde 3 hasta 9, desde 4 hasta 9, desde 5 hasta 9, desde 6 hasta 9, desde 7 hasta 9, desde 8 hasta 9, desde 1 hasta 8, desde 2 hasta 8, desde 3 hasta 8, desde 4 hasta 8, desde 5 hasta 8, desde 6 hasta 8, desde 7 hasta 8, desde 1 hasta 7, desde 2 hasta 7, desde 3 hasta 7, desde 4 hasta 7, desde 5 hasta 7, desde 6 hasta 7, desde 1 hasta 6, desde 2 hasta 6, desde 3 hasta 6, desde 4 hasta 6, desde 5 hasta 6, desde 1 hasta 5, desde 2 hasta 5, desde 3 hasta 5, desde 4 hasta 5, desde 1 hasta 4, desde 2 hasta 4, desde 3 hasta 4, desde 1 hasta 3, desde 2 hasta 3 o desde 1 hasta 2. Independientemente en algunas realizaciones de a, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, a puede ser 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10.

Independientemente en algunas realizaciones de a, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, a puede ser un número entero desde 1 hasta 5, desde 2 hasta 5, desde 3 hasta 5, desde 4 hasta 5, desde 1 hasta 4, desde 2 hasta 4, desde 3 hasta 4, desde 1

hasta 3, desde 2 hasta 3 o desde 1 hasta 2. En realizaciones preferidas, a es 1, 2, 3, 4 ó 5.

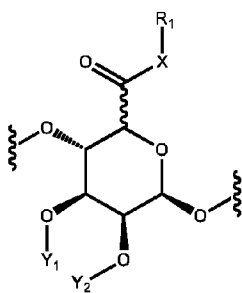
En algunas realizaciones, los alginatos modificados son polímeros de alginato que contienen uno o más monómeros covalentemente modificados definidos por la fórmula I

5

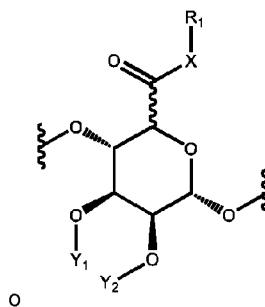


Fórmula I

10 En algunas realizaciones, el alginato modificado está definido por la fórmula Ia o la fórmula Ib



Fórmula Ia



Fórmula Ib

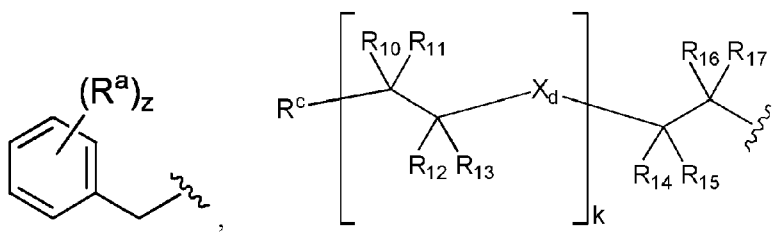
15

en las que, para la fórmula I, la fórmula Ia o la fórmula Ib,

X es oxígeno, azufre o NR₄;

20

R₁ es, independientemente, en el uno o más monómeros modificados,



Fórmula X

Fórmula XII

en la que k es un número entero desde 1 hasta 10; en la que z es un número entero desde 0 hasta 5; en la que X_d está ausente o es O;

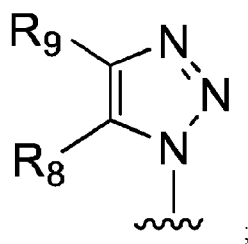
25

en la que R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₃₉, R₄₀ y R₄₁ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

y

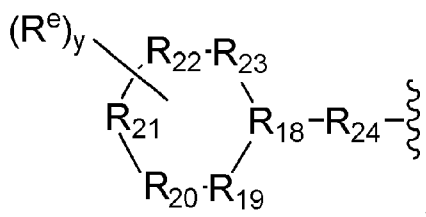
30

en las que R^a y R^c son independientemente



Fórmula XIII

5 en la que R_8 , R_9 o ambos son, independientemente, hidrógeno o



Fórmula IX

10 en la que, en R_8 o R_9 :

15 (i) R_{18} es carbono, uno o dos de R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} no adyacentes son O, el resto de R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} son carbono, y es de 0 a 3, R^e son independientemente alquilo C_1-C_3 , alcoxilo C_1-C_3 , amino, alquilamino C_1-C_3 , dialquilamino C_1-C_3 , hidroxilo, alquenilo C_1-C_3 o alquinilo C_1-C_3 , el anillo de la fórmula IX no tiene dobles enlaces, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_p-X_b-(CR_{25}R_{25})_q-$, p es de 0 a 5, q es de 0 a 5, R_{25} son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 y X_b es O;

20 (ii) R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} son carbono, y es de 0 a 5, R^e son independientemente alquilo C_1-C_3 , alcoxilo C_1-C_3 , amino, alquilamino C_1-C_3 , dialquilamino C_1-C_3 , hidroxilo, alquenilo C_1-C_3 o alquinilo C_1-C_3 , el anillo de la fórmula IX es aromático, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_p-$, p es de 0 a 5 y R_{25} son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; o

25 (iii) R_{18} es N, R_{21} es SO_2 , R_{19} , R_{20} , R_{22} y R_{23} son carbono, el anillo de la fórmula IX no tiene dobles enlaces, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_p-$, p es de 0 a 10 y R_{25} son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ;

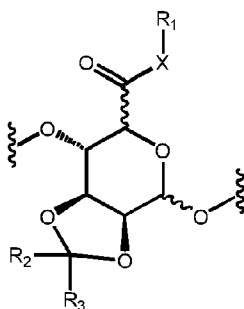
en la que R_8 y R_9 no son ambos hidrógeno;

en las que

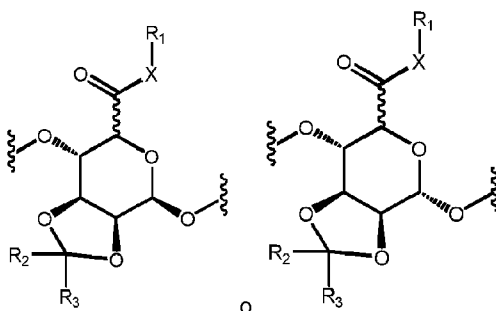
30 Y_1 e Y_2 son independientemente hidrógeno o $-PO(OR_5)_2$; o

Y_2 está ausente, e Y_1 , junto con los dos átomos de oxígeno a los que Y_1 e Y_2 están unidos, forman una estructura cíclica tal como se muestra en la fórmula II, la fórmula IIa, la fórmula IIb o una combinación de la fórmula IIa y la fórmula IIb

35



Fórmula II



fórmula IIa

fórmula IIb

5 en las que, para la fórmula II, la fórmula IIa o la fórmula IIb,

10 R_2 y R_3 son, independientemente, hidrógeno o una agrupación orgánica que contiene cualquier número de átomos de carbono, 1-30 átomos de carbono, 1-20 átomos de carbono o 1-14 átomos de carbono, y que incluye opcionalmente uno o más heteroátomos tales como oxígeno, azufre o nitrógeno que se agrupan en formatos estructurales lineales, ramificados o cíclicos, siendo agrupaciones de R_2 y R_3 representativas grupo alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, alcoxilo, alcoxilo sustituido, fenoxilo, fenoxilo sustituido, aroxilo, aroxilo sustituido, alquiltio, alquiltio sustituido, feniltio, feniltio sustituido, ariltio, ariltio sustituido, carbonilo, carbonilo sustituido, carboxilo, carboxilo sustituido, amino, amino sustituido, amido, amido sustituido, poliarilo, poliarilo sustituido, cíclico C_3-C_{20} , cíclico C_3-C_{20} sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, aminoácido, poli(etilenglicol), poli(ácido láctico-co-glicólico), péptido o polipéptido; o

15 R_2 y R_3 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico no sustituido o sustituido de 3 a 8 miembros; y

20 R_4 y R_5 son, independientemente, hidrógeno o una agrupación orgánica que contiene cualquier número de átomos de carbono, 1-30 átomos de carbono, 1-20 átomos de carbono o 1-14 átomos de carbono, y que incluye opcionalmente uno o más heteroátomos tales como oxígeno, azufre o nitrógeno que se agrupan en formatos estructurales lineales, ramificados o cíclicos, siendo agrupaciones orgánicas representativas grupo alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, alcoxilo, alcoxilo sustituido, fenoxilo, fenoxilo sustituido, aroxilo, aroxilo sustituido, alquiltio, alquiltio sustituido, feniltio, feniltio sustituido, ariltio, ariltio sustituido, carbonilo, carbonilo sustituido, carboxilo, carboxilo sustituido, amino, amino sustituido, amido, amido sustituido, poliarilo, poliarilo sustituido, cíclico C_3-C_{20} , cíclico C_3-C_{20} sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, aminoácido, poli(etilenglicol), poli(ácido láctico-co-glicólico), péptido o polipéptido.

25 En algunas realizaciones, y en la fórmula IX es un número entero desde 0 hasta 3; R^e es independientemente amino, hidroxilo, tiol, oxo, fosfato o alquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , alquilamino C_1-C_6 o alquiltio C_1-C_6 sustituido o no sustituido;

30 donde R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} son independientemente C, O, N o S, donde los enlaces entre R_{18} a R_{23} adyacentes son dobles o sencillos según la valencia, y donde R_{18} a R_{23} están unidos a ninguno, uno o dos hidrógenos según la valencia; y

35 donde R_{24} es independientemente $-(CR_{25}R_{25})_p-$ o $-(CR_{25}R_{25})_p-X_b-(CR_{25}R_{25})_q-$, donde p y q son independientemente números enteros desde 0 hasta 3, donde X_b está ausente, es $-O-$, $-S-$, $-SO_2-$ o NR_4 , donde cada R_{25} está, según permita la valencia, independientemente ausente, es hidrógeno, $=O$, $=S$, $-OH$, $-SH$, $-NR_4$, donde R_4 es alquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , alquilamino C_1-C_6 o alquiltio C_1-C_6 sustituido o no sustituido.

40 En algunas realizaciones, y en la fórmula IX es 2, R_{18} es N, R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} o R_{23} es S, ambos R^e son oxo y están unidos al S y la totalidad de los enlaces entre R_{18} a R_{23} adyacentes son sencillos.

45 En algunas realizaciones, y en la fórmula IX es 2, ambos R^e son oxo y están unidos a R_{21} , R_{18} es N, R_{21} es S y la totalidad de los enlaces entre R_{18} a R_{23} adyacentes son sencillos.

50 En algunas realizaciones, y en la fórmula IX es 2, ambos R^e son oxo y están unidos a R_{21} , R_{18} es N, R_{21} es S y la totalidad de los enlaces entre R_{18} a R_{23} adyacentes son sencillos, X_b está ausente, q es 0, p es 1 y cada R_{25} es hidrógeno.

55 En algunas realizaciones, y en la fórmula IX es 1, R^e es amino, y tres de los enlaces entre R_{18} a R_{23} adyacentes son dobles y tres de los enlaces entre R_{18} a R_{23} adyacentes son sencillos.

En algunas realizaciones, y en la fórmula IX es 1, R^e es amino y está unido a R₂₁, y tres de los enlaces entre R₁₈ a R₂₃ adyacentes son dobles y tres de los enlaces entre R₁₈ a R₂₃ adyacentes son sencillos.

5 En algunas realizaciones, y en la fórmula IX es 1, R^e es amino y está unido a R₂₁, y tres de los enlaces entre R₁₈ a R₂₃ adyacentes son dobles y tres de los enlaces entre R₁₈ a R₂₃ adyacentes son sencillos, X_b está ausente, p es 0 y q es 0.

10 En algunas realizaciones, y en la fórmula IX es 0, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂ o R₂₃ es O y la totalidad de los enlaces entre R₁₈ a R₂₃ adyacentes son sencillos.

En algunas realizaciones, y en la fórmula IX es 0, R₁₉ es O y la totalidad de los enlaces entre R₁₈ a R₂₃ adyacentes son sencillos.

15 En algunas realizaciones, y en la fórmula IX es 0, R₁₉ es O, la totalidad de los enlaces entre R₁₈ a R₂₃ adyacentes son sencillos, X_b es oxígeno, p es 1, q es 0 y cada R₂₅ es hidrógeno.

En algunas realizaciones, R₁₉ y R₂₃ de la fórmula IX son O y la totalidad de los enlaces entre R₁₈ a R₂₃ adyacentes son sencillos.

20 En algunas realizaciones, R₁₉ y R₂₃ de la fórmula IX son O, los enlaces entre R₁₈ y R₁₉ y entre R₂₁ y R₂₂ son dobles enlaces y el resto de los enlaces en el anillo son enlaces sencillos.

25 En algunas realizaciones, y en la fórmula IX es 1, R^e es alcoxilo y está unido a R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₁, R₂₂ o R₂₃, tres de los enlaces entre R₁₈ a R₂₃ adyacentes son dobles y tres de los enlaces entre R₁₈ a R₂₃ adyacentes son sencillos.

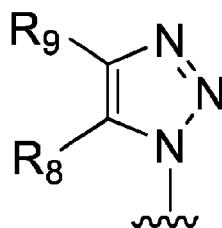
En algunas realizaciones, y en la fórmula IX es 1, R^e es alcoxilo y está unido a R₁₉, tres de los enlaces entre R₁₈ a R₂₃ adyacentes son dobles y tres de los enlaces entre R₁₈ a R₂₃ adyacentes son sencillos.

30 En algunas realizaciones, y en la fórmula IX es 1, R^e es metoxilo y está unido a R₁₉, R₁₈ a R₂₃ son átomos de carbono, tres de los enlaces entre R₁₈ a R₂₃ adyacentes son dobles y tres de los enlaces entre R₁₈ a R₂₃ adyacentes son sencillos, X_b está ausente, p es 0 y q es 0.

En algunas realizaciones, y en la fórmula IX es 1, R^e es hidroxilo.

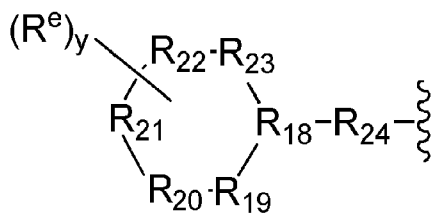
35 En algunas realizaciones, y en la fórmula IX es 1 y R^e es hidroxilo unido a la posición *para*- al grupo metileno.

En algunas realizaciones, y en la fórmula IX es 1, R^e es la fórmula XIII mostrada a continuación:



40 en la que R₈ es un alquilo sustituido y R₉ es un dialquilamino, o R₈ es un dialquilamino y R₉ es un alquilo sustituido, en la que el alquilo sustituido es hidroximetilo y el dialquilamino es *N,N*-dietilamino.

En algunas realizaciones, y en la fórmula IX es 1, R^e es la fórmula XIII, en la que R₈ es hidrógeno y R₉ es la fórmula IX mostrada a continuación:



50

Fórmula IX

o R_8 es la fórmula IX y R_9 es hidrógeno. En algunas realizaciones, y en la fórmula IX es 0, R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} o R_{23} es O y la totalidad de los enlaces entre R_{18} a R_{23} adyacentes son sencillos. En algunas realizaciones, y en la fórmula IX es 0, R_{19} es O y la totalidad de los enlaces entre R_{18} a R_{23} adyacentes son sencillos. En algunas realizaciones, y en la fórmula IX es 0, R_{19} es O, la totalidad de los enlaces entre R_{18} a R_{23} adyacentes son sencillos, X_b es oxígeno, p es 1, q es 0 y cada R_{25} es hidrógeno.

En algunas realizaciones, y en la fórmula IX es 1 y R^e es hidroxilo unido a la posición *para*- al grupo metileno.

En algunas realizaciones de la fórmula XII, k es 1 y R^c es hidroxilo.

En algunas realizaciones de la fórmula XII, k es 1, R^c es hidroxilo y X_d está ausente.

En algunas realizaciones de la fórmula XII, k es 1, R^c es hidroxilo, X_d está ausente y R_{10} - R_{17} son hidrógeno.

En algunas realizaciones de la fórmula XII, R^c es alcoxilo.

En algunas realizaciones de la fórmula XII, R^c es metoxilo y X_d es O.

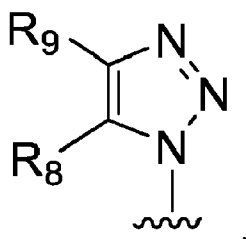
En algunas realizaciones de la fórmula XII, R^c es metoxilo, X_d es O y R_{10} - R_{17} son hidrógeno.

En algunas realizaciones de la fórmula XII, k es 2 y R^c es alquilamino.

En algunas realizaciones de la fórmula XII, k es 2, R^c es metilamino y X_d está ausente.

En algunas realizaciones de la fórmula XII, k es 2, R^c es metilamino, X_d está ausente y R_{10} - R_{17} son hidrógeno.

En algunas realizaciones de la fórmula XII, k es 3, X_d es O y R^c es la fórmula XIII mostrada a continuación:



Fórmula XIII

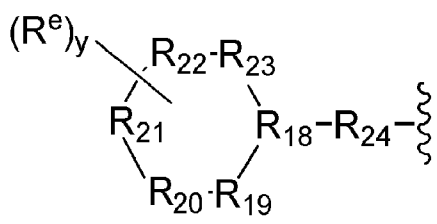
en la que R_8 y R_9 son alquilo.

En algunas realizaciones de la fórmula XII, k es 3, X_d es O y R^c es la fórmula XIII, en la que R_8 y R_9 son metilo.

En algunas realizaciones de la fórmula XII, k es 3, X_d es O y R^c es la fórmula XIII, en la que R_8 es hidrógeno y R_9 es carbonilo, o R_8 es carbonilo y R_9 es hidrógeno.

En algunas realizaciones de la fórmula XII, k es 3, X_d es O y R^c es la fórmula XIII, en la que R_8 es hidrógeno y R_9 es acetilo, o R_8 es acetilo y R_9 es hidrógeno.

En algunas realizaciones de la fórmula XII, k es 3 y R^c es la fórmula XIII, R_8 es hidrógeno y R_9 es la fórmula IX mostrada a continuación:



Fórmula IX

o R_8 es hidrógeno y R_9 es la fórmula IX.

En algunas realizaciones de la fórmula XII, k es 3 y R^c es la fórmula XIII, en la que R₈ es hidrógeno y R₉ es la fórmula IX, o R₈ es hidrógeno y R₉ es la fórmula IX, en la que y en la fórmula IX es 2, R₁₈ es N, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂ o R₂₃ es S, ambos R^e son oxo y están unidos al S y la totalidad de los enlaces entre R₁₈ a R₂₃ adyacentes son sencillos.

En algunas realizaciones de la fórmula XII, k es 3 y R^c es la fórmula XIII, en la que R₈ es hidrógeno y R₉ es la fórmula IX, o R₈ es hidrógeno y R₉ es la fórmula IX, en la que y en la fórmula IX es 2, ambos R^e son oxo y están unidos a R₂₁, R₁₈ es N, R₂₁ es S y la totalidad de los enlaces entre R₁₈ a R₂₃ adyacentes son sencillos.

En algunas realizaciones de la fórmula XII, k es 3 y R^c es la fórmula XIII, en la que R₈ es hidrógeno y R₉ es la fórmula IX, o R₈ es hidrógeno y R₉ es la fórmula IX, en la que y en la fórmula IX es 2, ambos R^e son oxo y están unidos a R₂₁, R₁₈ es N, R₂₁ es S y la totalidad de los enlaces entre R₁₈ a R₂₃ adyacentes son sencillos, X_b está ausente, q es 0, p es 1 y cada R₂₅ es hidrógeno.

En algunas realizaciones de la fórmula XII, k es 3 y R^c es la fórmula XIII, en la que R₈ es hidrógeno y R₉ es la fórmula IX, o R₈ es hidrógeno y R₉ es la fórmula IX, en la que y en la fórmula IX es 1, R^e es amino, y tres de los enlaces entre R₁₈ a R₂₃ adyacentes son dobles y tres de los enlaces entre R₁₈ a R₂₃ adyacentes son sencillos.

En algunas realizaciones de la fórmula XII, k es 3 y R^c es la fórmula XIII, en la que R₈ es hidrógeno y R₉ es la fórmula IX, o R₈ es hidrógeno y R₉ es la fórmula IX, en la que y en la fórmula IX es 1, R^e es amino y está unido a R₂₁, y tres de los enlaces entre R₁₈ a R₂₃ adyacentes son dobles y tres de los enlaces entre R₁₈ a R₂₃ adyacentes son sencillos.

En algunas realizaciones de la fórmula XII, k es 3 y R^c es la fórmula XIII, en la que R₈ es hidrógeno y R₉ es la fórmula IX, o R₈ es hidrógeno y R₉ es la fórmula IX, en la que y en la fórmula IX es 1, R^e es amino y está unido a R₂₁, y tres de los enlaces entre R₁₈ a R₂₃ adyacentes son dobles y tres de los enlaces entre R₁₈ a R₂₃ adyacentes son sencillos, X_b está ausente, p es 0 y q es 0.

En algunas realizaciones de la fórmula XII, k es 3 y R^c es la fórmula XIII, en la que R₈ es hidrógeno y R₉ es la fórmula IX, o R₈ es hidrógeno y R₉ es la fórmula IX, en la que y en la fórmula IX es 0, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂ o R₂₃ es O y la totalidad de los enlaces entre R₁₈ a R₂₃ adyacentes son sencillos.

En algunas realizaciones de la fórmula XII, k es 3 y R^c es la fórmula XIII, en la que R₈ es hidrógeno y R₉ es la fórmula IX, o R₈ es hidrógeno y R₉ es la fórmula IX, en la que y en la fórmula IX es 0, R₁₉ es O y la totalidad de los enlaces entre R₁₈ a R₂₃ adyacentes son sencillos.

En algunas realizaciones de la fórmula XII, k es 3 y R^c es la fórmula XIII, en la que R₈ es hidrógeno y R₉ es la fórmula IX, o R₈ es hidrógeno y R₉ es la fórmula IX, en la que y en la fórmula IX es 0, R₁₉ es O, la totalidad de los enlaces entre R₁₈ a R₂₃ adyacentes son sencillos, X_b es oxígeno, p es 1, q es 0 y cada R₂₅ es hidrógeno.

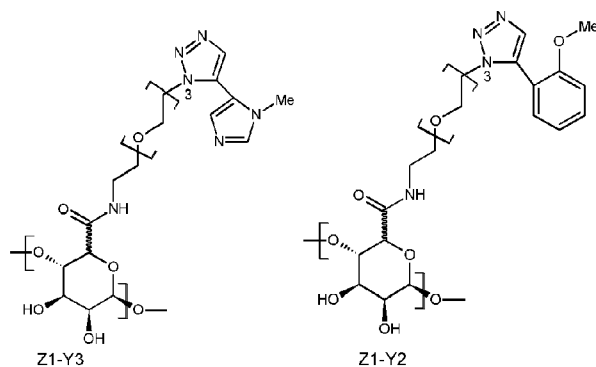
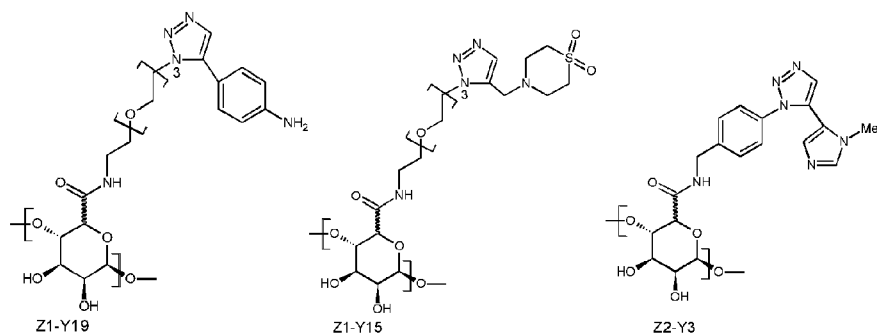
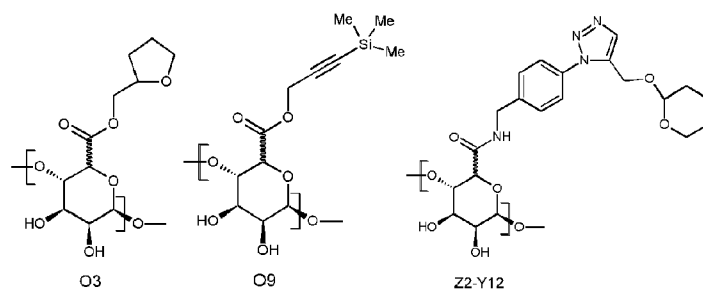
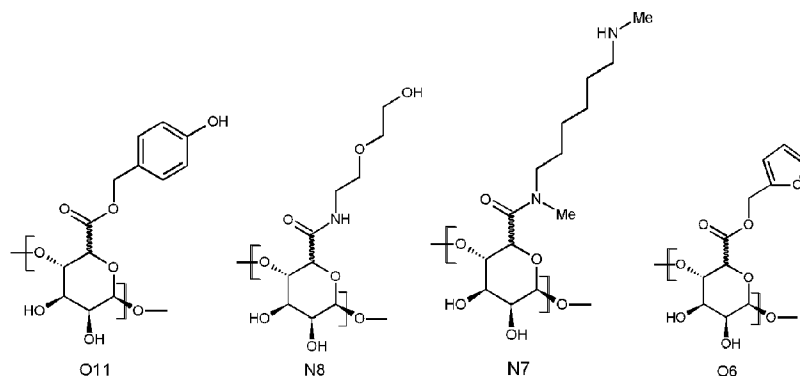
En algunas realizaciones de la fórmula XII, k es 3 y R^c es la fórmula XIII, en la que R₈ es hidrógeno y R₉ es la fórmula IX, o R₈ es hidrógeno y R₉ es la fórmula IX, en la que y en la fórmula IX es 1, R^e es alcoxilo y está unido a R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₁, R₂₂ o R₂₃, tres de los enlaces entre R₁₈ a R₂₃ adyacentes son dobles y tres de los enlaces entre R₁₈ a R₂₃ adyacentes son sencillos.

En algunas realizaciones de la fórmula XII, k es 3 y R^c es la fórmula XIII, en la que R₈ es hidrógeno y R₉ es la fórmula IX, o R₈ es hidrógeno y R₉ es la fórmula IX, en la que y en la fórmula IX es 1, R^e es alcoxilo y está unido a R₁₉, tres de los enlaces entre R₁₈ a R₂₃ adyacentes son dobles y tres de los enlaces entre R₁₈ a R₂₃ adyacentes son sencillos.

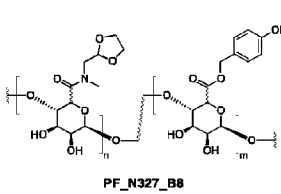
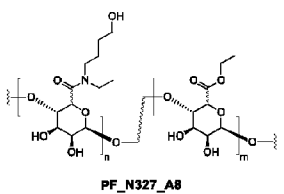
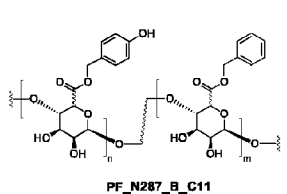
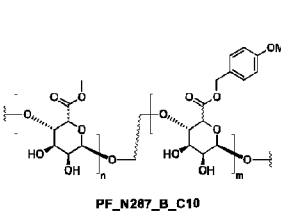
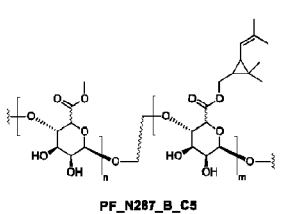
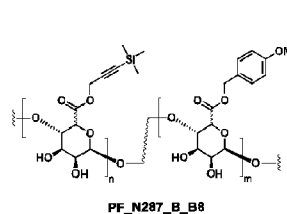
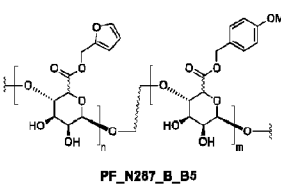
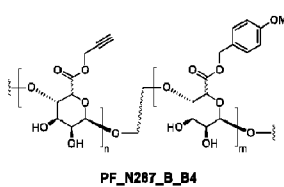
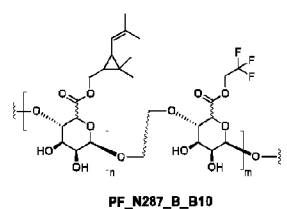
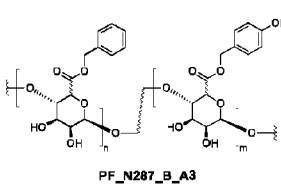
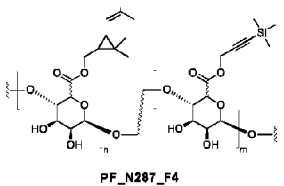
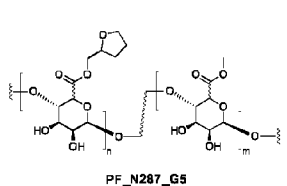
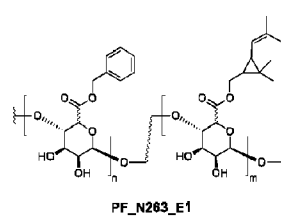
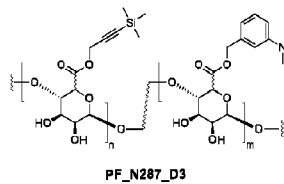
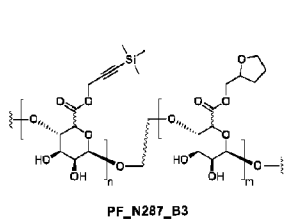
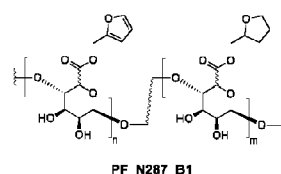
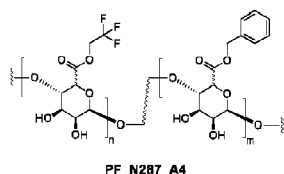
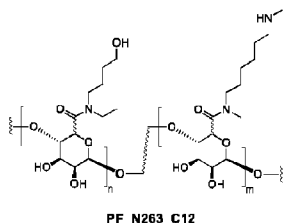
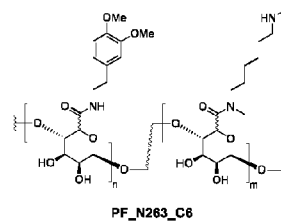
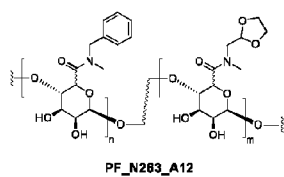
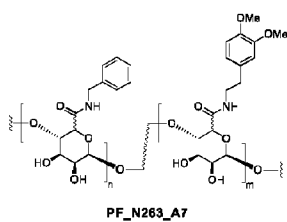
En algunas realizaciones de la fórmula XII, k es 3 y R^c es la fórmula XIII, en la que R₈ es hidrógeno y R₉ es la fórmula IX, o R₈ es hidrógeno y R₉ es la fórmula IX, en la que y en la fórmula IX es 1, R^e es alcoxilo tal como metoxilo, y está unido a R₁₉, R₁₈ a R₂₃ son átomos de carbono, tres de los enlaces entre R₁₈ a R₂₃ adyacentes son dobles y tres de los enlaces entre R₁₈ a R₂₃ adyacentes son sencillos, X_b está ausente, p es 0 y q es 0.

Los alginatos modificados pueden ser o bien polímeros de alginato modificados de manera individual o bien polímeros de alginato modificados de manera múltiple. Los polímeros de alginato modificados de manera individual son polímeros de alginato que contienen uno o más monómeros covalentemente modificados, en los que sustancialmente todos los monómeros covalentemente modificados presentan la misma modificación covalente (es decir, el polímero contiene un "tipo" o una especie de monómero covalentemente modificado). Los polímeros de alginato modificados de manera múltiple son polímeros de alginato que contienen monómeros covalentemente modificados, en los que sustancialmente todos los monómeros covalentemente modificados no presentan la misma modificación covalente (es decir, el polímero contiene dos o más "tipos" o especies de monómeros covalentemente modificados).

En algunas realizaciones, el polímero de alginato modificado es un polímero de alginato modificado de manera individual. A continuación se muestran determinados ejemplos de polímeros de alginato modificados de manera individual:

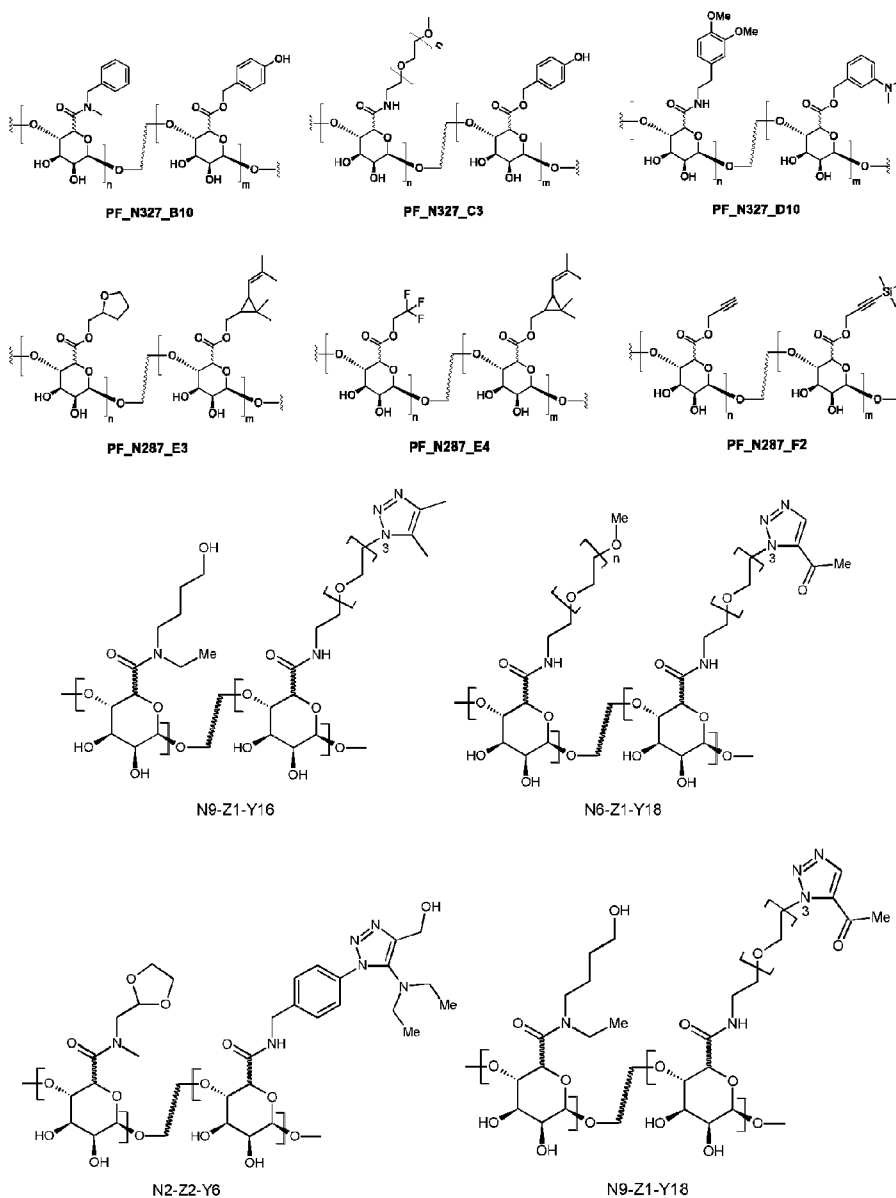


En realizaciones preferidas, el polímero de alginato modificado es un polímero de alginato modificado de manera múltiple que presenta una estructura principal de polisacárido que contiene monómeros de manuronato, monómeros de guluronato, una primera especie o tipo de monómero covalentemente modificado definido por la fórmula I y una segunda especie o tipo de monómero covalentemente modificado definido por la fórmula I. A continuación se muestran determinados ejemplos de polímeros de alginato modificados de manera múltiple.

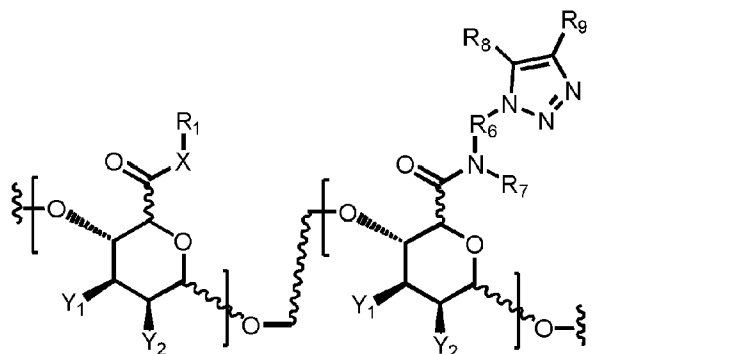


5

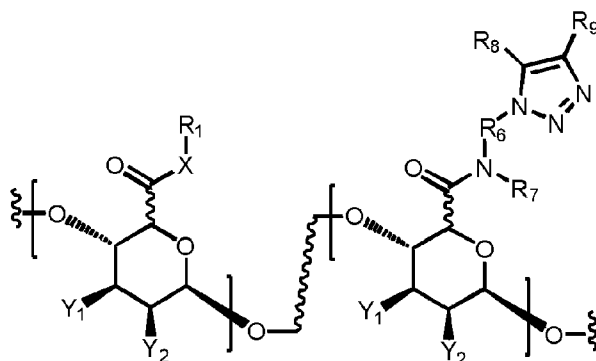
10



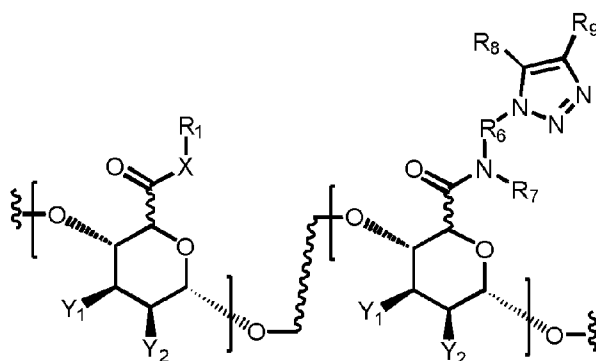
En algunas realizaciones, los alginatos modificados de manera múltiple son polímeros de alginato que contienen uno o más monómeros covalentemente modificados que tienen una estructura según la fórmula III, la fórmula IIIa, la fórmula IIIb o una combinación de la fórmula IIIa y la fórmula IIIb



Fórmula III



Fórmula IIIa



Fórmula IIIb

en las que, para la fórmula III, la fórmula IIIa o la fórmula IIIb,

X es oxígeno, azufre o NR_4 ;

R_6 , R_8 y R_9 son tal como se definieron anteriormente para la fórmula I,

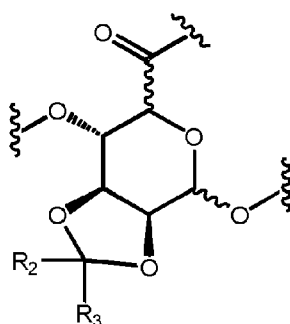
R_7 es hidrógeno o una agrupación orgánica que contiene cualquier número de átomos de carbono, 1-30 átomos de carbono, 1-20 átomos de carbono o 1-14 átomos de carbono, y que incluye opcionalmente uno o más heteroátomos tales como oxígeno, azufre o nitrógeno que se agrupan en formatos estructurales lineales, ramificados o cíclicos, siendo agrupaciones de R_4 y R_5 representativas grupo alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, fenilo, fenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, alcoxilo, alcoxilo sustituido, fenoxilo, fenoxilo sustituido, aroxilo, aroxilo sustituido, alquiltio, alquiltio sustituido, feniltio, feniltio sustituido, ariltio, ariltio sustituido, carbonilo, carbonilo sustituido, carboxilo, carboxilo sustituido, amino, amino sustituido, amido, amido sustituido, poliarilo, poliarilo sustituido, cíclico $\text{C}_3\text{-C}_{20}$, cíclico $\text{C}_3\text{-C}_{20}$ sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, aminoácido, poli(etilenglicol), poli(ácido láctico-co-glicólico), péptido o polipéptido;

R_1 es, independientemente, hidrógeno o una agrupación orgánica que contiene cualquier número de átomos de carbono, 1-30 átomos de carbono, 1-20 átomos de carbono o 1-14 átomos de carbono, y que incluye opcionalmente uno o más heteroátomos tales como oxígeno, azufre o nitrógeno que se agrupan en formatos estructurales lineales, ramificados o cíclicos, siendo agrupaciones orgánicas representativas aquellas presentes en U_1 , $\text{U}_1 + \text{Q}_1$, $\text{U}_1 + \text{Q}_2$, $\text{U}_1 + \text{Q}_3$, $\text{U}_1 + \text{Q}_4$, $\text{U}_1 + \text{Q}_1 + \text{Q}_2$, $\text{U}_1 + \text{Q}_1 + \text{Q}_3$, $\text{U}_1 + \text{Q}_1 + \text{Q}_4$, $\text{U}_1 + \text{Q}_2 + \text{Q}_3$, $\text{U}_1 + \text{Q}_2 + \text{Q}_4$, $\text{U}_1 + \text{Q}_3 + \text{Q}_4$, $\text{U}_1 + \text{Q}_1 + \text{Q}_2 + \text{Q}_3$, $\text{U}_1 + \text{Q}_1 + \text{Q}_2 + \text{Q}_4$, $\text{U}_1 + \text{Q}_1 + \text{Q}_3 + \text{Q}_4$, $\text{U}_1 + \text{Q}_2 + \text{Q}_3 + \text{Q}_4$ y $\text{U}_1 + \text{Q}_1 + \text{Q}_2 + \text{Q}_3 + \text{Q}_4$, preferiblemente $\text{U}_1 + \text{Q}_1 + \text{Q}_2 + \text{Q}_3$;

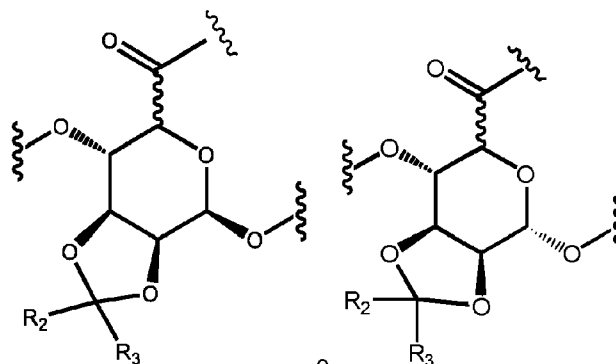
en las que

Y_1 e Y_2 son independientemente hidrógeno o $-\text{PO}(\text{OR}_5)_2$; o

Y_2 está ausente, e Y_1 , junto con los dos átomos de oxígeno a los que Y_1 e Y_2 están unidos, forman una estructura cíclica tal como se muestra en la fórmula IV, la fórmula IVa, la fórmula IVb o una combinación de la fórmula IVa y la fórmula IVb



Fórmula IV



fórmula IVa

fórmula IVb

en las que, para la fórmula IV, la fórmula IVa y la fórmula IVb

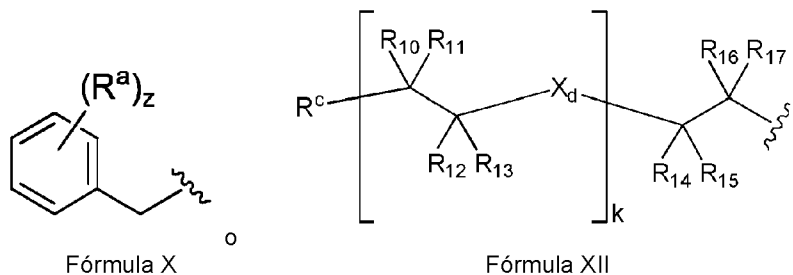
R_2 y R_3 son, independientemente, hidrógeno o una agrupación orgánica que contiene cualquier número de átomos de carbono, 1-30 átomos de carbono, 1-20 átomos de carbono o 1-14 átomos de carbono, y que incluye opcionalmente uno o más heteroátomos tales como oxígeno, azufre o nitrógeno que se agrupan en formatos estructurales lineales, ramificados o cíclicos, siendo agrupaciones de R_2 y R_3 representativas grupo alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, alcoxilo, alcoxilo sustituido, fenoxilo, fenoxilo sustituido, aroxilo, aroxilo sustituido, alquiltio, alquiltio sustituido, feniltio, feniltio sustituido, ariltio, ariltio sustituido, carbonilo, carbonilo sustituido, carboxilo, carboxilo sustituido, amino, amino sustituido, amido, amido sustituido, poliarilo, poliarilo sustituido, cíclico C_3-C_{20} , cíclico C_3-C_{20} sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, aminoácido, poli(etilenglicol), poli(ácido láctico-co-glicólico), péptido o polipéptido; o

R_2 y R_3 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico no sustituido o sustituido de 3 a 8 miembros; y

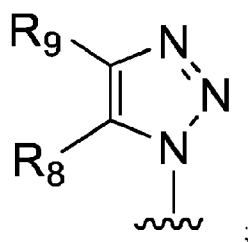
R_4 y R_5 son, independientemente, hidrógeno o una agrupación orgánica que contiene cualquier número de átomos de carbono, 1-30 átomos de carbono, 1-20 átomos de carbono o 1-14 átomos de carbono, y que incluye opcionalmente uno o más heteroátomos tales como oxígeno, azufre o nitrógeno que se agrupan en formatos estructurales lineales, ramificados o cíclicos, siendo agrupaciones de R_4 y R_5 representativas grupo alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, alcoxilo, alcoxilo sustituido, fenoxilo, fenoxilo sustituido, aroxilo, aroxilo sustituido, alquiltio, alquiltio sustituido, feniltio, feniltio sustituido, ariltio, ariltio sustituido, carbonilo, carbonilo sustituido, carboxilo, carboxilo sustituido, amino, amino sustituido, amido, amido sustituido, poliarilo, poliarilo sustituido, cíclico C_3-C_{20} , cíclico C_3-C_{20} sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, aminoácido, poli(etilenglicol), poli(ácido láctico-co-glicólico), péptido o polipéptido.

En algunas realizaciones, R_1 es

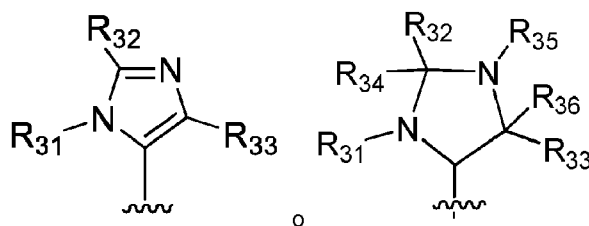
(A)



en la que k es independientemente un número entero desde 1 hasta 30; en la que z es un número entero desde 0 hasta 4; en la que X_d es O o S; en la que R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} y R_{17} son independientemente hidrógeno, U_1 , $U_1 + Q_1$, $U_1 + Q_2$, $U_1 + Q_3$, $U_1 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2$, $U_1 + Q_1 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$ y $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$, preferiblemente $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3$; y en las que R^a y R^c son independientemente U_3 , $U_3 + Q_1$, $U_3 + Q_2$, $U_3 + Q_3$, $U_3 + Q_4$, $U_3 + Q_2 + Q_2$, $U_3 + Q_2 + Q_3$, $U_3 + Q_1 + Q_4$, $U_3 + Q_2 + Q_3$, $U_3 + Q_2 + Q_4$, $U_3 + Q_3 + Q_4$, $U_3 + Q_1 + Q_2 + Q_3$, $U_3 + Q_1 + Q_2 + Q_4$, $U_3 + Q_1 + Q_3 + Q_4$, $U_3 + Q_2 + Q_3 + Q_4$ y $U_3 + Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$, preferiblemente $U_3 + Q_1 + Q_3$; o junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico no sustituido o sustituido de 3 a 8 miembros o



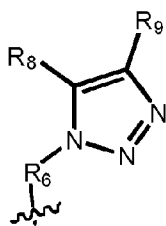
en la que R_8 , R_9 o ambos son, independientemente, hidrógeno,



en las que R_{31} , R_{32} , R_{33} , R_{34} , R_{35} y R_{36} son, independientemente, hidrógeno, U_1 , $U_1 + Q_1$, $U_1 + Q_2$, $U_1 + Q_3$, $U_1 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2$, $U_1 + Q_1 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$ y $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$, preferiblemente $U_1 + Q_1 + Q_3$;

en las que R_{31} , R_{34} , R_{35} y R_{36} están independientemente presentes o ausentes según la valencia, y en las que los enlaces del anillo son dobles o sencillos según la valencia.

Debe entenderse que la fórmula III, la fórmula IIIa y la fórmula IIIb también representan un alginato modificado de manera individual, tal como cuando X es $-NR_7$ y R_1 es



En algunas realizaciones, los alginatos modificados son polímeros de alginato que contienen una o más unidades de alginatos covalentemente modificados descritas por la fórmula I, la fórmula Ia, la fórmula Ib, combinaciones de la fórmula Ia y la fórmula Ib, la fórmula II, la fórmula IIa, la fórmula IIb, combinaciones de la fórmula IIa y la fórmula IIb, la fórmula III, la fórmula IIIa, la fórmula IIIb, combinaciones de la fórmula IIIa y la fórmula IIIb, la fórmula IV, la fórmula IVa, la fórmula IVb o combinaciones de la fórmula IVa y la fórmula IVb, en los que las características de la fórmula I, la fórmula Ia, la fórmula Ib, la fórmula II, la fórmula IIa y la fórmula IIb son tal como se definieron anteriormente, y para cada una de la fórmula III, la fórmula IIIa, la fórmula IIIb, la fórmula IV, la fórmula IVa y la fórmula IVb, R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 y R_9 son independientemente hidrógeno o una agrupación orgánica que contiene cualquier número de átomos de carbono, 1-30 átomos de carbono, 1-20 átomos de carbono o 1-14 átomos de carbono, y que incluye opcionalmente uno o más heteroátomos tales como oxígeno, azufre o nitrógeno que se agrupan en formatos estructurales lineales, ramificados o cíclicos, siendo agrupaciones orgánicas representativas aquellas presentes en U_1 , $U_1 + Q_1$, $U_1 + Q_2$, $U_1 + Q_3$, $U_1 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2$, $U_1 + Q_1 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$ y $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$, preferiblemente $U_1 + Q_1 + Q_3$; o R_2 y R_3 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico no sustituido o sustituido de 3 a 8 miembros; y en las que R_1 no es hidrógeno ni ninguna agrupación orgánica que contiene cualquier número de átomos de carbono, 1-30 átomos de carbono, 1-20 átomos de carbono o 1-14 átomos de carbono, y que incluye opcionalmente uno o más heteroátomos tales como oxígeno, azufre o nitrógeno que se agrupan en formatos estructurales lineales, ramificados o cíclicos, siendo agrupaciones orgánicas representativas aquellas presentes en U_1 , $U_1 + Q_1$, $U_1 + Q_2$, $U_1 + Q_3$, $U_1 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2$, $U_1 + Q_1 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$ y $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$, preferiblemente $U_1 + Q_1 + Q_3$.

En algunas realizaciones, los alginatos modificados son polímeros de alginato que contienen una o más unidades de alginatos covalentemente modificados descritas por la fórmula I, la fórmula Ia, la fórmula Ib, combinaciones de la fórmula Ia y la fórmula Ib, la fórmula II, la fórmula IIa, la fórmula IIb, combinaciones de la fórmula IIa y la fórmula IIb, la fórmula III, la fórmula IIIa, la fórmula IIIb, combinaciones de la fórmula IIIa y la fórmula IIIb, la fórmula IV, la fórmula IVa, la fórmula IVb o combinaciones de la fórmula IVa y la fórmula IVb, en los que las características de la fórmula I, la fórmula Ia, la fórmula Ib, la fórmula II, la fórmula IIa y la fórmula IIb son tal como se definieron anteriormente, y para cada una de la fórmula III, la fórmula IIIa, la fórmula IIIb, la fórmula IV, la fórmula IVa y la fórmula IVb, R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 y R_9 son independientemente hidrógeno o una agrupación orgánica que contiene cualquier número de átomos de carbono, 1-30 átomos de carbono, 1-20 átomos de carbono o 1-14 átomos de carbono, y que incluye opcionalmente uno o más heteroátomos tales como oxígeno, azufre o nitrógeno que se agrupan en formatos estructurales lineales, ramificados o cíclicos, siendo agrupaciones orgánicas representativas aquellas presentes en U_1 , $U_1 + Q_1$, $U_1 + Q_2$, $U_1 + Q_3$, $U_1 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2$, $U_1 + Q_1 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$ y $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$, preferiblemente $U_1 + Q_1 + Q_3$; o R_2 y R_3 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico no sustituido o sustituido de 3 a 8 miembros; y en las que R_2 no es hidrógeno ni ninguna agrupación orgánica que contiene cualquier número de átomos de carbono, 1-30 átomos de carbono, 1-20 átomos de carbono o 1-14 átomos de carbono, y que incluye opcionalmente uno o más heteroátomos tales como oxígeno, azufre o nitrógeno que se agrupan en formatos estructurales lineales, ramificados o cíclicos, siendo agrupaciones orgánicas representativas aquellas presentes en U_1 , $U_1 + Q_1$, $U_1 + Q_2$, $U_1 + Q_3$, $U_1 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2$, $U_1 + Q_1 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$ y $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$, preferiblemente $U_1 + Q_1 + Q_3$.

En algunas realizaciones, los alginatos modificados son polímeros de alginato que contienen una o más unidades de alginatos covalentemente modificados descritas por la fórmula I, la fórmula Ia, la fórmula Ib, combinaciones de la fórmula Ia y la fórmula Ib, la fórmula II, la fórmula IIa, la fórmula IIb, combinaciones de la fórmula IIa y la fórmula IIb, la fórmula III, la fórmula IIIa, la fórmula IIIb, combinaciones de la fórmula IIIa y la fórmula IIIb, la fórmula IV, la fórmula IVa, la fórmula IVb o combinaciones de la fórmula IVa y la fórmula IVb, en los que las características de la fórmula I, la fórmula Ia, la fórmula Ib, la fórmula II, la fórmula IIa y la fórmula IIb son tal como se definieron anteriormente, y para cada una de la fórmula III, la fórmula IIIa, la fórmula IIIb, la fórmula IV, la fórmula IVa y la fórmula IVb, R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 y R_9 son independientemente hidrógeno o una agrupación orgánica que contiene cualquier número de átomos de carbono, 1-30 átomos de carbono, 1-20 átomos de carbono o 1-14 átomos de carbono, y que incluye opcionalmente uno o más heteroátomos tales como oxígeno, azufre o nitrógeno que se agrupan en formatos estructurales lineales, ramificados o cíclicos, siendo agrupaciones orgánicas representativas aquellas presentes en U_1 , $U_1 + Q_1$, $U_1 + Q_2$, $U_1 + Q_3$, $U_1 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2$, $U_1 + Q_1 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$ y $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$.

- preferiblemente $U_1 + Q_1 + Q_3$; o R_2 y R_3 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico no sustituido o sustituido de 3 a 8 miembros; y en las que R_3 no es hidrógeno ni ninguna agrupación orgánica que contiene cualquier número de átomos de carbono, 1-30 átomos de carbono, 1-20 átomos de carbono o 1-14 átomos de carbono, y que incluye opcionalmente uno o más heteroátomos tales como oxígeno, azufre o nitrógeno que se agrupan en formatos estructurales lineales, ramificados o cíclicos, siendo agrupaciones orgánicas representativas aquellas presentes en U_1 , $U_1 + Q_1$, $U_1 + Q_2$, $U_1 + Q_3$, $U_1 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2$, $U_1 + Q_1 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$ y $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$, preferiblemente $U_1 + Q_1 + Q_3$.
- En algunas realizaciones, los alginatos modificados son polímeros de alginato que contienen una o más unidades de alginatos covalentemente modificados descritas por la fórmula I, la fórmula Ia, la fórmula Ib, combinaciones de la fórmula Ia y la fórmula Ib, la fórmula II, la fórmula IIa, la fórmula IIb, combinaciones de la fórmula IIa y la fórmula IIb, la fórmula III, la fórmula IIIa, la fórmula IIIb, combinaciones de la fórmula IIIa y la fórmula IIIb, la fórmula IV, la fórmula IVa, la fórmula IVb o combinaciones de la fórmula IVa y la fórmula IVb, en los que las características de la fórmula I, la fórmula Ia, la fórmula Ib, la fórmula II, la fórmula IIa y la fórmula IIb son tal como se definieron anteriormente, y para cada una de la fórmula III, la fórmula IIIa, la fórmula IIIb, la fórmula IV, la fórmula IVa y la fórmula IVb, R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 y R_9 son independientemente hidrógeno o una agrupación orgánica que contiene cualquier número de átomos de carbono, 1-30 átomos de carbono, 1-20 átomos de carbono o 1-14 átomos de carbono, y que incluye opcionalmente uno o más heteroátomos tales como oxígeno, azufre o nitrógeno que se agrupan en formatos estructurales lineales, ramificados o cíclicos, siendo agrupaciones orgánicas representativas aquellas presentes en U_1 , $U_1 + Q_1$, $U_1 + Q_2$, $U_1 + Q_3$, $U_1 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2$, $U_1 + Q_1 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$ y $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$, preferiblemente $U_1 + Q_1 + Q_3$.
- En algunas realizaciones, los alginatos modificados son polímeros de alginato que contienen una o más unidades de alginatos covalentemente modificados descritas por la fórmula I, la fórmula Ia, la fórmula Ib, combinaciones de la fórmula Ia y la fórmula Ib, la fórmula II, la fórmula IIa, la fórmula IIb, combinaciones de la fórmula IIa y la fórmula IIb, la fórmula III, la fórmula IIIa, la fórmula IIIb, combinaciones de la fórmula IIIa y la fórmula IIIb, la fórmula IV, la fórmula IVa, la fórmula IVb o combinaciones de la fórmula IVa y la fórmula IVb, en los que las características de la fórmula I, la fórmula Ia, la fórmula Ib, la fórmula II, la fórmula IIa y la fórmula IIb son tal como se definieron anteriormente, y para cada una de la fórmula III, la fórmula IIIa, la fórmula IIIb, la fórmula IV, la fórmula IVa y la fórmula IVb, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 y R_9 son independientemente hidrógeno o una agrupación orgánica que contiene cualquier número de átomos de carbono, 1-30 átomos de carbono, 1-20 átomos de carbono o 1-14 átomos de carbono, y que incluye opcionalmente uno o más heteroátomos tales como oxígeno, azufre o nitrógeno que se agrupan en formatos estructurales lineales, ramificados o cíclicos, siendo agrupaciones orgánicas representativas aquellas presentes en U_1 , $U_1 + Q_1$, $U_1 + Q_2$, $U_1 + Q_3$, $U_1 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2$, $U_1 + Q_1 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$ y $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$, preferiblemente $U_1 + Q_1 + Q_3$.
- En algunas realizaciones, los alginatos modificados son polímeros de alginato que contienen una o más unidades de alginatos covalentemente modificados descritas por la fórmula I, la fórmula Ia, la fórmula Ib, combinaciones de la fórmula Ia y la fórmula Ib, la fórmula II, la fórmula IIa, la fórmula IIb, combinaciones de la fórmula IIa y la fórmula IIb, la fórmula III, la fórmula IIIa, la fórmula IIIb, combinaciones de la fórmula IIIa y la fórmula IIIb, la fórmula IV, la fórmula IVa, la fórmula IVb o combinaciones de la fórmula IVa y la fórmula IVb, en los que las características de la fórmula I, la fórmula Ia, la fórmula Ib, la fórmula II, la fórmula IIa y la fórmula IIb son tal como se definieron anteriormente, y para cada una de la fórmula III, la fórmula IIIa, la fórmula IIIb, la fórmula IV, la fórmula IVa y la fórmula IVb, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_7 , R_8 y R_9 son independientemente hidrógeno o una agrupación orgánica que contiene cualquier número de átomos de carbono, 1-30 átomos de carbono, 1-20 átomos de carbono o 1-14 átomos de carbono, y que incluye opcionalmente uno o más heteroátomos tales como oxígeno, azufre o nitrógeno que se agrupan en formatos estructurales lineales, ramificados o cíclicos, siendo agrupaciones orgánicas representativas aquellas presentes en U_1 , $U_1 + Q_1$, $U_1 + Q_2$, $U_1 + Q_3$, $U_1 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2$, $U_1 + Q_1 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$ y $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$, preferiblemente $U_1 + Q_1 + Q_3$.

- preferiblemente $U_1 + Q_1 + Q_3$; o R_2 y R_3 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico no sustituido o sustituido de 3 a 8 miembros; y en las que R_6 no es hidrógeno ni ninguna agrupación orgánica que contiene cualquier número de átomos de carbono, 1-30 átomos de carbono, 1-20 átomos de carbono o 1-14 átomos de carbono, y que incluye opcionalmente uno o más heteroátomos tales como oxígeno, azufre o nitrógeno que se agrupan en formatos estructurales lineales, ramificados o cíclicos, siendo agrupaciones orgánicas representativas aquellas presentes en U_1 , $U_1 + Q_1$, $U_1 + Q_2$, $U_1 + Q_3$, $U_1 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2$, $U_1 + Q_1 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$ y $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$, preferiblemente $U_1 + Q_1 + Q_3$.
- En algunas realizaciones, los alginatos modificados son polímeros de alginato que contienen una o más unidades de alginatos covalentemente modificados descritas por la fórmula I, la fórmula Ia, la fórmula Ib, combinaciones de la fórmula Ia y la fórmula Ib, la fórmula II, la fórmula IIa, la fórmula IIb, combinaciones de la fórmula IIa y la fórmula IIb, la fórmula III, la fórmula IIIa, la fórmula IIIb, combinaciones de la fórmula IIIa y la fórmula IIIb, la fórmula IV, la fórmula IVa, la fórmula IVb o combinaciones de la fórmula IVa y la fórmula IVb, en los que las características de la fórmula I, la fórmula Ia, la fórmula Ib, la fórmula II, la fórmula IIa y la fórmula IIb son tal como se definieron anteriormente, y para cada una de la fórmula III, la fórmula IIIa, la fórmula IIIb, la fórmula IV, la fórmula IVa y la fórmula IVb, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_8 y R_9 son independientemente hidrógeno o una agrupación orgánica que contiene cualquier número de átomos de carbono, 1-30 átomos de carbono, 1-20 átomos de carbono o 1-14 átomos de carbono, y que incluye opcionalmente uno o más heteroátomos tales como oxígeno, azufre o nitrógeno que se agrupan en formatos estructurales lineales, ramificados o cíclicos, siendo agrupaciones orgánicas representativas aquellas presentes en U_1 , $U_1 + Q_1$, $U_1 + Q_2$, $U_1 + Q_3$, $U_1 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2$, $U_1 + Q_1 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$ y $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$, preferiblemente $U_1 + Q_1 + Q_3$; o R_2 y R_3 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico no sustituido o sustituido de 3 a 8 miembros; y en las que R_7 no es hidrógeno ni ninguna agrupación orgánica que contiene cualquier número de átomos de carbono, 1-30 átomos de carbono, 1-20 átomos de carbono o 1-14 átomos de carbono, y que incluye opcionalmente uno o más heteroátomos tales como oxígeno, azufre o nitrógeno que se agrupan en formatos estructurales lineales, ramificados o cíclicos, siendo agrupaciones orgánicas representativas aquellas presentes en U_1 , $U_1 + Q_1$, $U_1 + Q_2$, $U_1 + Q_3$, $U_1 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2$, $U_1 + Q_1 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$ y $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$, preferiblemente $U_1 + Q_1 + Q_3$.
- En algunas realizaciones, los alginatos modificados son polímeros de alginato que contienen una o más unidades de alginatos covalentemente modificados descritas por la fórmula I, la fórmula Ia, la fórmula Ib, combinaciones de la fórmula Ia y la fórmula Ib, la fórmula II, la fórmula IIa, la fórmula IIb, combinaciones de la fórmula IIa y la fórmula IIb, la fórmula III, la fórmula IIIa, la fórmula IIIb, combinaciones de la fórmula IIIa y la fórmula IIIb, la fórmula IV, la fórmula IVa, la fórmula IVb o combinaciones de la fórmula IVa y la fórmula IVb, en los que las características de la fórmula I, la fórmula Ia, la fórmula Ib, la fórmula II, la fórmula IIa y la fórmula IIb son tal como se definieron anteriormente, y para cada una de la fórmula III, la fórmula IIIa, la fórmula IIIb, la fórmula IV, la fórmula IVa y la fórmula IVb, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y R_9 son independientemente hidrógeno o una agrupación orgánica que contiene cualquier número de átomos de carbono, 1-30 átomos de carbono, 1-20 átomos de carbono o 1-14 átomos de carbono, y que incluye opcionalmente uno o más heteroátomos tales como oxígeno, azufre o nitrógeno que se agrupan en formatos estructurales lineales, ramificados o cíclicos, siendo agrupaciones orgánicas representativas aquellas presentes en U_1 , $U_1 + Q_1$, $U_1 + Q_2$, $U_1 + Q_3$, $U_1 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2$, $U_1 + Q_1 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$ y $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$, preferiblemente $U_1 + Q_1 + Q_3$.
- En algunas realizaciones, los alginatos modificados son polímeros de alginato que contienen una o más unidades de alginatos covalentemente modificados descritas por la fórmula I, la fórmula Ia, la fórmula Ib, combinaciones de la fórmula Ia y la fórmula Ib, la fórmula II, la fórmula IIa, la fórmula IIb, combinaciones de la fórmula IIa y la fórmula IIb, la fórmula III, la fórmula IIIa, la fórmula IIIb, combinaciones de la fórmula IIIa y la fórmula IIIb, la fórmula IV, la fórmula IVa, la fórmula IVb o combinaciones de la fórmula IVa y la fórmula IVb, en los que las características de la fórmula I, la fórmula Ia, la fórmula Ib, la fórmula II, la fórmula IIa y la fórmula IIb son tal como se definieron anteriormente, y para cada una de la fórmula III, la fórmula IIIa, la fórmula IIIb, la fórmula IV, la fórmula IVa y la fórmula IVb, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y R_8 son independientemente hidrógeno o una agrupación orgánica que contiene cualquier número de átomos de carbono, 1-30 átomos de carbono, 1-20 átomos de carbono o 1-14 átomos de carbono, y que incluye opcionalmente uno o más heteroátomos tales como oxígeno, azufre o nitrógeno que se agrupan en formatos estructurales lineales, ramificados o cíclicos, siendo agrupaciones orgánicas representativas aquellas presentes en U_1 , $U_1 + Q_1$, $U_1 + Q_2$, $U_1 + Q_3$, $U_1 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2$, $U_1 + Q_1 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$ y $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$, preferiblemente $U_1 + Q_1 + Q_3$.

preferiblemente $U_1 + Q_1 + Q_3$; o R_2 y R_3 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico no sustituido o sustituido de 3 a 8 miembros; y en las que R_9 no es hidrógeno ni ninguna agrupación orgánica que contiene cualquier número de átomos de carbono, 1-30 átomos de carbono, 1-20 átomos de carbono o 1-14 átomos de carbono, y que incluye opcionalmente uno o más heteroátomos tales como oxígeno, azufre o nitrógeno que se agrupan en formatos estructurales lineales, ramificados o cíclicos, siendo agrupaciones orgánicas representativas aquellas presentes en U_1 , $U_1 + Q_1$, $U_1 + Q_2$, $U_1 + Q_3$, $U_1 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2$, $U_1 + Q_1 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$ y $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$, preferiblemente $U_1 + Q_1 + Q_3$.

En algunas realizaciones, el polímero de alginato modificado es un polímero de alginato modificado de manera individual. En realizaciones específicas, el polímero de alginato modificado de manera individual contiene uno o más monómeros covalentemente modificados definidos por la fórmula I, la fórmula Ia, la fórmula Ib o combinaciones de la fórmula Ia y la fórmula Ib, en las que R_1 incluye un grupo azida, un grupo alquino o un anillo de 1,2,3-triazol. En determinadas realizaciones, el polímero de alginato modificado de manera individual contiene uno o más monómeros covalentemente modificados definidos por la fórmula I, la fórmula Ia, la fórmula Ib o combinaciones de la fórmula Ia y la fórmula Ib, en las que X no es oxígeno y R_1 no es un grupo alquilo C_1 - C_{18} no sustituido, una cadena de poli(etilenglicol) o un resto colesterilo. En determinadas realizaciones adicionales, el polímero de alginato modificado de manera individual contiene uno o más monómeros covalentemente modificados definidos por la fórmula I, la fórmula Ia, la fórmula Ib o combinaciones de la fórmula Ia y la fórmula Ib, en las que X no es NR_4 y R_1 no es un grupo alquilo C_1 - C_6 sustituido o no sustituido o una cadena de poli(etilenglicol).

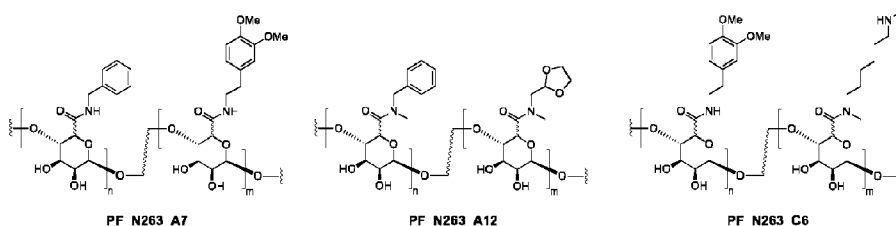
En realizaciones alternativas, el polímero de alginato modificado es un polímero de alginato modificado de manera múltiple. En realizaciones preferidas, el polímero de alginato modificado de manera múltiple presenta una estructura principal de polisacárido que contiene monómeros de manuronato, monómeros de guluronato, una primera especie o tipo de monómero covalentemente modificado definido por la fórmula I, la fórmula Ia, la fórmula Ib o combinaciones de la fórmula Ia y la fórmula Ib y una segunda especie o tipo de monómero covalentemente modificado definido por la fórmula I, la fórmula Ia, la fórmula Ib o combinaciones de la fórmula Ia y la fórmula Ib. En otras realizaciones, el polímero de alginato modificado de manera múltiple presenta una estructura principal de polisacárido que contiene monómeros de manuronato, monómeros de guluronato y tres o más tipos diferentes de monómeros covalentemente modificados definidos por la fórmula I, la fórmula Ia, la fórmula Ib o combinaciones de la fórmula Ia y la fórmula Ib.

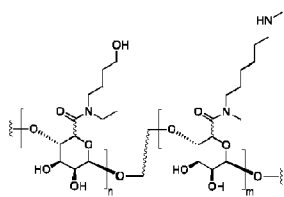
En algunas realizaciones, el polímero de alginato modificado de manera múltiple contiene dos especies diferentes de monómeros covalentemente modificados definidos por la fórmula I, la fórmula Ia, la fórmula Ib o combinaciones de la fórmula Ia y la fórmula Ib, en el que, en ambas especies de monómero, X es NR_4 . En otras realizaciones, el polímero de alginato modificado de manera múltiple contiene dos especies diferentes de monómeros covalentemente modificados definidos por la fórmula I, la fórmula Ia, la fórmula Ib o combinaciones de la fórmula Ia y la fórmula Ib, en el que, en ambas especies de monómero, X es oxígeno. En realizaciones adicionales, el polímero de alginato modificado de manera múltiple contiene dos especies diferentes de monómeros covalentemente modificados definidos por la fórmula I, la fórmula Ia, la fórmula Ib o combinaciones de la fórmula Ia y la fórmula Ib, en el que en una especie de monómero X es oxígeno y en la segunda especie de monómero X es NR_4 .

En algunas realizaciones, el polímero de alginato modificado de manera múltiple contiene dos especies diferentes de monómeros covalentemente modificados definidos por la fórmula I, la fórmula Ia, la fórmula Ib o combinaciones de la fórmula Ia y la fórmula Ib, en el que, en al menos una especie de monómero, R_1 incluye uno o más restos cíclicos. En realizaciones preferidas, el polímero de alginato modificado de manera múltiple contiene dos especies diferentes de monómeros covalentemente modificados definidos por la fórmula I, la fórmula Ia, la fórmula Ib o combinaciones de la fórmula Ia y la fórmula Ib, en el que, en al menos una especie de monómero, R_1 incluye un anillo de fenilo, un anillo de furano, un anillo de oxolano, un anillo de dioxolano o un anillo de 1,2,3-triazol.

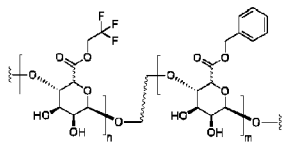
En determinadas realizaciones, el polímero de alginato modificado de manera múltiple contiene dos especies diferentes de monómeros covalentemente modificados definidos por la fórmula I, la fórmula Ia, la fórmula Ib o combinaciones de la fórmula Ia y la fórmula Ib, en el que, en al menos una especie de monómero, R_1 incluye uno o más restos halógeno, un grupo azida o un alquino.

Determinados ejemplos de polímeros de alginato modificados de manera múltiple son uno de los polímeros de alginato modificados de manera múltiple mostrados a continuación.

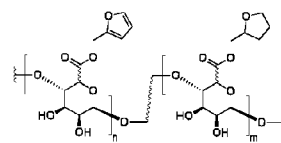




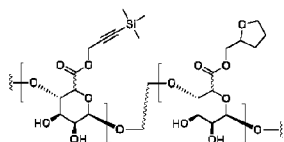
PF_N263_C12



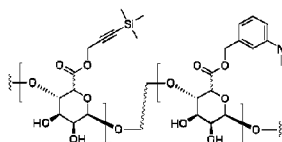
PF_N287_A4



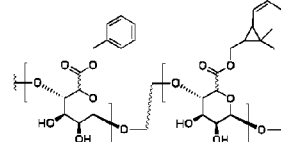
PF_N287_B1



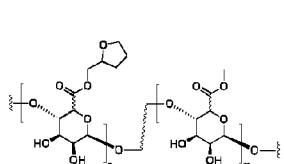
PF_N287_B3



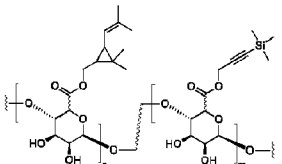
PF_N287_D3



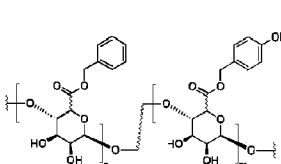
PF_N263_E1



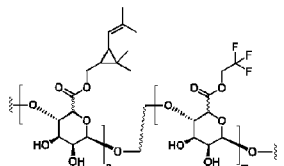
PF_N287_G5



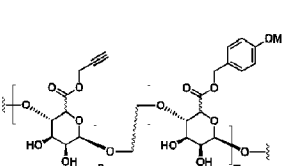
PF_N287_F4



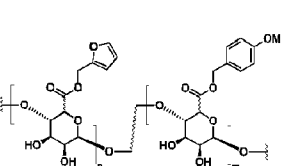
PF_N287_B_A3



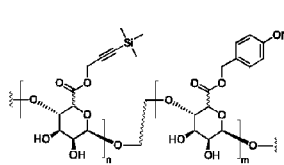
PF_N287_B_B10



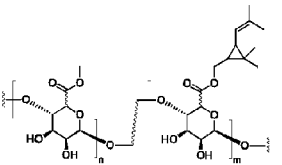
PF_N287_B_B4



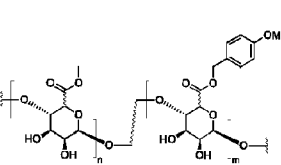
PF_N287_B_B5



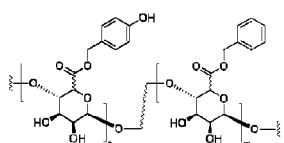
PF_N287_B_B8



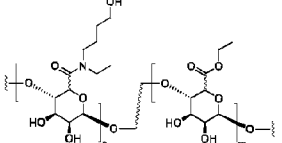
PF_N287_B_C5



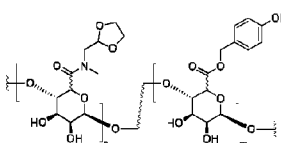
PF_N287_B_C10



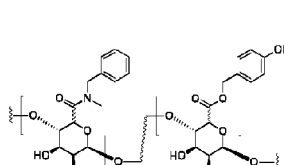
PF_N287_B_C11



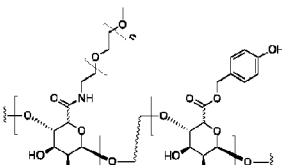
PF_N327_A8



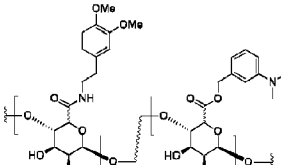
PF_N327_B8



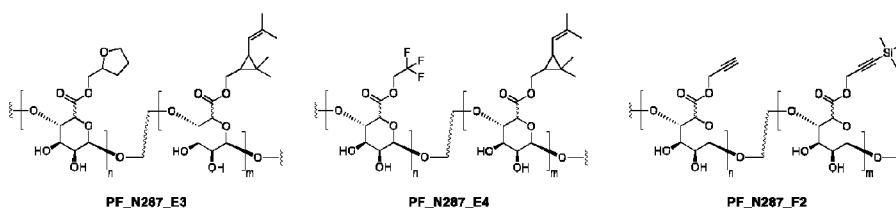
PF_N327_B10



PF_N327_C3



PF_N327_D10

[illegible]

desde 3 hasta 8, desde 4 hasta 8, desde 5 hasta 8, desde 6 hasta 8, desde 7 hasta 8, desde 1 hasta 7, desde 2 hasta 7, desde 3 hasta 7, desde 4 hasta 7, desde 5 hasta 7, desde 6 hasta 7, desde 1 hasta 6, desde 2 hasta 6, desde 3 hasta 6, desde 4 hasta 6, desde 5 hasta 6, desde 1 hasta 5, desde 2 hasta 5, desde 3 hasta 5, desde 4 hasta 5, desde 1 hasta 4, desde 2 hasta 4, desde 3 hasta 4, desde 1 hasta 3, desde 2 hasta 3 o desde 1 hasta 2. En algunas realizaciones, jx es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20.

Independientemente en algunas realizaciones de jx, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, jx puede ser un número entero desde 1 hasta 10, desde 2 hasta 10, desde 3 hasta 10, desde 4 hasta 10, desde 5 hasta 10, desde 6 hasta 10, desde 7 hasta 10, desde 8 hasta 10, desde 9 hasta 10, desde 1 hasta 9, desde 2 hasta 9, desde 3 hasta 9, desde 4 hasta 9, desde 5 hasta 9, desde 6 hasta 9, desde 7 hasta 9, desde 8 hasta 9, desde 1 hasta 8, desde 2 hasta 8, desde 3 hasta 8, desde 4 hasta 8, desde 5 hasta 8, desde 6 hasta 8, desde 7 hasta 8, desde 1 hasta 7, desde 2 hasta 7, desde 3 hasta 7, desde 4 hasta 7, desde 5 hasta 7, desde 6 hasta 7, desde 1 hasta 6, desde 2 hasta 6, desde 3 hasta 6, desde 4 hasta 6, desde 5 hasta 6, desde 1 hasta 5, desde 2 hasta 5, desde 3 hasta 5, desde 4 hasta 5, desde 1 hasta 4, desde 2 hasta 4, desde 3 hasta 4, desde 1 hasta 3, desde 2 hasta 3 o desde 1 hasta 2. Independientemente en algunas realizaciones de jx, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, jx puede ser 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10.

Independientemente en algunas realizaciones de jx, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, jx puede ser un número entero desde 1 hasta 5, desde 2 hasta 5, desde 3 hasta 5, desde 4 hasta 5, desde 1 hasta 4, desde 2 hasta 4, desde 3 hasta 4, desde 1 hasta 3, desde 2 hasta 3 o desde 1 hasta 2. En realizaciones preferidas, jx es 1, 2, 3, 4 ó 5.

Independientemente en algunas realizaciones de jy, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, jy puede ser un número entero desde 1 hasta 10, desde 2 hasta 10, desde 3 hasta 10, desde 4 hasta 10, desde 5 hasta 10, desde 6 hasta 10, desde 7 hasta 10, desde 8 hasta 10, desde 9 hasta 10, desde 1 hasta 9, desde 2 hasta 9, desde 3 hasta 9, desde 4 hasta 9, desde 5 hasta 9, desde 6 hasta 9, desde 7 hasta 9, desde 8 hasta 9, desde 1 hasta 8, desde 2 hasta 8, desde 3 hasta 8, desde 4 hasta 8, desde 5 hasta 8, desde 6 hasta 8, desde 7 hasta 8, desde 1 hasta 7, desde 2 hasta 7, desde 3 hasta 7, desde 4 hasta 7, desde 5 hasta 7, desde 6 hasta 7, desde 1 hasta 6, desde 2 hasta 6, desde 3 hasta 6, desde 4 hasta 6, desde 5 hasta 6, desde 1 hasta 5, desde 2 hasta 5, desde 3 hasta 5, desde 4 hasta 5, desde 1 hasta 4, desde 2 hasta 4, desde 3 hasta 4, desde 1 hasta 3, desde 2 hasta 3 o desde 1 hasta 2. Independientemente en algunas realizaciones de jy, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, jy puede ser 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10.

Independientemente en algunas realizaciones de jy, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, jy puede ser un número entero desde 1 hasta 5, desde 2 hasta 5, desde 3 hasta 5, desde 4 hasta 5, desde 1 hasta 4, desde 2 hasta 4, desde 3 hasta 4, desde 1 hasta 3, desde 2 hasta 3 o desde 1 hasta 2. En realizaciones preferidas, jy es 1, 2, 3, 4 ó 5.

Independientemente en algunas realizaciones de jz, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, jz puede ser un número entero desde 1 hasta 6, desde 2 hasta 6, desde 3 hasta 6, desde 4 hasta 6, desde 5 hasta 6, desde 1 hasta 5, desde 2 hasta 5, desde 3 hasta 5, desde 4 hasta 5, desde 1 hasta 4, desde 2 hasta 4, desde 3 hasta 4, desde 1 hasta 3, desde 2 hasta 3 o desde 1 hasta 2. En realizaciones preferidas, jz es 1, 2, 3, 4 ó 5.

A continuación se describen determinados ejemplos de géneros de polímeros de alginato modificados.

N1

Independientemente en algunas realizaciones de la fórmula IX, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂ y R₂₃ son carbono, y es de 1 a 5, al menos un R^e es -O-CH₃ y los demás R^e son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o alcoxilo C₁-C₃, el anillo de la fórmula IX es aromático, R₂₄ es -(CR₂₅R₂₅)_p-, R₂₅ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o alcoxilo C₁-C₃ y p es de 1 a 6. En algunas realizaciones, al menos dos R^e son -O-CH₃. En algunas realizaciones, al menos tres R^e son -O-CH₃. En algunas realizaciones, al menos cuatro R^e son -O-CH₃. En algunas realizaciones, al menos cinco R^e son -O-CH₃. En algunas realizaciones, p es 1. En algunas realizaciones, p es 2. En algunas realizaciones, p es 3. En algunas realizaciones, p es 4. En algunas realizaciones, p es 5. En algunas realizaciones, p es 6. En algunas realizaciones, y es 1 y R^e está en la posición R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂ o R₂₃. En algunas realizaciones, y es 2 y R^e están en las posiciones R₁₉ y R₂₀, R₁₉ y R₂₁, R₁₉ y R₂₂, R₁₉ y R₂₃, R₂₀ y R₂₁, R₂₀ y R₂₂, R₂₀ y R₂₃, R₂₁ y R₂₂, R₂₁ y R₂₃, o R₂₂ y R₂₃. En algunas realizaciones, y es 3 y R^e están en las posiciones R₁₉, R₂₀ y R₂₁, R₁₉, R₂₀ y R₂₂, R₁₉, R₂₀ y R₂₃, R₁₉, R₂₁ y R₂₂, R₁₉, R₂₁ y R₂₃, R₁₉, R₂₂ y R₂₃, R₂₀, R₂₁ y R₂₂, R₂₀, R₂₁ y R₂₃, R₂₀, R₂₂ y R₂₃, o R₂₁, R₂₂ y R₂₃. En algunas realizaciones, y es 4 y R^e están en las posiciones R₁₉, R₂₀, R₂₁ y R₂₂, R₁₉, R₂₀, R₂₁ y R₂₃, R₁₉, R₂₀, R₂₂ y R₂₃, R₁₉, R₂₁, R₂₂ y R₂₃, o R₂₀, R₂₁, R₂₂ y R₂₃. En algunas realizaciones, y es 5 y R^e están en las posiciones R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂ y R₂₃.

Independientemente en algunas realizaciones de R_1 , e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, R_1 es la fórmula IX, en la que en la fórmula IX, R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} son carbono, y es 2, R^e es $-O-CH_3$, R^e está en las posiciones R_{20} y R_{21} , el anillo de la fórmula IX es aromático, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_{p-}$, ambos R_{25} son hidrógeno y p es 2.

Independientemente en algunas realizaciones de la fórmula IX, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} son carbono, y es 2, R^e es $-O-CH_3$, R^e está en las posiciones R_{20} y R_{21} , el anillo de la fórmula IX es aromático, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_{p-}$, ambos R_{25} son hidrógeno y p es 2.

Independientemente en algunas realizaciones de la fórmula IX, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, si R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} son carbono, y es 2, R^e es $-O-CH_3$, R^e está en las posiciones R_{20} y R_{21} , el anillo de la fórmula IX es aromático, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_{p-}$ y ambos R_{25} son hidrógeno, entonces p no es 2. Independientemente en algunas realizaciones de la fórmula IX, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, si R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} son carbono, y es 2, R^e es $-O-CH_3$, R^e está en las posiciones R_{20} y R_{21} , el anillo de la fórmula IX es aromático, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_{p-}$ y p es 2, entonces al menos un R_{25} no es hidrógeno. Independientemente en algunas realizaciones de la fórmula IX, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, si R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} son carbono, y es 2, R^e es $-O-CH_3$, R^e está en las posiciones R_{20} y R_{21} , R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_{p-}$, ambos R_{25} son hidrógeno y p es 2, entonces el anillo de la fórmula IX no es aromático. Independientemente en algunas realizaciones de la fórmula IX, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, si R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} son carbono, y es 2, R^e es $-O-CH_3$, el anillo de la fórmula IX es aromático, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_{p-}$, ambos R_{25} son hidrógeno y p es 2, entonces R^e no está en las posiciones R_{20} y R_{21} . Independientemente en algunas realizaciones de la fórmula IX, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, si R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} son carbono, y es 2, R^e está en las posiciones R_{20} y R_{21} , el anillo de la fórmula IX es aromático, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_{p-}$, ambos R_{25} son hidrógeno y p es 2, entonces al menos un R^e no es $-O-CH_3$. Independientemente en algunas realizaciones de la fórmula IX, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, si R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} son carbono, R^e es $-O-CH_3$, R^e está en las posiciones R_{20} y R_{21} , el anillo de la fórmula IX es aromático, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_{p-}$, ambos R_{25} son hidrógeno y p es 2, entonces y no es 2. Independientemente en algunas realizaciones de la fórmula IX, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, si y es 2, R^e es $-O-CH_3$, R^e está en las posiciones R_{20} y R_{21} , el anillo de la fórmula IX es aromático, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_{p-}$, ambos R_{25} son hidrógeno y p es 2, entonces al menos uno de R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} no es carbono y el resto de R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} son carbono.

N2

Independientemente en algunas realizaciones, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, X es O, S o NR_4 , R_4 es hidrógeno, alquilo C_1-C_3 o alcoxilo C_1-C_3 y R_1 es la fórmula XIV, en la que R_{19} , R_{20} , R_{21} y R_{22} son, independientemente, oxígeno o carbono, R_{18} es carbono, w es de 0 a 3, R^e son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_3 o alcoxilo C_1-C_3 , el anillo de la fórmula XIV tiene cero, uno o dos dobles enlaces, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_{p-}$, R_{25} son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_3 o alcoxilo C_1-C_3 y p es de 1 a 5. En algunas realizaciones, uno de R_{19} , R_{20} , R_{21} y R_{22} es oxígeno. En algunas realizaciones, dos de R_{19} , R_{20} , R_{21} y R_{22} son oxígeno. En algunas realizaciones, tres de R_{19} , R_{20} , R_{21} y R_{22} son oxígeno. En algunas realizaciones, cada uno de R_{19} , R_{20} , R_{21} y R_{22} es oxígeno. En algunas realizaciones, w es 1 y R^e está en la posición R_{19} , R_{20} , R_{21} o R_{22} . En algunas realizaciones, w es 2 y R^e están en las posiciones R_{19} y R_{20} , R_{19} y R_{21} , R_{19} y R_{22} , R_{20} y R_{21} , R_{20} y R_{22} , o R_{21} y R_{22} . En algunas realizaciones, w es 3 y R^e están en las posiciones R_{19} , R_{20} y R_{21} , R_{19} , R_{20} y R_{22} , R_{19} , R_{21} y R_{22} , o R_{20} , R_{21} y R_{22} .

Independientemente en algunas realizaciones de la fórmula XIV, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, R_{19} , R_{20} , R_{21} y R_{22} son, independientemente, oxígeno o carbono, R_{18} es carbono, w es de 0 a 3, R^e son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_3 o alcoxilo C_1-C_3 , el anillo de la fórmula XIV tiene cero, uno o dos dobles enlaces, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_{p-}$, R_{25} son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_3 o alcoxilo C_1-C_3 y p es de 1 a 5. En algunas realizaciones, uno de R_{19} , R_{20} , R_{21} y R_{22} es oxígeno. En algunas realizaciones, dos de R_{19} , R_{20} , R_{21} y R_{22} son oxígeno. En algunas realizaciones, tres de R_{19} , R_{20} , R_{21} y R_{22} son oxígeno. En algunas realizaciones, cada uno de R_{19} , R_{20} , R_{21} y R_{22} es oxígeno. En algunas realizaciones, w es 1 y R^e está en la posición R_{19} , R_{20} , R_{21} o R_{22} . En algunas realizaciones, w es 2 y R^e están en las posiciones R_{19} y R_{20} , R_{19} y R_{21} , R_{19} y R_{22} , R_{20} y R_{21} , R_{20} y R_{22} , o R_{21} y R_{22} . En algunas realizaciones, w es 3 y R^e están en las posiciones R_{19} , R_{20} y R_{21} , R_{19} , R_{20} y R_{22} , R_{19} , R_{21} y R_{22} , o R_{20} , R_{21} y R_{22} .

Independientemente en algunas realizaciones, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, X es NR_4 , R_4 es metilo y R_1 es la fórmula XIV, en la que R_{19} y R_{22} son oxígeno, R_{18} , R_{20} y R_{21} son carbono, w es 0, el anillo de la fórmula XIV no tiene dobles enlaces, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_{p-}$, ambos R_{25} son hidrógeno y p es 1.

Independientemente en algunas realizaciones de la fórmula XIV, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, R_{19} y R_{22} son oxígeno, R_{18} , R_{20} y R_{21} son carbono, w es 0, el anillo de la fórmula XIV no tiene dobles enlaces, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_{p-}$, ambos R_{25} son hidrógeno y p es 1.

Independientemente en algunas realizaciones, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, si X es NR_4 , R_4 es metilo, R_1 es la fórmula XIV, R_{19} y R_{22} son oxígeno, R_{18} , R_{20} y R_{21} son carbono, w es 0, el anillo de la fórmula XIV no tiene dobles enlaces, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_{p-}$ y ambos R_{25} son hidrógeno, entonces p no es 1. Independientemente en algunas realizaciones, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, si X es NR_4 , R_4 es metilo, R_1 es la fórmula XIV, R_{19} y R_{22} son oxígeno, R_{18} , R_{20} y R_{21} son carbono, w es 0, el anillo de la fórmula XIV no tiene dobles enlaces, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_{p-}$ y p es 1, entonces al menos un R_{25} no es hidrógeno. Independientemente en algunas realizaciones, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, si X es NR_4 , R_4 es metilo, R_1 es la fórmula XIV, R_{19} y R_{22} son oxígeno, R_{18} , R_{20} y R_{21} son carbono, w es 0, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_{p-}$, ambos R_{25} son hidrógeno y p es 1, entonces el anillo de la fórmula XIV tiene al menos un doble enlace. Independientemente en algunas realizaciones, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, si X es NR_4 , R_4 es metilo, R_1 es la fórmula XIV, R_{19} y R_{22} son oxígeno, R_{18} , R_{20} y R_{21} son carbono, el anillo de la fórmula XIV no tiene dobles enlaces, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_{p-}$, ambos R_{25} son hidrógeno y p es 1, entonces w no es 0. Independientemente en algunas realizaciones, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, si X es NR_4 , R_4 es metilo, R_1 es la fórmula XIV, R_{19} y R_{22} son oxígeno, R_{18} , R_{20} y R_{21} son carbono, w es 0, el anillo de la fórmula XIV no tiene dobles enlaces, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_{p-}$, ambos R_{25} son hidrógeno y p es 1, entonces al menos uno de R_{18} , R_{20} y R_{21} no es carbono. Independientemente en algunas realizaciones, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, si X es NR_4 , R_4 es metilo, R_1 es la fórmula XIV, R_{18} , R_{20} y R_{21} son carbono, w es 0, el anillo de la fórmula XIV no tiene dobles enlaces, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_{p-}$, ambos R_{25} son hidrógeno y p es 1, entonces al menos uno de R_{19} y R_{22} no es oxígeno. Independientemente en algunas realizaciones, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, si X es NR_4 , R_1 es la fórmula XIV, R_{19} y R_{22} son oxígeno, R_{18} , R_{20} y R_{21} son carbono, w es 0, el anillo de la fórmula XIV no tiene dobles enlaces, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_{p-}$, ambos R_{25} son hidrógeno y p es 1, entonces R_4 es no es metilo. Independientemente en algunas realizaciones, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, si R_4 es metilo, R_1 es la fórmula XIV, en la que R_{19} y R_{22} son oxígeno, R_{18} , R_{20} y R_{21} son carbono, w es 0, el anillo de la fórmula XIV no tiene dobles enlaces, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_{p-}$, ambos R_{25} son hidrógeno y p es 1, entonces X no es NR_4 .

Independientemente en algunas realizaciones de la fórmula XIV, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, si R_{19} y R_{22} son oxígeno, R_{18} , R_{20} y R_{21} son carbono, w es 0, el anillo de la fórmula XIV no tiene dobles enlaces, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_{p-}$ y ambos R_{25} son hidrógeno, entonces p no es 1. Independientemente en algunas realizaciones de la fórmula XIV, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, si R_{19} y R_{22} son oxígeno, R_{18} , R_{20} y R_{21} son carbono, w es 0, el anillo de la fórmula XIV no tiene dobles enlaces, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_{p-}$ y p es 1, entonces al menos un R_{25} no es hidrógeno. Independientemente en algunas realizaciones de la fórmula XIV, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, si R_{19} y R_{22} son oxígeno, R_{18} , R_{20} y R_{21} son carbono, w es 0, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_{p-}$, ambos R_{25} son hidrógeno y p es 1, entonces el anillo de la fórmula XIV tiene al menos un doble enlace. Independientemente en algunas realizaciones de la fórmula XIV, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, si R_{19} y R_{22} son oxígeno, R_{18} , R_{20} y R_{21} son carbono, el anillo de la fórmula XIV no tiene dobles enlaces, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_{p-}$, ambos R_{25} son hidrógeno y p es 1, entonces w no es 0. Independientemente en algunas realizaciones de la fórmula XIV, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, si R_{19} y R_{22} son oxígeno, R_{18} , R_{20} y R_{21} son carbono, w es 0, el anillo de la fórmula XIV no tiene dobles enlaces, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_{p-}$, ambos R_{25} son hidrógeno y p es 1, entonces al menos uno de R_{18} , R_{20} y R_{21} no es carbono. Independientemente en algunas realizaciones de la fórmula XIV, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, si R_{18} , R_{20} y R_{21} son carbono, w es 0, el anillo de la fórmula XIV no tiene dobles enlaces, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_{p-}$, ambos R_{25} son hidrógeno y p es 1, entonces al menos uno de R_{19} y R_{22} no es oxígeno.

N3

Independientemente en algunas realizaciones de $-R_h-(R_g)_j-R_f$, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, R_h está ausente, j es de 0 a 10, cada R_g es $C(R_{42}R_{43})$ y R_f es $NR_{48}R_{49}R_{50}$, en la que R_{42} , R_{43} , R_{48} y R_{49} son, independientemente, hidrógeno, alquilo C_1-C_3 o alcoxilo C_1-C_3 y R_{50} está ausente. En algunas realizaciones, todos menos uno, todos menos dos, todos menos tres, todos menos cuatro, todos menos cinco, todos menos seis, todos menos siete, todos menos ocho, todos menos nueve o todos menos diez de R_{42} y R_{43} son hidrógeno. En algunas realizaciones, al menos uno de R_{42} y R_{43}

es alquilo C₁-C₃. En algunas realizaciones, ambos R₄₂ y R₄₃ son alquilo C₁-C₃. En algunas realizaciones, al menos uno de R₄₂ y R₄₃ es -CH₃. En algunas realizaciones, ambos R₄₂ y R₄₃ son -CH₃. En algunas realizaciones, R_h está ausente, j es 3 y cada R_g es C(R₄₂R₄₃), en la que R₄₂ y R₄₃ son hidrógeno. En algunas realizaciones, R_h está ausente, j es de 0 a 10 y cada R_g es C(R₄₂R₄₃), en la que R₄₂ y R₄₃ son hidrógeno. En algunas realizaciones, j es 0.

5 En algunas realizaciones, j es 1. En alguna realización, j es 2. En algunas realizaciones, j es 3. En alguna realización, j es 4. En algunas realizaciones, j es 5. En algunas realizaciones, j es 7. En alguna realización, j es 8. En algunas realizaciones, j es 9. En algunas realizaciones, j es 10.

10 Independientemente en algunas realizaciones de R₁, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, R₁ es -R_h-(R_g)_j-R_f, R_h está ausente, j es 3, cada R_g es C(R₄₂R₄₃) y R_f es NR₄₈R₄₉R₅₀, en la que R₄₈ y R₄₉ son -CH₃, R₅₀ está ausente y R₄₂ y R₄₃ son hidrógeno.

15 Independientemente en algunas realizaciones de -R_h-(R_g)_j-R_f, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, R_h está ausente, j es 3, cada R_g es C(R₄₂R₄₃) y R_f es NR₄₈R₄₉R₅₀, en la que R₄₈ y R₄₉ son -CH₃, R₅₀ está ausente y R₄₂ y R₄₃ son hidrógeno.

20 Independientemente en algunas realizaciones de -R_h-(R_g)_j-R_f, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, si R_h está ausente, j es 3, cada R_g es C(R₄₂R₄₃) y R_f es NR₄₈R₄₉R₅₀, R₄₈ y R₄₉ son -CH₃ y R₅₀ está ausente, entonces R₄₂ y R₄₃ no son ambos hidrógeno. Independientemente en algunas realizaciones de -R_h-(R_g)_j-R_f, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, si R_h está ausente, j es 3, cada R_g es C(R₄₂R₄₃) y R_f es NR₄₈R₄₉R₅₀, R₅₀ está ausente y R₄₂ y R₄₃ son hidrógeno, entonces R₄₈ y R₄₉ no son ambos -CH₃. Independientemente en algunas realizaciones de -R_h-(R_g)_j-R_f, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, si R_h está ausente, es Cada R_g es C(R₄₂R₄₃) y R_f es NR₄₈R₄₉R₅₀, en la que R₄₈ y R₄₉ son -CH₃, R₅₀ está ausente y R₄₂ y R₄₃ son hidrógeno, entonces j no es 3.

N4 y N5

30 Independientemente en algunas realizaciones, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, X es NR₄, R₄ es metilo y R₁ es la fórmula IX, en la que en la fórmula IX, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂ y R₂₃ son carbono, y es de 0 a 5, al menos un R^e es -O-CH₃ y los demás R^e son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o alcoxilo C₁-C₃, el anillo de la fórmula IX es aromático, R₂₄ es -(CR₂₅R₂₅)_p-, R₂₅ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o alcoxilo C₁-C₃ y p es de 1 a 6.

35 Independientemente en algunas realizaciones de la fórmula IX, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂ y R₂₃ son carbono, y es de 0 a 5, al menos un R^e es -O-CH₃ y los demás R^e son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o alcoxilo C₁-C₃, el anillo de la fórmula IX es aromático, R₂₄ es -(CR₂₅R₂₅)_p-, R₂₅ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o alcoxilo C₁-C₃ y p es de 1 a 6. En algunas realizaciones, p es 1. En algunas realizaciones, p es 2, En algunas realizaciones, p es 3. En algunas realizaciones, p es 4. En algunas realizaciones, p es 5. En algunas realizaciones, p es 6. En algunas realizaciones, y es 1 y R^e está en la posición R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂ o R₂₃. En algunas realizaciones, y es 2 y R^e están en las posiciones R₁₉ y R₂₀, R₁₉ y R₂₁, R₁₉ y R₂₂, R₁₉ y R₂₃, R₂₀ y R₂₁, R₂₀ y R₂₂, R₂₀ y R₂₃, R₂₁ y R₂₂, R₂₁ y R₂₃, o R₂₂ y R₂₃. En algunas realizaciones, y es 3 y R^e están en las posiciones R₁₉, R₂₀ y R₂₁, R₁₉, R₂₀ y R₂₂, R₁₉, R₂₀ y R₂₃, R₁₉, R₂₁ y R₂₂, R₁₉, R₂₁ y R₂₃, R₁₉, R₂₂ y R₂₃, R₂₀, R₂₁ y R₂₂, R₂₀, R₂₁ y R₂₃, R₂₀, R₂₂ y R₂₃, o R₂₁, R₂₂ y R₂₃. En algunas realizaciones, y es 4 y R^e están en las posiciones R₁₉, R₂₀, R₂₁ y R₂₂, R₁₉, R₂₀, R₂₁ y R₂₃, R₁₉, R₂₀, R₂₂ y R₂₃, o R₂₀, R₂₁, R₂₂ y R₂₃. En algunas realizaciones, y es 5 y R^e están en las posiciones R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂ y R₂₃.

50 Independientemente en algunas realizaciones, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, X es NR₄, R₄ es metilo y R₁ es la fórmula IX, en la que en la fórmula IX, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂ y R₂₃ son carbono, y es 0, el anillo de la fórmula IX es aromático, R₂₄ es -(CR₂₅R₂₅)_p-, ambos R₂₅ son hidrógeno y p es 1.

55 Independientemente en algunas realizaciones de la fórmula IX, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂ y R₂₃ son carbono, y es 0, el anillo de la fórmula IX es aromático, R₂₄ es -(CR₂₅R₂₅)_p-, ambos R₂₅ son hidrógeno y p es 1.

60 Independientemente en algunas realizaciones, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, si X es NR₄, R₄ es metilo, R₁ es la fórmula IX, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂ y R₂₃ son carbono, y es 0, el anillo de la fórmula IX es aromático, R₂₄ es -(CR₂₅R₂₅)_p- y ambos R₂₅ son hidrógeno, entonces p no es 1. Independientemente en algunas realizaciones, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, si X es NR₄, R₄ es metilo, R₁ es la fórmula IX, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂ y R₂₃ son carbono, y es 0, el anillo de la fórmula IX es aromático, R₂₄ es -(CR₂₅R₂₅)_p- y p es 1, entonces al menos uno de ambos R₂₅ no es hidrógeno. Independientemente en algunas realizaciones, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, si X es NR₄, R₄ es metilo, R₁ es la fórmula IX, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂ y R₂₃

son carbono, y es 0, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_{p-}$, ambos R_{25} son hidrógeno y p es 1, entonces el anillo de la fórmula IX no es aromático. Independientemente en algunas realizaciones, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, si X es NR_4 , R_4 es metilo, R_1 es la fórmula IX, R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} son carbono, el anillo de la fórmula IX es aromático, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_{p-}$, ambos R_{25} son hidrógeno y p es 1, entonces y no es 0. Independientemente en algunas realizaciones, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, si X es NR_4 , R_4 es metilo, R_1 es la fórmula IX, y es 0, el anillo de la fórmula IX es aromático, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_{p-}$, ambos R_{25} son hidrógeno y p es 1, entonces al menos uno de R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} no es carbono. Independientemente en algunas realizaciones, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, si X es NR_4 , R_1 es la fórmula IX, R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} son carbono, y es 0, el anillo de la fórmula IX es aromático, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_{p-}$, ambos R_{25} son hidrógeno y p es 1, entonces R_4 no es metilo. Independientemente en algunas realizaciones, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, si R_4 es metilo, R_1 es la fórmula IX, R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} son carbono, y es 0, el anillo de la fórmula IX es aromático, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_{p-}$, ambos R_{25} son hidrógeno y p es 1, entonces X no es NR_4 . Independientemente en algunas realizaciones de la fórmula IX, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, si R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} son carbono, y es 0, el anillo de la fórmula IX es aromático, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_{p-}$ y ambos R_{25} son hidrógeno, entonces p no es 1. Independientemente en algunas realizaciones de la fórmula IX, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, si R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} son carbono, y es 0, el anillo de la fórmula IX es aromático, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_{p-}$ y p es 1, entonces al menos uno de ambos R_{25} no es hidrógeno. Independientemente en algunas realizaciones de la fórmula IX, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, si R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} son carbono, y es 0, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_{p-}$, ambos R_{25} son hidrógeno y p es 1, entonces el anillo de la fórmula IX no es aromático. Independientemente en algunas realizaciones de la fórmula IX, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, si R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} son carbono, el anillo de la fórmula IX es aromático, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_{p-}$, ambos R_{25} son hidrógeno y p es 1, entonces y no es 0. Independientemente en algunas realizaciones de la fórmula IX, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, si y es 0, el anillo de la fórmula IX es aromático, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_{p-}$, ambos R_{25} son hidrógeno y p es 1, entonces al menos uno de R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} no es carbono.

N6

Independientemente en algunas realizaciones de $-R_h-(R_g)_j-R_f$, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, R_h es $C(R_{59}R_{60})$, j es de 2 a 32 y R_f es $C(R_{45}R_{46}R_{47})$, y uno de cada dos, uno de cada tres o uno de cada cuatro R_g , si está presente, es O, en la que uno de cada dos R_g es $C(R_{42}R_{43})$, en la que R_{59} , R_{60} , R_{42} y R_{43} son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_3 o alcóxilo C_1-C_3 , en la que R_{45} , R_{46} , R_{47} , R_{48} , R_{49} y R_{50} están independientemente, según permita la valencia, ausentes, son hidrógeno, $-OH$, $=O$, $-SH$, $=N$, $-NH_2$, $-NH_3$, $-CH_3$ o $-COOH$, y en la que R_{100} , R_{101} y R_{102} son cada uno independientemente alquilo, fenilo, arilo o cíclico C_3-C_{20} . En algunas realizaciones, R_{100} , R_{101} y R_{102} son cada uno independientemente alquilo C_1-C_6 , fenilo, arilo o cíclico C_5-C_6 .

Independientemente en algunas realizaciones de $-R_h-(R_g)_j-R_f$, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, R_h es $C(R_{59}R_{60})$ y j es 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29 ó 32, en la que el primer, tercer, cuarto, sexto, séptimo, noveno, décimo, duodécimo, decimotercero, decimoquinto, decimosexto, decimoctavo, decimonoveno, vigesimoprimer, vigesimosegundo, vigesimocuarto, vigesimoquinto, vigesimoséptimo, vigesimooctavo, trigésimo y trigesimoprimer R_g , si están presentes, son $C(R_{42}R_{43})$ y el segundo, quinto, octavo, undécimo, decimocuarto, decimoséptimo, vigésimo, vigesimotercer, vigesimosexto, vigesimonoveno y trigesimosegundo R_g , si están presentes, son O, en la que R_{59} , R_{60} , R_{42} y R_{43} son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_3 o alcoxilo C_1-C_3 .

Independientemente en algunas realizaciones de $-R_h-(R_g)_j-R_f$, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, R_h es $C(R_{59}R_{60})$, j es 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29 ó 32 y R_f es $C(R_{45}R_{46}R_{47})$, en la que el primer, tercer, cuarto, sexto, séptimo, noveno, décimo, duodécimo, decimotercero, decimoquinto, decimosexto, decimoctavo, decimonoveno, vigesimoprimer, vigesimosegundo, vigesimocuarto, vigesimoquinto, vigesimo séptimo, vigesimoctavo, trigésimo y trigésimoprimer R_g , si están presentes, son $C(R_{42}R_{43})$ y el segundo, quinto, octavo, undécimo, decimocuarto, decimoséptimo, vigésimo, vigesimotercer, vigesimosexto, vigesimonoveno y trigésimosegundo R_g , si están presentes, son O, en la que R_{59} , R_{60} , R_{42} , R_{43} , R_{45} , R_{46} y R_{47} son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_3 o alcoxilo C_1-C_3 , en la que R_{45} , R_{46} , R_{47} , R_{48} , R_{49} y R_{50} están independientemente, según permita la valencia, ausentes, son hidrógeno, $-OH$, $=O$, $-SH$, $=N$, $-NH_2$, $-NH_3$, $-CH_3$ o $-COOH$, y en la que R_{100} , R_{101} y R_{102} son cada uno independientemente alquilo, fenilo, arilo o cíclico C_3-C_{20} . En algunas realizaciones, R_{100} , R_{101} y R_{102} son cada uno independientemente alquilo C_1-C_6 , fenilo, arilo o cíclico C_5-C_6 .

Independientemente en algunas realizaciones de $-R_h-(R_g)_j-R_f$, e independientemente en combinación con

cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, R_h es $C(R_{59}R_{60})$ y j es 11, en la que el primer, tercer, cuarto, sexto, séptimo, noveno y décimo R_g son $C(R_{42}R_{43})$ y el segundo, quinto, octavo y undécimo R_g son O, en la que R_{59} , R_{60} , R_{42} y R_{43} son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_3 o alcoxilo C_1-C_3 .

5 Independientemente en algunas realizaciones de $-R_h-(R_g)_j-R_f$, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, R_h es $C(R_{59}R_{60})$, j es 11 y R_f es hidrógeno, $C(R_{45}R_{46}R_{47})$, OH, SH, $S(O)_2$, $S(O)_3$, $Si(R_{100}R_{101}R_{102})$ o $NR_{48}R_{49}R_{50}$, en la que el primer, tercer, cuarto, sexto, séptimo, noveno y décimo R_g son $C(R_{42}R_{43})$ y el segundo, quinto, octavo y undécimo R_g son O, en la que R_{59} , R_{60} , R_{42} y R_{43} son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_3 o alcoxilo C_1-C_3 , en la que R_{45} , R_{46} , R_{47} , R_{48} , R_{49} y R_{50} están independientemente, según permita la valencia, ausentes, son hidrógeno, -OH, =O, -SH, =N, -NH₂, -NH₃, -CH₃ o -COOH, y en la que R_{100} , R_{101} y R_{102} son cada uno independientemente alquilo, fenilo, arilo o cíclico C_3-C_{20} . En algunas realizaciones, R_{100} , R_{101} y R_{102} son cada uno independientemente alquilo C_1-C_6 , fenilo, arilo o cíclico C_5-C_6 .

15 Independientemente en algunas realizaciones de $-R_h-(R_g)_j-R_f$, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, R_h es $C(R_{59}R_{60})$ y j es 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29 ó 32, en la que el primer, tercer, cuarto, sexto, séptimo, noveno, décimo, duodécimo, decimotercero, decimoquinto, decimosexto, decimooctavo, decimonoveno, vigesimoprimer, vigesimosegundo, vigesimocuarto, vigesimoquinto, vigesimoséptimo, vigesimooctavo, trigésimo y trigesimoprimer R_g , si están presentes, son $C(R_{42}R_{43})$ y el segundo, quinto, octavo, undécimo, decimocuarto, decimoséptimo, vigésimo, vigesimotercer, vigesimosexto, vigesimonoveno y trigesimosegundo R_g , si están presentes, son O, en la que R_{59} , R_{60} , R_{42} y R_{43} son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_3 o alcoxilo C_1-C_3 .

25 Independientemente en algunas realizaciones de $-R_h-(R_g)_j-R_f$, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, R_h es $C(R_{59}R_{60})$, j es 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29 ó 32 y R_f es hidrógeno, $C(R_{45}R_{46}R_{47})$, OH, SH, $S(O)_2$, $S(O)_3$, $Si(R_{100}R_{101}R_{102})$ o $NR_{48}R_{49}R_{50}$, en la que el primer, tercer, cuarto, sexto, séptimo, noveno, décimo, duodécimo, decimotercero, decimoquinto, decimosexto, decimooctavo, decimonoveno, vigesimoprimer, vigesimosegundo, vigesimocuarto, vigesimoquinto, vigesimoséptimo, vigesimooctavo, trigésimo y trigesimoprimer R_g , si están presentes, son $C(R_{42}R_{43})$ y el segundo, quinto, octavo, undécimo, decimocuarto, decimoséptimo, vigésimo, vigesimotercer, vigesimosexto, vigesimonoveno y trigesimosegundo R_g , si están presentes, son O, en la que R_{59} , R_{60} , R_{42} y R_{43} son hidrógeno, en la que R_{45} , R_{46} , R_{47} , R_{48} , R_{49} y R_{50} están independientemente, según permita la valencia, ausentes, son hidrógeno, -OH, =O, -SH, =N, -NH₂, -NH₃, -CH₃ o -COOH, y en la que R_{100} , R_{101} y R_{102} son cada uno independientemente alquilo, fenilo, arilo o cíclico C_3-C_{20} . En algunas realizaciones, R_{100} , R_{101} y R_{102} son cada uno independientemente alquilo C_1-C_6 , fenilo, arilo o cíclico C_5-C_6 .

Independientemente en algunas realizaciones de $-R_h-(R_g)_j-R_f$, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, R_h es $C(R_{59}R_{60})$ y j es 11, en la que el primer, tercer, cuarto, sexto, séptimo, noveno y décimo R_g son $C(R_{42}R_{43})$ y el segundo, quinto, octavo y undécimo R_g son O, en la que R_{59} , R_{60} , R_{42} y R_{43} son hidrógeno.

Independientemente en algunas realizaciones de R_1 , e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, R_1 es $-R_h-(R_g)_j-R_f$, R_h es $C(R_{59}R_{60})$, j es 11 y R_f es $C(R_{45}R_{46}R_{47})$, en la que el primer, tercer, cuarto, sexto, séptimo, noveno y décimo R_g son $C(R_{42}R_{43})$ y el segundo, quinto, octavo y undécimo R_g son O, en la que R_{59} , R_{60} , R_{42} , R_{43} , R_{45} , R_{46} y R_{47} son hidrógeno.

Independientemente en algunas realizaciones de $-R_h-(R_g)_j-R_f$, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, R_h es $C(R_{59}R_{60})$, j es 11 y R_f es $C(R_{45}R_{46}R_{47})$, en la que el primer, tercer, cuarto, sexto, séptimo, noveno y décimo R_g son $C(R_{42}R_{43})$ y el segundo, quinto, octavo y undécimo R_g son O, en la que R_{59} , R_{60} , R_{42} , R_{43} , R_{45} , R_{46} y R_{47} son hidrógeno.

Independientemente en algunas realizaciones de $-R_h-(R_g)_j-R_f$, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, si R_h es $C(R_{59}R_{60})$, j es 11, R_f es $C(R_{45}R_{46}R_{47})$, el primer, tercer, cuarto, sexto, séptimo, noveno y décimo R_g son $C(R_{42}R_{43})$, el segundo, quinto, octavo y undécimo R_g son O, entonces al menos uno de R_{59} , R_{60} , R_{42} , R_{43} , R_{45} , R_{46} y R_{47} no es hidrógeno. Independientemente en algunas realizaciones de $-R_h-(R_g)_j-R_f$, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, si R_h es $C(R_{59}R_{60})$, j es 11, R_f es $C(R_{45}R_{46}R_{47})$, el primer, tercer, cuarto, sexto, séptimo, noveno y décimo R_g son $C(R_{42}R_{43})$ y R_{59} , R_{60} , R_{42} , R_{43} , R_{45} , R_{46} y R_{47} son hidrógeno, entonces al menos uno del segundo, quinto, octavo y undécimo R_g no es O. Independientemente en algunas realizaciones de $-R_h-(R_g)_j-R_f$, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, si R_h es $C(R_{59}R_{60})$, j es 11, R_f es $C(R_{45}R_{46}R_{47})$, el segundo, quinto, octavo y undécimo R_g son O y R_{59} , R_{60} , R_{42} , R_{43} , R_{45} , R_{46} y R_{47} son hidrógeno, entonces al menos uno del primer, tercer, cuarto, sexto, séptimo, noveno y décimo R_g no es $C(R_{42}R_{43})$. Independientemente en algunas realizaciones de $-R_h-(R_g)_j-R_f$, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, si R_h es $C(R_{59}R_{60})$, R_f es $C(R_{45}R_{46}R_{47})$, el primer, tercer, cuarto, sexto, séptimo, noveno y décimo R_g son $C(R_{42}R_{43})$, el segundo, quinto, octavo

y undécimo R_g son O y R_{59} , R_{60} , R_{42} , R_{43} , R_{45} , R_{46} y R_{47} son hidrógeno, entonces j no es 11.

N7

- 5 Independientemente en algunas realizaciones, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, X es O, S o NR_4 , R_4 es hidrógeno, alquilo C_1-C_3 o alcoxilo C_1-C_3 , R_1 es $-R_h-(R_g)_j-R_f$, R_h está ausente, es $C(R_{59}R_{60})$, O, S, $S(O)_2$, $S(O)_3$ o NR_{61} , j es de 0 a 12, cada R_g es $C(R_{42}R_{43})$, R_f es hidrógeno, $C(R_{45}R_{46}R_{47})$, OH, SH o $NR_{48}R_{49}R_{50}$, R_{59} , R_{60} , R_{61} , R_{42} , R_{43} , R_{45} , R_{46} , R_{48} , R_{49} , R_{48} y R_{49} son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_3 o alcoxilo C_1-C_3 , R_{47} y R_{50} están
- 10 independientemente ausentes, son hidrógeno, alquilo C_1-C_3 o alcoxilo C_1-C_3 . Independientemente en algunas realizaciones de $-R_h-(R_g)_j-R_f$, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, R_h está ausente, es $C(R_{59}R_{60})$, O, S, $S(O)_2$, $S(O)_3$ o NR_{61} , j es de 0 a 12, cada R_g es $C(R_{42}R_{43})$, R_f es hidrógeno, $C(R_{45}R_{46}R_{47})$, OH, SH o $NR_{48}R_{49}R_{50}$, R_{59} , R_{60} , R_{61} , R_{42} , R_{43} , R_{45} , R_{46} , R_{48} , R_{49} , R_{48} y R_{49} son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_3 o alcoxilo C_1-C_3 , R_{47} y R_{50} están
- 15 independientemente ausentes, son hidrógeno, alquilo C_1-C_3 o alcoxilo C_1-C_3 . En algunas realizaciones, X es O. En algunas realizaciones, X es S. En algunas realizaciones, X es NR_4 , R_4 es hidrógeno, alquilo C_1-C_3 o alcoxilo C_1-C_3 . En algunas realizaciones, R_4 es hidrógeno. En algunas realizaciones, R_4 es alquilo C_1-C_3 . En algunas realizaciones, R_4 es alcoxilo C_1-C_3 . En algunas realizaciones, R_4 es metilo. En algunas realizaciones, R_4 es $-O-CH_3$. En algunas realizaciones, R_h está ausente. En algunas realizaciones, R_h es $C(R_{59}R_{60})$. En algunas realizaciones, R_h es O. En algunas realizaciones, R_h es S. En algunas realizaciones, R_h es $S(O)_2$. En algunas realizaciones, R_h es $S(O)_3$. En algunas realizaciones, R_h es NR_{61} . En algunas realizaciones, al menos un R_{42} o R_{43} no es hidrógeno. En algunas realizaciones, al menos un R_{48} o R_{49} no es hidrógeno. En algunas realizaciones, j es 0. En algunas realizaciones, j es 1. En alguna realización, j es 2. En algunas realizaciones, j es 3. En alguna realización, j es 4. En algunas realizaciones, j es 5. En algunas realizaciones, j es 7. En alguna realización, j es 8. En algunas realizaciones, j es 9.
- 25 En algunas realizaciones, j es 10. En algunas realizaciones, j es 11. En algunas realizaciones, j es 12. En algunas realizaciones, R_4 es hidrógeno, metilo, etilo o butilo.

Independientemente en algunas realizaciones, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, X es NR_4 , R_4 es metilo, R_1 es $-R_h-(R_g)_j-R_f$, R_h está ausente, j es 6, R_g son $C(R_{42}R_{43})$, R_f es $NR_{48}R_{49}R_{50}$, R_{48} es $-CH_3$, R_{42} , R_{43} y R_{49} son hidrógeno, R_{50} está ausente.

Independientemente en algunas realizaciones de $-R_h-(R_g)_j-R_f$, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, R_h está ausente, j es 6, R_g son $C(R_{42}R_{43})$, R_f es $NR_{48}R_{49}R_{50}$, R_{48} es $-CH_3$, R_{42} , R_{43} y R_{49} son hidrógeno, R_{50} está ausente.

Independientemente en algunas realizaciones, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, si X es NR_4 , R_4 es metilo, R_1 es $-R_h-(R_g)_j-R_f$, R_h está ausente, j es 6, R_g son $C(R_{42}R_{43})$, R_f es $NR_{48}R_{49}R_{50}$, R_{48} es $-CH_3$ y R_{42} , R_{43} y R_{49} son hidrógeno, entonces R_{50} está presente. Independientemente en algunas realizaciones, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, si X es NR_4 , R_4 es metilo, R_1 es $-R_h-(R_g)_j-R_f$, R_h está ausente, j es 6, R_g son $C(R_{42}R_{43})$, R_f es $NR_{48}R_{49}R_{50}$, R_{48} es $-CH_3$ y R_{50} está ausente, entonces al menos uno de R_{42} , R_{43} y R_{49} no es hidrógeno. Independientemente en algunas realizaciones, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, si X es NR_4 , R_4 es metilo, R_1 es $-R_h-(R_g)_j-R_f$, R_h está ausente, j es 6, R_g son $C(R_{42}R_{43})$, R_f es $NR_{48}R_{49}R_{50}$, R_{42} , R_{43} y R_{49} son hidrógeno y R_{50} está ausente, entonces R_{48} no es $-CH_3$. Independientemente en algunas realizaciones, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, si X es NR_4 , R_4 es metilo, R_1 es $-R_h-(R_g)_j-R_f$, R_h está ausente, j es 6, R_g son $C(R_{42}R_{43})$, R_{48} es $-CH_3$, R_{42} , R_{43} y R_{49} son hidrógeno y R_{50} está ausente, entonces R_f no es $NR_{48}R_{49}R_{50}$. Independientemente en algunas realizaciones, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, si X es NR_4 , R_4 es metilo, R_1 es $-R_h-(R_g)_j-R_f$, R_h está ausente, j es 6, R_f es $NR_{48}R_{49}R_{50}$, R_{48} es $-CH_3$, R_{42} , R_{43} y R_{49} son hidrógeno y R_{50} está ausente, entonces al menos un R_g no es $C(R_{42}R_{43})$. Independientemente en algunas realizaciones, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, si X es NR_4 , R_4 es metilo, R_1 es $-R_h-(R_g)_j-R_f$, R_h está ausente, R_g son $C(R_{42}R_{43})$, R_f es $NR_{48}R_{49}R_{50}$, R_{48} es $-CH_3$, R_{42} , R_{43} y R_{49} son hidrógeno y R_{50} está ausente, entonces j no es 6. Independientemente en algunas realizaciones, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, si X es NR_4 , R_4 es metilo, R_1 es $-R_h-(R_g)_j-R_f$, j es 6, R_g son $C(R_{42}R_{43})$, R_f es $NR_{48}R_{49}R_{50}$, R_{48} es $-CH_3$, R_{42} , R_{43} y R_{49} son hidrógeno y R_{50} está ausente, entonces R_h está presente. Independientemente en algunas realizaciones, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, si X es NR_4 , R_1 es $-R_h-(R_g)_j-R_f$, R_h está ausente, j es 6, R_g son $C(R_{42}R_{43})$, R_f es $NR_{48}R_{49}R_{50}$, R_{48} es $-CH_3$, R_{42} , R_{43} y R_{49} son hidrógeno y R_{50} está ausente, entonces R_4 no es metilo. Independientemente en algunas realizaciones de R_1 , e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, si R_1 es $-R_h-(R_g)_j-R_f$, R_h está ausente, j es 6, R_g son $C(R_{42}R_{43})$, R_f es $NR_{48}R_{49}R_{50}$, R_{48} es $-CH_3$, R_{42} , R_{43} y R_{49} son hidrógeno y R_{50} está ausente, entonces X no es NR_4 . Independientemente en algunas realizaciones de $-R_h-(R_g)_j-R_f$, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes

- relevantes, si R_h está ausente, j es 6, R_g son $C(R_{42}R_{43})$, R_f es $NR_{48}R_{49}R_{50}$, R_{48} es $-CH_3$ y R_{42} , R_{43} y R_{49} son hidrógeno, entonces R_{50} está presente. Independientemente en algunas realizaciones de $-R_h-(R_g)_j-R_f$, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, si R_h está ausente, j es 6, R_g son $C(R_{42}R_{43})$, R_f es $NR_{48}R_{49}R_{50}$, R_{48} es $-CH_3$ y R_{50} está ausente, entonces al menos uno de R_{42} , R_{43} y R_{49} no es hidrógeno. Independientemente en algunas realizaciones de $-R_h-(R_g)_j-R_f$, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, si R_h está ausente, j es 6, R_g son $C(R_{42}R_{43})$, R_f es $NR_{48}R_{49}R_{50}$, R_{42} , R_{43} y R_{49} son hidrógeno y R_{50} está ausente, entonces R_{48} no es $-CH_3$. Independientemente en algunas realizaciones de $-R_h-(R_g)_j-R_f$, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, si R_h está ausente, j es 6, R_g son $C(R_{42}R_{43})$, R_{48} es $-CH_3$, R_{42} , R_{43} y R_{49} son hidrógeno y R_{50} está ausente, entonces R_f no es $NR_{48}R_{49}R_{50}$. Independientemente en algunas realizaciones de $-R_h-(R_g)_j-R_f$, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, si R_h está ausente, j es 6, R_f es $NR_{48}R_{49}R_{50}$, R_{48} es $-CH_3$, R_{42} , R_{43} y R_{49} son hidrógeno y R_{50} está ausente, entonces al menos un R_g no es $C(R_{42}R_{43})$. Independientemente en algunas realizaciones de $-R_h-(R_g)_j-R_f$, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, si R_h está ausente, R_g son $C(R_{42}R_{43})$, R_f es $NR_{48}R_{49}R_{50}$, R_{48} es $-CH_3$, R_{42} , R_{43} y R_{49} son hidrógeno y R_{50} está ausente, entonces j no es 6. Independientemente en algunas realizaciones de $-R_h-(R_g)_j-R_f$, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, si j es 6, R_g son $C(R_{42}R_{43})$, R_f es $NR_{48}R_{49}R_{50}$, R_{48} es $-CH_3$, R_{42} , R_{43} y R_{49} son hidrógeno y R_{50} está ausente, entonces R_h está presente.
- N8
- Independientemente en algunas realizaciones de $-R_h-(R_g)_j-R_f$, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, R_h es $C(R_{59}R_{60})$, j es 1, 4, 7, 10, 13 ó 16, el primer, tercer, cuarto, sexto, séptimo, noveno, décimo, duodécimo, decimotercer, decimoquinto y decimosexto R_g , si están presentes, son $C(R_{42}R_{43})$, y el segundo, quinto, octavo, undécimo y decimocuarto R_g , si están presentes, son O, en la que R_{59} , R_{60} , R_{42} y R_{43} son hidrógeno.
- Independientemente en algunas realizaciones de $-R_h-(R_g)_j-R_f$, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, R_h es $C(R_{59}R_{60})$, j es 1, 4, 7, 10, 13 ó 16, el primer, tercer, cuarto, sexto, séptimo, noveno, décimo, duodécimo, decimotercer, decimoquinto y decimosexto R_g , si están presentes, son $C(R_{42}R_{43})$, el segundo, quinto, octavo, undécimo y decimocuarto R_g , si están presentes, son O y R_f es OH, en la que R_{59} , R_{60} , R_{42} y R_{43} son hidrógeno.
- Independientemente en algunas realizaciones de $-R_h-(R_g)_j-R_f$, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, R_h es $C(R_{59}R_{60})$, j es de 4 a 16, un R_g es O y los demás R_g son $C(R_{42}R_{43})$, en la que R_{59} , R_{60} , R_{42} y R_{43} son hidrógeno. En algunas realizaciones, el primer R_g es O. En algunas realizaciones, el segundo R_g es O. En algunas realizaciones, el tercer R_g es O. En algunas realizaciones, el cuarto R_g es O. En algunas realizaciones, el quinto R_g es O. En algunas realizaciones, el sexto R_g es O. En algunas realizaciones, el quinto desde el último R_g es O. En algunas realizaciones, el cuarto desde el último R_g es O. En algunas realizaciones, el antepenúltimo R_g es O. En algunas realizaciones, el penúltimo R_g no es O. En algunas realizaciones, el último R_g no es O. En algunas realizaciones, ni el penúltimo R_g ni el último R_g es O.
- Independientemente en algunas realizaciones de $-R_h-(R_g)_j-R_f$, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, R_h es $C(R_{59}R_{60})$, j es de 4 a 16, un R_g es O, los demás R_g son $C(R_{42}R_{43})$ y R_f es OH, en la que R_{59} , R_{60} , R_{42} y R_{43} son hidrógeno. En algunas realizaciones, el primer R_g es O. En algunas realizaciones, el segundo R_g es O. En algunas realizaciones, el tercer R_g es O. En algunas realizaciones, el cuarto R_g es O. En algunas realizaciones, el quinto R_g es O. En algunas realizaciones, el sexto R_g es O. En algunas realizaciones, el quinto desde el último R_g es O. En algunas realizaciones, el cuarto desde el último R_g es O. En algunas realizaciones, el antepenúltimo R_g es O. En algunas realizaciones, el penúltimo R_g no es O. En algunas realizaciones, el último R_g no es O. En algunas realizaciones, ni el penúltimo R_g ni el último R_g es O.
- Independientemente en algunas realizaciones de $-R_h-(R_g)_j-R_f$, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, R_h es $C(R_{59}R_{60})$, j es 4, el primer, tercer y cuarto R_g son $C(R_{42}R_{43})$ y el segundo R_g es O, en la que R_{59} , R_{60} , R_{42} y R_{43} son hidrógeno.
- Independientemente en algunas realizaciones de R_1 , e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, R_1 es $-R_h-(R_g)_j-R_f$, R_h es $C(R_{59}R_{60})$, j es 4, el primer, tercer y cuarto R_g son $C(R_{42}R_{43})$, el segundo R_g es O y R_f es OH, en la que R_{59} , R_{60} , R_{42} y R_{43} son hidrógeno.
- Independientemente en algunas realizaciones de $-R_h-(R_g)_j-R_f$, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, R_h es $C(R_{59}R_{60})$, j es 4, el primer, tercer y cuarto R_g son $C(R_{42}R_{43})$, el segundo R_g es O y R_f es OH, en la que R_{59} , R_{60} , R_{42} y R_{43} son hidrógeno.

Independientemente en algunas realizaciones de $-R_h-(R_g)_j-R_f$, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, si R_h es $C(R_{59}R_{60})$, j es 4, el primer, tercer y cuarto R_g son $C(R_{42}R_{43})$, el segundo R_g es O y R_f es OH, entonces al menos uno de R_{59} , R_{60} , R_{42} y R_{43} no es hidrógeno. Independientemente en algunas realizaciones de $-R_h-(R_g)_j-R_f$, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, si R_h es $C(R_{59}R_{60})$, j es 4, el primer, tercer y cuarto R_g son $C(R_{42}R_{43})$, el segundo R_g es O y R_{59} , R_{60} , R_{42} y R_{43} son hidrógeno, entonces R_f no es OH. Independientemente en algunas realizaciones de $-R_h-(R_g)_j-R_f$, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, si R_h es $C(R_{59}R_{60})$, j es 4, el primer, tercer y cuarto R_g son $C(R_{42}R_{43})$, R_f es OH y R_{59} , R_{60} , R_{42} y R_{43} son hidrógeno, entonces el segundo R_g no es O. Independientemente en algunas realizaciones de $-R_h-(R_g)_j-R_f$, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, si R_h es $C(R_{59}R_{60})$, j es 4, el segundo R_g es O, R_f es OH y R_{59} , R_{60} , R_{42} y R_{43} son hidrógeno, entonces al menos uno del primer, tercer y cuarto R_g no es $C(R_{42}R_{43})$. Independientemente en algunas realizaciones de $-R_h-(R_g)_j-R_f$, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, si R_h es $C(R_{59}R_{60})$, el primer, tercer y cuarto R_g son $C(R_{42}R_{43})$, el segundo R_g es O, R_f es OH y R_{59} , R_{60} , R_{42} y R_{43} son hidrógeno, entonces j no es 4.

N9

En algunas realizaciones, R_4 es metilo, R_h es NR_{61} , j es 4 y R_g es $C(R_{42}R_{43})$, en la que NR_{61} es $-R_{hx}-(R_{gx})_{jx}-R_{fx}$ y R_{42} y R_{43} son hidrógeno, en la que R_{hx} es $C(R_{59x}R_{60x})$, $jx = 0$ y R_{fx} es $C(R_{45x}R_{46x}R_{47x})$, y en la que R_{59x} , R_{60x} , R_{45x} , R_{46x} , R_{47x} son hidrógeno.

En algunas realizaciones, R_4 es metilo, R_h es NR_{61} , j es 4, R_g es $C(R_{42}R_{43})$ y R_f es OH, en la que NR_{61} es $-R_{hx}-(R_{gx})_{jx}-R_{fx}$ y R_{42} y R_{43} son hidrógeno, en la que R_{hx} es $C(R_{59x}R_{60x})$, $jx = 0$ y R_{fx} es $C(R_{45x}R_{46x}R_{47x})$, y en la que R_{59x} , R_{60x} , R_{45x} , R_{46x} , R_{47x} son hidrógeno.

En algunas realizaciones, R_4 es metilo, R_h es NR_{61} , j es de 0 a 10 y R_g es $C(R_{42}R_{43})$, en la que NR_{61} es $-R_{hx}-(R_{gx})_{jx}-R_{fx}$ y R_{42} y R_{43} son hidrógeno, en la que R_{hx} es $C(R_{59x}R_{60x})$, $jx =$ de 0 a 10 y R_{fx} es $C(R_{45x}R_{46x}R_{47x})$, y en la que R_{59x} , R_{60x} , R_{45x} , R_{46x} , R_{47x} son hidrógeno. En algunas realizaciones, R_4 es metilo, R_h es NR_{61} , j es de 0 a 10, R_g es $C(R_{42}R_{43})$ y R_f es OH, en la que NR_{61} es $-R_{hx}-(R_{gx})_{jx}-R_{fx}$ y R_{42} y R_{43} son hidrógeno, en la que R_{hx} es $C(R_{59x}R_{60x})$, $jx =$ de 0 a 10 y R_{fx} es $C(R_{45x}R_{46x}R_{47x})$, y en la que R_{59x} , R_{60x} , R_{45x} , R_{46x} , R_{47x} son hidrógeno. En alguna realización, j es 0. En algunas realizaciones, j es 1. En alguna realización, j es 2. En algunas realizaciones, j es 3. En alguna realización, j es 4. En algunas realizaciones, j es 5. En algunas realizaciones, j es 6. En algunas realizaciones, j es 7. En alguna realización, j es 8. En algunas realizaciones, j es 9. En algunas realizaciones, j es 10. En alguna realización, jx es 0. En algunas realizaciones, jx es 1. En alguna realización, jx es 2. En algunas realizaciones, jx es 3. En alguna realización, jx es 4. En algunas realizaciones, jx es 5. En algunas realizaciones, jx es 6. En algunas realizaciones, jx es 7. En alguna realización, jx es 8. En algunas realizaciones, jx es 9. En algunas realizaciones, jx es 10. En algunas realizaciones, $j = jx$. En algunas realizaciones, $j = jx + 4$. En algunas realizaciones, $j = 2 * jx$. En algunas realizaciones, R_4 es hidrógeno, metilo, etilo o butilo.

En algunas realizaciones, R_4 es metilo, R_h es NR_{61} , j es de 0 a 10 y R_g es $C(R_{42}R_{43})$, en la que NR_{61} es $-R_{hx}-(R_{gx})_{jx}-R_{fx}$ y R_{42} y R_{43} son hidrógeno, en la que R_{hx} es $C(R_{59x}R_{60x})$, $jx =$ de 0 a 10 y R_{fx} es hidrógeno, y en la que R_{59x} , R_{60x} , R_{45x} , R_{46x} , R_{47x} son hidrógeno. En algunas realizaciones, R_4 es metilo, R_h es NR_{61} , j es de 0 a 10, R_g es $C(R_{42}R_{43})$ y R_f es OH, en la que NR_{61} es $-R_{hx}-(R_{gx})_{jx}-R_{fx}$ y R_{42} y R_{43} son hidrógeno, en la que R_{hx} es $C(R_{59x}R_{60x})$, $jx =$ de 0 a 10 y R_{fx} es hidrógeno, y en la que R_{59x} , R_{60x} , R_{45x} , R_{46x} , R_{47x} son hidrógeno. En alguna realización, j es 0. En algunas realizaciones, j es 1. En alguna realización, j es 2. En algunas realizaciones, j es 3. En alguna realización, j es 4. En algunas realizaciones, j es 5. En algunas realizaciones, j es 6. En algunas realizaciones, j es 7. En alguna realización, j es 8. En algunas realizaciones, j es 9. En algunas realizaciones, j es 10. En alguna realización, jx es 0. En algunas realizaciones, jx es 1. En alguna realización, jx es 2. En algunas realizaciones, jx es 3. En alguna realización, jx es 4. En algunas realizaciones, jx es 5. En algunas realizaciones, jx es 6. En algunas realizaciones, jx es 7. En alguna realización, jx es 8. En algunas realizaciones, jx es 9. En algunas realizaciones, jx es 10. En algunas realizaciones, $j = jx$. En algunas realizaciones, $j = jx + 4$. En algunas realizaciones, $j = 2 * jx$. En algunas realizaciones, R_4 es hidrógeno, metilo, etilo o butilo.

O1

En algunas realizaciones, en la fórmula IX, R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} son carbono, y es 0, el anillo de la fórmula IX es aromático, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_{p^-}$, ambos R_{25} son hidrógeno y p es 1.

O3

En algunas realizaciones, en la fórmula XIV, R_{19} es oxígeno, R_{18} , R_{20} , R_{21} y R_{22} son carbono, w es 0, el anillo de la fórmula XIV no tiene dobles enlaces, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_{p^-}$, ambos R_{25} son hidrógeno y p es 1.

O4

En algunas realizaciones, R_h es $C(R_{59}R_{60})$, j es 0, R_f es $C(R_{45}R_{46}R_{47})$, en la que R_{45} , R_{46} y R_{47} son flúor, en la que R_{59} y R_{60} son hidrógeno. En algunas realizaciones, j es un número entero desde 0 hasta 5, en la que cada R_g es $C(R_{42}R_{43})$, en la que R_{42} y R_{43} son hidrógeno. En algunas realizaciones, j es 1. En algunas realizaciones, j es 2. En algunas realizaciones, j es 3. En algunas realizaciones, j es 4. En algunas realizaciones, j es 5.

O5

10 En algunas realizaciones, R_h es $C(R_{59}R_{60})$, j es 2 y R_g es $C(R_{42}R_{43})$, en la que R_{42} y R_{43} están ausentes y R_{59} y R_{60} son hidrógeno. En algunas realizaciones, R_h es $C(R_{59}R_{60})$, j es 2, R_g es $C(R_{42}R_{43})$ y R_f es hidrógeno, en la que R_{42} y R_{43} están ausentes y R_{59} y R_{60} son hidrógeno. En algunas realizaciones, R_h es $C(R_{59}R_{60})$, j es de 2 a 12 y R_g es $C(R_{42}R_{43})$, en la que R_{42} y R_{43} están ausentes en un par de R_g adyacentes, R_{42} y R_{43} son hidrógeno en los demás R_g y R_{59} y R_{60} son hidrógeno. En algunas realizaciones, R_h es $C(R_{59}R_{60})$, j es de 2 a 12, R_g es $C(R_{42}R_{43})$ y R_f es hidrógeno, en la que R_{42} y R_{43} están ausentes en un par de R_g adyacentes, R_{42} y R_{43} son hidrógeno en los demás R_g y R_{59} y R_{60} son hidrógeno. En algunas realizaciones, R_{42} y R_{43} están ausentes en el primer y segundo R_g . En algunas realizaciones, R_{42} y R_{43} están ausentes en el segundo y tercer R_g . En algunas realizaciones, R_{42} y R_{43} están ausentes en el tercer y cuarto R_g . En algunas realizaciones, R_{42} y R_{43} están ausentes en el cuarto y quinto R_g . En algunas realizaciones, R_{42} y R_{43} están ausentes en el quinto y sexto R_g . En algunas realizaciones, R_{42} y R_{43} están ausentes en el sexto y séptimo R_g . En algunas realizaciones, R_{42} y R_{43} están ausentes en el séptimo y octavo R_g . En algunas realizaciones, R_{42} y R_{43} están ausentes en el octavo y noveno R_g . En algunas realizaciones, R_{42} y R_{43} están ausentes en el noveno y décimo R_g . En algunas realizaciones, R_{42} y R_{43} están ausentes en el décimo y undécimo R_g . En algunas realizaciones, R_{42} y R_{43} están ausentes en el undécimo y duodécimo R_g .

O6

En algunas realizaciones, en la fórmula XIV, R_{19} es oxígeno, R_{18} , R_{20} , R_{21} y R_{22} son carbono, w es 0, el anillo de la fórmula XIV tiene dobles enlaces entre R_{20} y R_{21} y entre R_{22} y R_{18} , R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_p-$, ambos R_{25} son hidrógeno y p es 1.

O7

Independientemente en algunas realizaciones de la fórmula XIV, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, R_{21} y R_{22} están ausentes, R_{18} , R_{19} y R_{20} son carbono, w es 3, el anillo de la fórmula XIV no tiene dobles enlaces, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_p-$ y p es 1, dos R^e son $-CH_3$ y un R^e es $-R_h-(R_g)_j-R_f$, R_h es $C(R_{59}R_{60})$, R_{59} es hidrógeno, R_{60} está ausente, j es 0, R_f es $C(R_{45}R_{46}R_{47})$, R_{45} y R_{46} son $-CH_3$, R_{47} está ausente, y hay un doble enlace entre R_h y R_f , los dos R^e que son $-CH_3$ están ambos en R_{19} o R_{20} .

40 En algunas realizaciones, un R^e es $-CH_3$ y dos R^e son $-R_h-(R_g)_j-R_f$. En algunas realizaciones, un R^e es $-R_h-(R_g)_j-R_f$ y dos R^e son $-CH_3$. En algunas realizaciones, cada R^e es $-R_h-(R_g)_j-R_f$. En algunas realizaciones, cada R^e es $-CH_3$. En algunas realizaciones, w es 4. En algunas realizaciones, w es 3. En algunas realizaciones, w es 2. En algunas realizaciones, w es 1. En algunas realizaciones, w es 0.

O8

En algunas realizaciones, R_h es $C(R_{59}R_{60})$ y j es 0, en la que R_{59} y R_{60} son hidrógeno. En algunas realizaciones, R_h es $C(R_{59}R_{60})$ y j es de 0 a 10, en la que R_{59} y R_{60} son hidrógeno. En algunas realizaciones, R_h es $C(R_{59}R_{60})$, j es 0 y R_f es $C(R_{45}R_{46}R_{47})$, en la que R_{59} , R_{60} , R_{45} , R_{46} y R_{47} son hidrógeno. En algunas realizaciones, R_h es $C(R_{59}R_{60})$, j es de 0 a 10 y R_f es $C(R_{45}R_{46}R_{47})$, en la que R_{59} , R_{60} , R_{45} , R_{46} y R_{47} son hidrógeno. En alguna realización, j es 0. En algunas realizaciones, j es 1. En alguna realización, j es 2. En algunas realizaciones, j es 3. En alguna realización, j es 4. En algunas realizaciones, j es 5. En algunas realizaciones, j es 6. En algunas realizaciones, j es 7. En alguna realización, j es 8. En algunas realizaciones, j es 9. En algunas realizaciones, j es 10.

O9

En algunas realizaciones, R_h es $C(R_{59}R_{60})$, j es 2 y R_g es $C(R_{42}R_{43})$, en la que R_{42} y R_{43} están ausentes y R_{59} y R_{60} son hidrógeno. En algunas realizaciones, R_h es $C(R_{59}R_{60})$, j es de 2 a 12 y R_g es $C(R_{42}R_{43})$, en la que R_{42} y R_{43} están ausentes en un par de R_g adyacentes, R_{42} y R_{43} son hidrógeno en los demás R_g y R_{59} y R_{60} son hidrógeno. En algunas realizaciones, R_{100} , R_{101} y R_{102} son cada uno independientemente alquilo C_1 - C_6 , fenilo, arilo o cíclico C_5 - C_6 . En algunas realizaciones, R_h es $C(R_{59}R_{60})$, j es 2, R_g es $C(R_{42}R_{43})$ y R_f es $Si(R_{100}R_{101}R_{102})$, en la que R_{100} , R_{101} y R_{102} son metilo, R_{42} y R_{43} están ausentes y R_{59} y R_{60} son hidrógeno. En algunas realizaciones, R_h es $C(R_{59}R_{60})$, j es de 2 a 12, R_g es $C(R_{42}R_{43})$ y R_f es $Si(R_{100}R_{101}R_{102})$, en la que R_{100} , R_{101} y R_{102} son cada uno independientemente alquilo, fenilo, arilo o cíclico C_3 - C_{20} , R_{42} y R_{43} están ausentes en un par de R_g adyacentes, R_{42} y R_{43} son hidrógeno en los demás R_g y R_{59} y R_{60} son hidrógeno.

En algunas realizaciones, R_{100} , R_{101} y R_{102} son cada uno independientemente alquilo C_1-C_3 . En algunas realizaciones, R_{42} y R_{43} están ausentes en el primer y segundo R_g . En algunas realizaciones, R_{100} , R_{101} y R_{102} son cada uno independientemente alquilo C_1-C_6 , fenilo, arilo o cíclico C_5-C_6 . En algunas realizaciones, R_{100} , R_{101} y R_{102} son cada uno independientemente alquilo C_1-C_3 .

5 En algunas realizaciones, R_{42} y R_{43} están ausentes en el primer y segundo R_g . En algunas realizaciones, R_{42} y R_{43} están ausentes en el segundo y tercer R_g . En algunas realizaciones, R_{42} y R_{43} están ausentes en el tercer y cuarto R_g . En algunas realizaciones, R_{42} y R_{43} están ausentes en el cuarto y quinto R_g . En algunas realizaciones, R_{42} y R_{43} están ausentes en el quinto y sexto R_g . En algunas realizaciones, R_{42} y R_{43} están ausentes en el sexto y séptimo R_g .
10 En algunas realizaciones, R_{42} y R_{43} están ausentes en el séptimo y octavo R_g . En algunas realizaciones, R_{42} y R_{43} están ausentes en el octavo y noveno R_g . En algunas realizaciones, R_{42} y R_{43} están ausentes en el noveno y décimo R_g . En algunas realizaciones, R_{42} y R_{43} están ausentes en el décimo y undécimo R_g . En algunas realizaciones, R_{42} y R_{43} están ausentes en el undécimo y duodécimo R_g .

15 O10

En algunas realizaciones, R_h es $C(R_{59}R_{60})$ y j es 0, en la que R_{59} y R_{60} son hidrógeno. En algunas realizaciones, R_h es $C(R_{59}R_{60})$ y j es 0, en la que R_{59} y R_{60} son $-C(R_{56}R_{57}R_{58})$ y R_{56} , R_{57} y R_{58} son hidrógeno. En algunas realizaciones, R_h es $C(R_{59}R_{60})$, j es 0 y R_f es hidrógeno, en la que R_{59} y R_{60} son hidrógeno. En algunas realizaciones, R_h es $C(R_{59}R_{60})$, j es 0 y R_f es $C(R_{45}R_{46}R_{47})$, en la que R_{59} , R_{60} , R_{45} , R_{46} y R_{47} son hidrógeno. En algunas realizaciones, R_h es $C(R_{59}R_{60})$, j es 0 y R_f es $C(R_{45}R_{46}R_{47})$, en la que R_{59} y R_{60} son $-C(R_{56}R_{57}R_{58})$ y R_{45} , R_{46} , R_{47} , R_{56} , R_{57} y R_{58} son hidrógeno.

25 O11

En algunas realizaciones, en la fórmula IX, R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} son carbono, y es 1, R^e es $-OH$, el anillo de la fórmula IX es aromático, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_{p-}$, ambos R_{25} son hidrógeno y p es 1. En algunas realizaciones, R^e está en la posición R_{21} .

30 O12

En algunas realizaciones, en la fórmula IX, R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} son carbono, y es 1, R^e es $-O-CH_3$, el anillo de la fórmula IX es aromático, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_{p-}$, ambos R_{25} son hidrógeno y p es 1. En algunas realizaciones, R^e está en la posición R_{21} .

35 Y1

En algunas realizaciones, en la fórmula IX, R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} son carbono, y es 1, R^e es hidroxilo, el anillo de la fórmula IX no tiene dobles enlaces, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_{p-}$ y p es 0. En algunas realizaciones, R^e está en R_{21} . En algunas realizaciones, R^e está en R_{19} . En algunas realizaciones, R^e está en R_{20} . En algunas realizaciones, R^e está en R_{22} . En algunas realizaciones, R^e está en R_{23} .

Y2

45 En algunas realizaciones, en la fórmula IX, R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} son carbono, y es 1, R^e es $-O-CH_3$, el anillo de la fórmula IX es aromático, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_{p-}$ y p es 0. En algunas realizaciones, R^e está en R_{21} . En algunas realizaciones, R^e está en R_{19} . En algunas realizaciones, R^e está en R_{20} . En algunas realizaciones, R^e está en R_{22} . En algunas realizaciones, R^e está en R_{23} .

50 Y3

Independientemente en algunas realizaciones de la fórmula XIV, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, R_{19} y R_{21} son nitrógeno, R_{18} , R_{20} y R_{22} son carbono, w es 1, el anillo de la fórmula XIV tiene dobles enlaces entre R_{20} y R_{21} y entre R_{22} y R_{18} , R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_{p-}$ y p es 0.

Y4

60 En algunas realizaciones, en la fórmula IX, R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} son carbono, y es 1, R^e es $-CH_2-OH$, el anillo de la fórmula IX es aromático, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_{p-}$ y p es 0. En algunas realizaciones, R^e está en R_{21} . En algunas realizaciones, R^e está en R_{19} . En algunas realizaciones, R^e está en R_{20} . En algunas realizaciones, R^e está en R_{22} . En algunas realizaciones, R^e está en R_{23} .

Y5

65 En algunas realizaciones, en la fórmula IX, R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} son carbono, y es 1, R^e es metilo, el anillo de

la fórmula IX es aromático, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_p-X_b-(CR_{25}R_{25})_q-$, p es 0, q es 0 y X_b es $S(O)_2$.

Y6 izquierda

5 En algunas realizaciones, R_h es NR_{61} , j es 1 y R_g es $C(R_{42}R_{43})$, en la que R_{61} es $-R_{hx}-(R_{gx})_{jx}-R_{fx}$ y R_{42} y R_{43} son hidrógeno, en la que R_{hx} está ausente, $jx = 1$, R_{gx} es $C(R_{42x}R_{43x})$ y R_{fx} es $C(R_{45x}R_{46x}R_{47x})$, y en la que R_{42x} , R_{43x} , R_{45x} , R_{46x} , R_{47x} son hidrógeno. En algunas realizaciones, R_h es NR_{61} , j es 1, R_g es $C(R_{42}R_{43})$ y R_f es $C(R_{45}R_{46}R_{47})$, en la que R_{61} es $-R_{hx}-(R_{gx})_{jx}-R_{fx}$ y R_{42} , R_{43} , R_{45} , R_{46} y R_{47} son hidrógeno, en la que R_{hx} está ausente, $jx = 1$, R_{gx} es $C(R_{42x}R_{43x})$ y R_{fx} es $C(R_{45x}R_{46x}R_{47x})$, y en la que R_{42x} , R_{43x} , R_{45x} , R_{46x} , R_{47x} son hidrógeno.

10 En algunas realizaciones, R_h es NR_{61} , j es de 0 a 10 y cada R_g es $C(R_{42}R_{43})$, en la que R_{61} es $-R_{hx}-(R_{gx})_{jx}-R_{fx}$ y R_{42} y R_{43} son hidrógeno, en la que R_{hx} es $C(R_{59x}R_{60x})$, $jx =$ de 0 a 10, R_{gx} es $C(R_{42x}R_{43x})$ y R_{fx} es $C(R_{45x}R_{46x}R_{47x})$, y en la que R_{59x} , R_{60x} , R_{42x} , R_{43x} , R_{45x} , R_{46x} , R_{47x} son hidrógeno. En algunas realizaciones, R_h es NR_{61} , j es de 0 a 10, cada R_g es $C(R_{42}R_{43})$ y R_f es $C(R_{45}R_{46}R_{47})$, en la que R_{61} es $-R_{hx}-(R_{gx})_{jx}-R_{fx}$ y R_{42} , R_{43} , R_{45} , R_{46} y R_{47} son hidrógeno, en la que R_{hx} es $C(R_{59x}R_{60x})$, $jx =$ de 0 a 10, R_{gx} es $C(R_{42x}R_{43x})$ y R_{fx} es $C(R_{45x}R_{46x}R_{47x})$, y en la que R_{59x} , R_{60x} , R_{42x} , R_{43x} , R_{45x} , R_{46x} , R_{47x} son hidrógeno. En algunas realizaciones, $j = jx$. En algunas realizaciones, j y jx son 0. En alguna realización, j y jx son 2. En algunas realizaciones, j y jx son 3. En algunas realizaciones, j y jx son 4.

Y6 derecha

20 En algunas realizaciones, R_h es $C(R_{59}R_{60})$, j es 0, en la que R_{59} y R_{60} son hidrógeno. En algunas realizaciones, R_h es $C(R_{59}R_{60})$, j es de 0 a 10 y cada R_g es $C(R_{42}R_{43})$, en la que R_{59} , R_{60} , R_{42} , R_{43} son hidrógeno. En algunas realizaciones, R_h es $C(R_{59}R_{60})$, j es 0 y R_f es OH , en la que R_{59} y R_{60} son hidrógeno. En algunas realizaciones, R_h es $C(R_{59}R_{60})$, j es de 0 a 10, cada R_g es $C(R_{42}R_{43})$ y R_f es OH , en la que R_{59} , R_{60} , R_{42} , R_{43} son hidrógeno. En algunas realizaciones, j es 1. En alguna realización, j es 2. En algunas realizaciones, j es 3. En algunas realizaciones, j es 4.

Y7

30 En algunas realizaciones, R_h es $C(R_{59}R_{60})$, j es 1 y R_g es O , en la que R_{59} , R_{60} , R_{45} , R_{46} y R_{47} son hidrógeno. En algunas realizaciones, R_h está ausente, j es 1 y R_g es O . En algunas realizaciones, R_h es $C(R_{59}R_{60})$, j es 1, R_g es O y R_f es $C(R_{45}R_{46}R_{47})$, en la que R_{59} , R_{60} , R_{45} , R_{46} y R_{47} son hidrógeno. En algunas realizaciones, R_h está ausente, j es 1, R_g es O y R_f es $C(R_{45}R_{46}R_{47})$, en la que R_{45} , R_{46} y R_{47} son hidrógeno.

35 En algunas realizaciones, R_h es $C(R_{59}R_{60})$, j es de 1 a 10, un R_g es O y los demás R_g son $C(R_{42}R_{43})$, en la que R_{59} , R_{60} , R_{42} y R_{43} son hidrógeno. En algunas realizaciones, el último R_g es O . En algunas realizaciones, el penúltimo R_g es O . En algunas realizaciones, el antepenúltimo R_g es O . En algunas realizaciones, el cuarto desde el último R_g es O . En algunas realizaciones, el quinto desde el último R_g es O . En algunas realizaciones, el primer R_g es O . En algunas realizaciones, el segundo R_g es O . En algunas realizaciones, el tercer R_g es O . En algunas realizaciones, el cuarto R_g es O . En algunas realizaciones, el quinto R_g es O .

40 En algunas realizaciones, R_h es $C(R_{59}R_{60})$, j es de 1 a 10, un R_g es O , los demás R_g son $C(R_{42}R_{43})$ y R_f es $C(R_{45}R_{46}R_{47})$, en la que R_{59} , R_{60} , R_{42} , R_{43} , R_{45} , R_{46} y R_{47} son hidrógeno. En algunas realizaciones, el último R_g es O . En algunas realizaciones, el penúltimo R_g es O . En algunas realizaciones, el antepenúltimo R_g es O . En algunas realizaciones, el cuarto desde el último R_g es O . En algunas realizaciones, el quinto desde el último R_g es O . En algunas realizaciones, el primer R_g es O . En algunas realizaciones, el segundo R_g es O . En algunas realizaciones, el tercer R_g es O . En algunas realizaciones, el cuarto R_g es O . En algunas realizaciones, el quinto R_g es O .

Y9 izquierda

50 En algunas realizaciones, R_8 es $-COOH$ y en la fórmula IX, R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} son carbono, y es 0, el anillo de la fórmula IX es aromático, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_p-$ y p es 0.

Y9 derecha

55 En algunas realizaciones, R_h es $C(R_{59}R_{60})$ y j es 0, en la que R_{59} es $=O$ y R_{60} es $-OH$. En algunas realizaciones, R_h está ausente, j es de 0 a 10 y cada R_g es $C(R_{42}R_{43})$, en la que R_{42} y R_{43} son hidrógeno. En algunas realizaciones, R_h está ausente, j es 0 y R_f es $C(R_{45}R_{46}R_{47})$, en la que R_{45} es $=O$, R_{46} es $-OH$ y R_{47} está ausente. En algunas realizaciones, R_h está ausente, j es de 0 a 10, cada R_g es $C(R_{42}R_{43})$ y R_f es $C(R_{45}R_{46}R_{47})$, en la que R_{45} es $=O$, R_{46} es $-OH$, R_{47} está ausente y R_{42} y R_{43} son hidrógeno.

60 Y10

65 En algunas realizaciones, R_h está ausente, j es 6 y cada R_g es $C(R_{42}R_{43})$, en la que R_{42} y R_{43} son hidrógeno. En algunas realizaciones, R_h está ausente, j es de 1 a 10 y cada R_g es $C(R_{42}R_{43})$, en la que R_{42} y R_{43} son hidrógeno. En algunas realizaciones, R_h está ausente, j es 6, cada R_g es $C(R_{42}R_{43})$ y R_f es $C(R_{45}R_{46}R_{47})$, en la que R_{42} , R_{43} , R_{45} , R_{46} y R_{47} son hidrógeno. En algunas realizaciones, R_h está ausente, j es de 1 a 10, cada R_g es $C(R_{42}R_{43})$ y R_f es

C(R₄₅R₄₆R₄₇), en la que R₄₂, R₄₃, R₄₅, R₄₆ y R₄₇ son hidrógeno. En algunas realizaciones, j es 3. En alguna realización, j es 4. En algunas realizaciones, j es 5. En algunas realizaciones, j es 7. En alguna realización, j es 8. En algunas realizaciones, j es 9. En algunas realizaciones, j es 10.

5 Y11

En algunas realizaciones, R_h es C(R₅₉R₆₀), j es 3, el primer R_g es O y el segundo y tercer R_g son C(R₄₂R₄₃), en la que R₅₉, R₆₀, R₄₂ y R₄₃ son hidrógeno. En algunas realizaciones, R_h es C(R₅₉R₆₀), j es de 1 a 10, un R_g es O y los demás R_g son C(R₄₂R₄₃), en la que R₅₉, R₆₀, R₄₂ y R₄₃ son hidrógeno. En algunas realizaciones, R_h es C(R₅₉R₆₀), j es 3, el primer R_g es O, el segundo y tercer R_g son C(R₄₂R₄₃) y R_f es OH, en la que R₅₉, R₆₀, R₄₂ y R₄₃ son hidrógeno. En algunas realizaciones, R_h es C(R₅₉R₆₀), j es de 1 a 10, un R_g es O, los demás R_g son C(R₄₂R₄₃) y R_f es OH, en la que R₅₉, R₆₀, R₄₂ y R₄₃ son hidrógeno. En algunas realizaciones, el primer R_g es O. En algunas realizaciones, el segundo R_g es O. En algunas realizaciones, el tercer R_g es O. En algunas realizaciones, el cuarto R_g es O. En algunas realizaciones, el quinto R_g es O. En algunas realizaciones, el quinto desde el último R_g es O. En algunas realizaciones, el antepenúltimo R_g es O. En algunas realizaciones, el penúltimo R_g es O. En algunas realizaciones, el último R_g es O.

En algunas realizaciones, R_h es C(R₅₉R₆₀), j es de 4 a 16, dos R_g son O y los demás R_g son C(R₄₂R₄₃), en la que R₅₉, R₆₀, R₄₂ y R₄₃ son hidrógeno. En algunas realizaciones, R_h es C(R₅₉R₆₀), j es de 4 a 16, dos R_g son O, los demás R_g son C(R₄₂R₄₃) y R_f es OH, en la que R₅₉, R₆₀, R₄₂ y R₄₃ son hidrógeno.

En algunas realizaciones, el primer y tercer R_g son O. En algunas realizaciones, el primer y cuarto R_g son O. En algunas realizaciones, el primer y quinto R_g son O. En algunas realizaciones, el primer y sexto R_g son O. En algunas realizaciones, el primer y séptimo R_g son O. En algunas realizaciones, el primer y octavo R_g son O. En algunas realizaciones, el primer y noveno R_g son O. En algunas realizaciones, el primer y décimo R_g son O. En algunas realizaciones, el primer y undécimo R_g son O. En algunas realizaciones, el primer y duodécimo R_g son O. En algunas realizaciones, el primer y decimotercer R_g son O. En algunas realizaciones, el primer y decimocuarto R_g son O. En algunas realizaciones, el primer y decimoquinto R_g son O. En algunas realizaciones, el segundo y cuarto R_g son O. En algunas realizaciones, el segundo y quinto R_g son O. En algunas realizaciones, el segundo y sexto R_g son O. En algunas realizaciones, el segundo y séptimo R_g son O. En algunas realizaciones, el segundo y octavo R_g son O. En algunas realizaciones, el segundo y noveno R_g son O. En algunas realizaciones, el segundo y décimo R_g son O. En algunas realizaciones, el segundo y undécimo R_g son O. En algunas realizaciones, el segundo y duodécimo R_g son O. En algunas realizaciones, el segundo y decimotercer R_g son O. En algunas realizaciones, el segundo y decimocuarto R_g son O. En algunas realizaciones, el segundo y decimoquinto R_g son O. En algunas realizaciones, el tercer y quinto R_g son O. En algunas realizaciones, el tercer y sexto R_g son O. En algunas realizaciones, el tercer y séptimo R_g son O. En algunas realizaciones, el tercer y octavo R_g son O. En algunas realizaciones, el tercer y noveno R_g son O. En algunas realizaciones, el tercer y décimo R_g son O. En algunas realizaciones, el tercer y undécimo R_g son O. En algunas realizaciones, el tercer y duodécimo R_g son O. En algunas realizaciones, el tercer y decimotercer R_g son O. En algunas realizaciones, el tercer y decimocuarto R_g son O. En algunas realizaciones, el tercer y decimoquinto R_g son O. En algunas realizaciones, el cuarto y sexto R_g son O. En algunas realizaciones, el cuarto y séptimo R_g son O. En algunas realizaciones, el cuarto y octavo R_g son O. En algunas realizaciones, el cuarto y noveno R_g son O. En algunas realizaciones, el cuarto y décimo R_g son O. En algunas realizaciones, el cuarto y undécimo R_g son O. En algunas realizaciones, el cuarto y duodécimo R_g son O. En algunas realizaciones, el cuarto y decimotercer R_g son O. En algunas realizaciones, el cuarto y decimocuarto R_g son O. En algunas realizaciones, el cuarto y decimoquinto R_g son O. En algunas realizaciones, el quinto y séptimo R_g son O. En algunas realizaciones, el quinto y octavo R_g son O. En algunas realizaciones, el quinto y noveno R_g son O. En algunas realizaciones, el quinto y décimo R_g son O. En algunas realizaciones, el quinto y undécimo R_g son O. En algunas realizaciones, el quinto y duodécimo R_g son O. En algunas realizaciones, el quinto y decimotercer R_g son O. En algunas realizaciones, el quinto y decimocuarto R_g son O. En algunas realizaciones, el quinto y decimoquinto R_g son O. En algunas realizaciones, el sexto y octavo R_g son O. En algunas realizaciones, el sexto y noveno R_g son O. En algunas realizaciones, el sexto y décimo R_g son O. En algunas realizaciones, el sexto y undécimo R_g son O. En algunas realizaciones, el sexto y duodécimo R_g son O. En algunas realizaciones, el sexto y decimotercer R_g son O. En algunas realizaciones, el sexto y decimocuarto R_g son O. En algunas realizaciones, el sexto y decimoquinto R_g son O. En algunas realizaciones, el séptimo y noveno R_g son O. En algunas realizaciones, el séptimo y décimo R_g son O. En algunas realizaciones, el séptimo y undécimo R_g son O. En algunas realizaciones, el séptimo y duodécimo R_g son O. En algunas realizaciones, el séptimo y decimotercer R_g son O. En algunas realizaciones, el séptimo y decimocuarto R_g son O. En algunas realizaciones, el séptimo y decimoquinto R_g son O. En algunas realizaciones, el octavo y undécimo R_g son O. En algunas realizaciones, el octavo y decimotercer R_g son O. En algunas realizaciones, el octavo y decimocuarto R_g son O. En algunas realizaciones, el octavo y decimoquinto R_g son O. En algunas realizaciones, el noveno y undécimo R_g son O. En algunas realizaciones, el noveno y duodécimo R_g son O. En algunas realizaciones, el noveno y decimotercer R_g son O. En algunas realizaciones, el noveno y decimocuarto R_g son O. En algunas realizaciones, el noveno y decimoquinto R_g son O. En algunas realizaciones, el décimo y duodécimo R_g son O. En algunas realizaciones, el décimo y decimotercer R_g son O. En algunas realizaciones, el décimo y decimocuarto R_g son O. En algunas realizaciones, el undécimo y decimotercer R_g son O. En algunas realizaciones, el undécimo y decimocuarto R_g son

O. En algunas realizaciones, el undécimo y decimoquinto R_g son O. En algunas realizaciones, el duodécimo y decimocuarto R_g son O. En algunas realizaciones, el duodécimo y decimoquinto R_g son O. En algunas realizaciones, el decimotercer y decimoquinto R_g son O.

5 Y12

En algunas realizaciones, en la fórmula IX, R_{19} es O, R_{18} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} son carbono, y es 0, el anillo de la fórmula IX no tiene dobles enlaces, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_p-X_b-(CR_{25}R_{25})_q-$, p es 0, q es 1, ambos R_{25} son hidrógeno y X_b es O.

10 Y13

En algunas realizaciones, en la fórmula IX, R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} son carbono, y es 0, el anillo de la fórmula IX es aromático, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_p-$, un R_{25} es $-OH$, el otro R_{25} es hidrógeno y p es 1.

15 Y14

En algunas realizaciones, en la fórmula IX, R_{20} es N, R_{18} , R_{19} , R_{21} , R_{22} y R_{23} son carbono, y es 0, el anillo de la fórmula IX es aromático, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_p-$ y p es 0.

20 Y15

En algunas realizaciones, en la fórmula IX, R_{18} es N, R_{21} es $S(O)_2$, R_{19} , R_{20} , R_{22} y R_{23} son carbono, el anillo de la fórmula IX no tiene dobles enlaces, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_p-$, p es 1, ambos R_{25} son hidrógeno.

25 Y16

En algunas realizaciones, R_h es $C(R_{59}R_{60})$ y j es 0, en la que R_{59} y R_{60} son hidrógeno. En algunas realizaciones, R_h es $C(R_{59}R_{60})$, j es de 0 a 10 y cada R_g es $C(R_{42}R_{43})$, en la que R_{59} , R_{60} , R_{42} y R_{43} son hidrógeno. En algunas realizaciones, R_h es $C(R_{59}R_{60})$, j es 0 y R_f es hidrógeno, en la que R_{59} y R_{60} son hidrógeno. En algunas realizaciones, R_h es $C(R_{59}R_{60})$, j es de 0 a 10, cada R_g es $C(R_{42}R_{43})$ y R_f es hidrógeno, en la que R_{59} , R_{60} , R_{42} y R_{43} son hidrógeno. En algunas realizaciones, j es 1. En alguna realización, j es 2. En algunas realizaciones, j es 3. En alguna realización, j es 4. En algunas realizaciones, j es 5. En algunas realizaciones, j es 7. En alguna realización, j es 8. En algunas realizaciones, j es 9. En algunas realizaciones, j es 10.

35

En algunas realizaciones, R_h es $C(R_{59}R_{60})$, j es de 0 a 10 y cada R_g es $C(R_{42}R_{43})$, en la que R_{59} es $-R_{hx}-(R_{gx})_{jx}-R_{fx}$ y R_{60} , R_{42} y R_{43} son hidrógeno, en la que R_{hx} es $C(R_{59x}R_{60x})$, jx es 0 y R_{fx} es hidrógeno, en la que R_{59x} y R_{60x} son hidrógeno. En algunas realizaciones, j es 0. En algunas realizaciones, j es 1. En alguna realización, j es 2. En algunas realizaciones, j es 3. En alguna realización, j es 4. En algunas realizaciones, j es 5. En algunas realizaciones, j es 7. En alguna realización, j es 8. En algunas realizaciones, j es 9. En algunas realizaciones, j es 10.

40

En algunas realizaciones, R_h es $C(R_{59}R_{60})$, j es de 0 a 10 y cada R_g es $C(R_{42}R_{43})$, en la que R_{59} es $-R_{hx}-(R_{gx})_{jx}-R_{fx}$ y R_{60} , R_{42} y R_{43} son hidrógeno, en la que R_{hx} es $C(R_{59x}R_{60x})$, jx es 0 y R_{fx} es hidrógeno, en la que R_{59x} y R_{60x} son hidrógeno. En algunas realizaciones, R_h es $C(R_{59}R_{60})$, j es de 0 a 10, cada R_g es $C(R_{42}R_{43})$ y R_f es hidrógeno, en la que R_{59} es $-R_{hx}-(R_{gx})_{jx}-R_{fx}$ y R_{60} , R_{42} y R_{43} son hidrógeno, en la que R_{hx} es $C(R_{59x}R_{60x})$, jx es 0 y R_{fx} es hidrógeno, en la que R_{59x} y R_{60x} son hidrógeno. En algunas realizaciones, j es 1. En alguna realización, j es 2. En algunas realizaciones, j es 3. En alguna realización, j es 4. En algunas realizaciones, j es 5. En algunas realizaciones, j es 7. En alguna realización, j es 8. En algunas realizaciones, j es 9. En algunas realizaciones, j es 10. En algunas realizaciones, jx es 1. En alguna realización, jx es 2. En algunas realizaciones, jx es 3. En alguna realización, jx es 4. En algunas realizaciones, jx es 5. En algunas realizaciones, jx es 7. En alguna realización, jx es 8. En algunas realizaciones, jx es 9. En algunas realizaciones, jx es 10. En algunas realizaciones, j = jx.

45

50

Y17

55 En algunas realizaciones, en la fórmula IX, R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} son carbono, y es 0, el anillo de la fórmula IX es aromático, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_p-$ y p es 0.

Y18

60 En algunas realizaciones, R_h es $C(R_{59}R_{60})$ y j es 0, en la que R_{59} es $=O$ y R_{60} está ausente. En algunas realizaciones, R_h es $C(R_{59}R_{60})$, j es 0 y R_f es $C(R_{45}R_{46}R_{47})$, en la que R_{59} es $=O$, R_{60} está ausente y R_{45} , R_{46} y R_{47} son hidrógeno. En algunas realizaciones, R_h es $C(R_{59}R_{60})$, j es de 0 a 10 y cada R_g es $C(R_{42}R_{43})$, en la que R_{59} es $=O$, R_{60} está ausente y R_{42} y R_{43} son hidrógeno. En algunas realizaciones, R_h es $C(R_{59}R_{60})$, j es de 0 a 10, cada R_g es $C(R_{42}R_{43})$ y R_f es $C(R_{45}R_{46}R_{47})$, en la que R_{59} es $=O$, R_{60} está ausente y R_{42} , R_{43} , R_{45} , R_{46} y R_{47} son hidrógeno. En algunas realizaciones, j es 1. En alguna realización, j es 2. En algunas realizaciones, j es 3. En alguna realización, j es 4. En algunas realizaciones, j es 5. En algunas realizaciones, j es 7. En alguna realización, j es 8. En algunas

65

realizaciones, j es 9. En algunas realizaciones, j es 10.

En algunas realizaciones, R_h es $C(R_{59}R_{60})$, j es de 1 a 10 y cada R_g es $C(R_{42}R_{43})$, en la que R_{42} es =O y R_{43} está ausente para un R_g , R_{42} y R_{43} son hidrógeno para los demás R_g y R_{59} y R_{60} son hidrógeno. En algunas realizaciones, R_h es $C(R_{59}R_{60})$, j es de 1 a 10, cada R_g es $C(R_{42}R_{43})$ y R_f es $C(R_{45}R_{46}R_{47})$, en la que R_{42} es =O y R_{43} está ausente para un R_g , R_{42} y R_{43} son hidrógeno para los demás R_g y R_{59} , R_{60} , R_{45} , R_{46} y R_{47} son hidrógeno. En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el último R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el penúltimo R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el antepenúltimo R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el cuarto desde el último R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el quinto desde el último R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el primer R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el segundo R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el tercer R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el cuarto R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el quinto R_g .

[illegible]

séptimo y noveno R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el séptimo y décimo R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el séptimo y undécimo R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el séptimo y duodécimo R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el séptimo y decimotercer R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el séptimo y decimocuarto R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el séptimo y decimoquinto R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el octavo y décimo R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el octavo y undécimo R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el octavo y decimotercer R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el octavo y decimocuarto R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el octavo y decimoquinto R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el noveno y undécimo R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el noveno y duodécimo R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el noveno y decimotercer R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el noveno y decimocuarto R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el noveno y decimoquinto R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el décimo y undécimo R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el décimo y decimotercer R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el décimo y decimocuarto R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el décimo y decimoquinto R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el undécimo y decimotercer R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el undécimo y decimocuarto R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el undécimo y decimoquinto R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el duodécimo y decimocuarto R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el duodécimo y decimoquinto R_g . En algunas realizaciones, el decimotercer y decimoquinto R_g .

Y19

En algunas realizaciones, en la fórmula IX, R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} son carbono, y es 1, R^e es $-NH_2$, el anillo de la fórmula IX es aromático, R_{24} es $-(CR_{25}R_{26})_p$ y p es 0. En algunas realizaciones, R^e está en R_{21} . En algunas realizaciones, R^e está en R_{19} . En algunas realizaciones, R^e está en R_{20} . En algunas realizaciones, R^e está en R_{22} . En algunas realizaciones, R^e está en R_{23} .

Y20

En algunas realizaciones, R_h es $C(R_{59}R_{60})$, j es 6, cada R_g es $C(R_{42}R_{43})$ y R_f es $C(R_{45}R_{46}R_{47})$, en la que R_{59} , R_{60} , R_{45} , R_{46} y R_{47} son hidrógeno, en la que R_{42} del primer R_g es $C(R_{56}R_{57}R_{58})$, R_{43} del primer al sexto R_g son hidrógeno y R_{42} del segundo al sexto R_g son hidrógeno, en la que R_{56} es =O, R_{57} es -OH y R_{58} está ausente. En algunas realizaciones, R_h es $C(R_{59}R_{60})$, j es 6 y cada R_g es $C(R_{42}R_{43})$, en la que R_{59} y R_{60} son hidrógeno, en la que R_{42} del primer R_g es $C(R_{56}R_{57}R_{58})$, R_{43} del primer al sexto R_g son hidrógeno y R_{42} del segundo al sexto R_g son hidrógeno, en la que R_{56} es =O, R_{57} es -OH y R_{58} está ausente.

En algunas realizaciones, R_h es $C(R_{59}R_{60})$, j es de 1 a 10, cada R_g es $C(R_{42}R_{43})$ y R_f es $C(R_{45}R_{46}R_{47})$, en la que R_{59} , R_{60} , R_{45} , R_{46} y R_{47} son hidrógeno, en la que R_{42} de un R_g es $C(R_{56}R_{57}R_{58})$, R_{42} de los demás R_g son hidrógeno y R_{43} es hidrógeno, y, en la que R_{56} es =O, R_{57} es -OH y R_{58} está ausente. En algunas realizaciones, R_{42} del primer R_g es $C(R_{56}R_{57}R_{58})$. En algunas realizaciones, R_h es $C(R_{59}R_{60})$, j es de 1 a 10 y cada R_g es $C(R_{42}R_{43})$, en la que R_{59} y R_{60} son hidrógeno, en la que R_{42} de un R_g es $C(R_{56}R_{57}R_{58})$, R_{42} de los demás R_g son hidrógeno y R_{43} es hidrógeno, y, en la que R_{56} es =O, R_{57} es -OH y R_{58} está ausente. En algunas realizaciones, R_{42} del primer R_g es $C(R_{56}R_{57}R_{58})$. En algunas realizaciones, R_{42} del segundo R_g es $C(R_{56}R_{57}R_{58})$. En algunas realizaciones, R_{42} del tercer R_g es $C(R_{56}R_{57}R_{58})$. En algunas realizaciones, R_{42} del cuarto R_g es $C(R_{56}R_{57}R_{58})$. En algunas realizaciones, R_{42} del quinto R_g es $C(R_{56}R_{57}R_{58})$. En algunas realizaciones, R_{42} del sexto R_g es $C(R_{56}R_{57}R_{58})$. En algunas realizaciones, R_{42} del séptimo R_g es $C(R_{56}R_{57}R_{58})$. En algunas realizaciones, R_{42} del octavo R_g es $C(R_{56}R_{57}R_{58})$. En algunas realizaciones, R_{42} del noveno R_g es $C(R_{56}R_{57}R_{58})$. En algunas realizaciones, R_{42} del décimo R_g es $C(R_{56}R_{57}R_{58})$.

Z1

En algunas realizaciones, R_h es $C(R_{59}R_{60})$ y j es 10, en la que el primer, tercer, cuarto, sexto, séptimo, noveno y décimo R_g son $C(R_{42}R_{43})$ y el segundo, quinto y octavo R_g son O, en la que R_{59} , R_{60} , R_{42} , R_{43} , R_{45} , R_{46} y R_{47} son hidrógeno. En algunas realizaciones, R_h es $C(R_{59}R_{60})$, j es 10 y R_f es $C(R_{45}R_{46}R_{47})$, en la que el primer, tercer, cuarto, sexto, séptimo, noveno y décimo R_g son $C(R_{42}R_{43})$ y el segundo, quinto y octavo R_g son O, en la que R_{59} , R_{60} , R_{42} , R_{43} , R_{45} , R_{46} y R_{47} son hidrógeno.

En algunas realizaciones, R_h es $C(R_{59}R_{60})$ y j es de 4 a 31, en la que el primer, tercer, cuarto, sexto, séptimo, noveno, décimo, duodécimo, decimotercero, decimoquinto, decimosexto, decimotercero, decimonoveno, vigesimoprimer, vigesimosegundo, vigesimocuarto, vigesimoquinto, vigesimoséptimo, vigesimotercero, trigésimo y trigésimoprimer R_g , si están presentes, son $C(R_{42}R_{43})$ y el segundo, quinto, octavo, undécimo, decimocuarto, decimoséptimo, vigésimo, vigesimotercer, vigesimosexto y vigesimonoveno R_g , si están presentes, son O, en la que R_{59} , R_{60} , R_{42} y R_{43} son hidrógeno. En algunas realizaciones, R_h es $C(R_{59}R_{60})$, j es de 4 a 31 y R_f es $C(R_{45}R_{46}R_{47})$, en la que el primer, tercer, cuarto, sexto, séptimo, noveno, décimo, duodécimo, decimotercero, decimoquinto,

decimosexto, decimoctavo, decimonoveno, vigesimoprimer, vigesimosegundo, vigesimocuarto, vigesimoquinto, vigesimoséptimo, vigesimoctavo, trigésimo y trigesimoprimer R_g , si están presentes, son $C(R_{42}R_{43})$ y el segundo, quinto, octavo, undécimo, decimocuarto, decimoséptimo, vigésimo, vigesimotercer, vigesimosexto y vigesimonoveno R_g , si están presentes, son O, en la que R_{59} , R_{60} , R_{42} , R_{43} , R_{45} , R_{46} y R_{47} son hidrógeno.

En algunas realizaciones, R_h es $C(R_{59}R_{60})$ y j es 10, en la que el primer, tercer, cuarto, sexto, séptimo, noveno y décimo R_g son $C(R_{42}R_{43})$ y el segundo, quinto y octavo R_g son O, en la que R_{59} , R_{60} , R_{42} y R_{43} son hidrógeno, en la que R_{45} , R_{46} , R_{47} , R_{48} , R_{49} y R_{50} están independientemente, según permita la valencia, ausentes, son hidrógeno, $-OH$, $=O$, $-SH$, $=N$, $-NH_2$, $-NH_3$, $-CH_3$ o $-COOH$, y en la que R_{100} , R_{101} y R_{102} son cada uno independientemente alquilo, fenilo, arilo o cíclico C_3-C_{20} . En algunas realizaciones, R_{100} , R_{101} y R_{102} son cada uno independientemente alquilo C_1-C_6 , fenilo, arilo o cíclico C_5-C_6 .

En algunas realizaciones, R_h es $C(R_{59}R_{60})$, j es 10 y R_f es hidrógeno, $C(R_{45}R_{46}R_{47})$, OH , SH , $S(O)_2$, $S(O)_3$, $Si(R_{100}R_{101}R_{102})$ o $NR_{48}R_{49}R_{50}$, en la que el primer, tercer, cuarto, sexto, séptimo, noveno y décimo R_g son $C(R_{42}R_{43})$ y el segundo, quinto y octavo R_g son O, en la que R_{59} , R_{60} , R_{42} y R_{43} son hidrógeno, en la que R_{45} , R_{46} , R_{47} , R_{48} , R_{49} y R_{50} están independientemente, según permita la valencia, ausentes, son hidrógeno, $-OH$, $=O$, $-SH$, $=N$, $-NH_2$, $-NH_3$, $-CH_3$ o $-COOH$, y en la que R_{100} , R_{101} y R_{102} son cada uno independientemente alquilo, fenilo, arilo o cíclico C_3-C_{20} . En algunas realizaciones, R_{100} , R_{101} y R_{102} son cada uno independientemente alquilo C_1-C_6 , fenilo, arilo o cíclico C_5-C_6 .

En algunas realizaciones, R_h es $C(R_{59}R_{60})$ y j es de 4 a 31, en la que el primer, tercer, cuarto, sexto, séptimo, noveno, décimo, duodécimo, decimotercero, decimoquinto, decimosexto, decimoctavo, decimonoveno, vigesimoprimer, vigesimosegundo, vigesimocuarto, vigesimoquinto, vigesimoséptimo, vigesimoctavo, trigésimo y trigesimoprimer R_g , si están presentes, son $C(R_{42}R_{43})$ y el segundo, quinto, octavo, undécimo, decimocuarto, decimoséptimo, vigésimo, vigesimotercer, vigesimosexto y vigesimonoveno R_g , si están presentes, son O, en la que R_{59} , R_{60} , R_{42} y R_{43} son hidrógeno.

En algunas realizaciones, R_h es $C(R_{59}R_{60})$, j es de 4 a 31 y R_f es hidrógeno, $C(R_{45}R_{46}R_{47})$, OH , SH , $S(O)_2$, $S(O)_3$, $Si(R_{100}R_{101}R_{102})$ o $NR_{48}R_{49}R_{50}$, en la que el primer, tercer, cuarto, sexto, séptimo, noveno, décimo, duodécimo, decimotercero, decimoquinto, decimosexto, decimoctavo, decimonoveno, vigesimoprimer, vigesimosegundo, vigesimocuarto, vigesimoquinto, vigesimoséptimo, vigesimoctavo, trigésimo y trigesimoprimer R_g , si están presentes, son $C(R_{42}R_{43})$ y el segundo, quinto, octavo, undécimo, decimocuarto, decimoséptimo, vigésimo, vigesimotercer, vigesimosexto y vigesimonoveno R_g , si están presentes, son O, en la que R_{59} , R_{60} , R_{42} y R_{43} son hidrógeno, en la que R_{45} , R_{46} , R_{47} , R_{48} , R_{49} y R_{50} están independientemente, según permita la valencia, ausentes, son hidrógeno, $-OH$, $=O$, $-SH$, $=N$, $-NH_2$, $-NH_3$, $-CH_3$ o $-COOH$, y en la que R_{100} , R_{101} y R_{102} son cada uno independientemente alquilo, fenilo, arilo o cíclico C_3-C_{20} . En algunas realizaciones, R_{100} , R_{101} y R_{102} son cada uno independientemente alquilo C_1-C_6 , fenilo, arilo o cíclico C_5-C_6 .

En algunas realizaciones, A , R_6 , R_{24} y R^b son independientemente $-R_h-(R_g)_j$, en la que R_h es $C(R_{59}R_{60})$, O, S, $S(O)_2$, $S(O)_3$ o NR_{61} ; y en la que cada R_g está independientemente ausente (es decir, j es 0), es $C(R_{42}R_{43})$, O, S, $S(O)_2$, $S(O)_3$ o NR_{44} ;

en la que j es un número entero desde 0 hasta 30,

en la que R_{59} , R_{60} , R_{61} , R_{42} , R_{43} y R_{44} están cada uno independientemente, según permita la valencia, ausentes, son hidrógeno, $=O$, $-OR_{51}$, $-SR_{52}$, $-NR_{53}R_{54}R_{55}$, $-C(R_{56}R_{57}R_{58})$ o $-R_{hx}-(R_{gx})_j-R_{fx}$,

en la que R_{51} , R_{52} , R_{53} , R_{54} , R_{55} , R_{56} , R_{57} y R_{58} están cada uno independientemente, según permita la valencia, ausentes, son hidrógeno, $-OH$, $=O$, $-SH$, $=NH$, $-NH_2$, $-NH_3$, $-CH_3$ o $-COOH$,

en la que el enlace entre R_h y R_g , si está presente, es sencillo, doble o triple dependiendo de la valencia, en la que el enlace entre cada R_g adyacente es sencillo, doble o triple dependiendo de la valencia; en la que cuando R_h es O, S, $S(O)_2$ o $S(O)_3$, el enlace entre R_h y R_g no es un doble o triple enlace; en la que cuando R_h es NR_{61} , el enlace entre R_h y R_g no es un triple enlace; en la que cuando R_g es O, S, $S(O)_2$ o $S(O)_3$, el enlace entre R_g y R_h no es un doble o triple enlace; en la que cuando R_h es NR_{44} , el enlace entre R_g y R_h no es un triple enlace; en la que cuando R_h es O, R_g no es O, S ni NR_{44} , y viceversa; en la que cuando R_h es S, R_g no es O, $S(O)_2$, $S(O)_3$ ni NR_{44} , y viceversa; en la que cuando R_h es $S(O)_2$, R_g no es S, $S(O)_2$ ni $S(O)_3$, y viceversa; en la que cuando R_h es $S(O)_3$, R_g no es S, $S(O)_2$ ni $S(O)_3$, y viceversa; y en la que cuando R_h es NR_{61} , R_g no es O ni S, y viceversa.

Z2

En algunas realizaciones donde A o R_6 es la fórmula IX, R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} son carbono, y es 1, R^e es R^b , el anillo de la fórmula IX es aromático, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_p-$, p es de 0 a 10 y R_{25} son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 . En algunas realizaciones, R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} son carbono, y es 1, R^e es R^b , el anillo de la fórmula IX es aromático, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_p-$, p es 1 y R_{25} son hidrógeno.

En algunas realizaciones donde A o R₆ es la fórmula IX, R^e está en R₂₁. En algunas realizaciones, R^e está en R₁₉. En algunas realizaciones, R^e está en R₂₀. En algunas realizaciones, R^e está en R₂₂. En algunas realizaciones, R^e está en R₂₃. En algunas realizaciones, p es 0. En algunas realizaciones, p es 1. En alguna realización, p es 2. En algunas realizaciones, p es 3. En alguna realización, p es 4. En algunas realizaciones, p es 5. En algunas realizaciones, p es 7. En alguna realización, p es 8. En algunas realizaciones, p es 9. En algunas realizaciones, p es 10. En algunas realizaciones, todos los R₂₅ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos uno R₂₅ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos dos R₂₅ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos tres R₂₅ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos cuatro R₂₅ son hidrógeno.

10 Z1-Y18

En algunas realizaciones, los compuestos están representados por la fórmula general:



15

en la que X es oxígeno, azufre o NR₄;

en la que R₁ es -A-B(-C)_δ o -R₆-R^b;

20

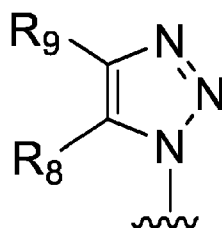
en la que A y R₆ son -R_h-(R_g)_j,

en la que R_h es C(R₅₉R₆₀) y j es de 4 a 31, en la que el primer, tercer, cuarto, sexto, séptimo, noveno, décimo, duodécimo, decimotercero, decimoquinto, decimosexto, decimoctavo, decimonoveno, vigesimoprimer, vigesimosegundo, vigesimocuarto, vigesimoquinto, vigesimoséptimo, vigesimooctavo, trigésimo y trigesimoprimer R_g, si están presentes, son C(R₄₂R₄₃) y el segundo, quinto, octavo, undécimo, decimocuarto, decimoséptimo, vigésimo, vigesimotercer, vigesimosexto y vigesimonoveno R_g, si están presentes, son O, en la que R₅₉, R₆₀, R₄₂ y R₄₃ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

25

en la que B y R^b son:

30



Fórmula XIII

35

en la que cada C, R₈ y R₉ son independientemente hidrógeno o -R_h-(R_g)_j,

en la que R_h es C(R₅₉R₆₀), j es de 1 a 15 y cada R_g es C(R₄₂R₄₃), en la que R₄₂ es =O y R₄₃ está ausente para dos R_g, R₄₂ y R₄₃ son hidrógeno para los demás R_g y R₅₉ y R₆₀ son hidrógeno;

40

en la que R₈ y R₉ no son ambos hidrógeno, en la que al menos uno de C no es hidrógeno.

En algunas realizaciones donde A o R₆ es -R_h-(R_g)_j, R_h es C(R₅₉R₆₀) y j es de 4 a 31, en la que el primer, tercer, cuarto, sexto, séptimo, noveno, décimo, duodécimo, decimotercero, decimoquinto, decimosexto, decimoctavo, decimonoveno, vigesimoprimer, vigesimosegundo, vigesimocuarto, vigesimoquinto, vigesimoséptimo, vigesimooctavo, trigésimo y trigesimoprimer R_g, si están presentes, son C(R₄₂R₄₃) y el segundo, quinto, octavo, undécimo, decimocuarto, decimoséptimo, vigésimo, vigesimotercer, vigesimosexto y vigesimonoveno R_g, si están presentes, son O, en la que R₅₉, R₆₀, R₄₂ y R₄₃ son hidrógeno o alquilo C₁-C₃. En algunas realizaciones, R₅₉ y R₆₀ son hidrógeno. En algunas realizaciones, R₅₉ es hidrógeno y R₆₀ es alquilo C₁-C₃. En algunas realizaciones, R₅₉ y R₆₀ son alquilo C₁-C₃. En algunas realizaciones, todos los R₄₂ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos uno R₄₂ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos dos R₄₂ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos tres R₄₂ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos cuatro R₄₂ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos cinco R₄₂ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos seis R₄₂ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos siete R₄₂ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos ocho R₄₂ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos nueve R₄₂ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos diez R₄₂ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos once R₄₂ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos doce R₄₂ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos los R₄₃ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos uno R₄₃ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos dos R₄₃ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos tres R₄₃ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos

45

50

55

cuatro R_{43} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos cinco R_{43} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos seis R_{43} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos siete R_{43} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos ocho R_{43} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos nueve R_{43} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos diez R_{43} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos once R_{43} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos doce R_{43} son hidrógeno.

En algunas realizaciones donde A o R₆ es -R_n-(R_j)_j, R_n es C(R₅₉R₆₀) y j es 10, en la que el primer, tercer, cuarto, sexto, séptimo, noveno y décimo R_g son C(R₄₂R₄₃) y el segundo, quinto y octavo R_g son O, y en la que R₅₉, R₆₀, R₄₂ y R₄₃ son hidrógeno.

En algunas realizaciones, R_h es $C(R_{59}R_{60})$ y j es 0, en la que R_{59} es $=O$ y R_{60} está ausente. En algunas realizaciones, R_h es $C(R_{59}R_{60})$, j es de 0 a 10 y cada R_g es $C(R_{42}R_{43})$, en la que R_{59} es $=O$, R_{60} está ausente y R_{42} y R_{43} son hidrógeno. En algunas realizaciones, j es 1. En alguna realización, j es 2. En algunas realizaciones, j es 3. En alguna realización, j es 4. En algunas realizaciones, j es 5. En algunas realizaciones, j es 7. En alguna realización, j es 8. En algunas realizaciones, j es 9. En algunas realizaciones, j es 10.

En algunas realizaciones, R_h es $C(R_{59}R_{60})$, j es de 1 a 10 y cada R_g es $C(R_{42}R_{43})$, en la que R_{42} es =O y R_{43} está ausente para un R_g , R_{42} y R_{43} son hidrógeno para los demás R_g y R_{59} y R_{60} son hidrógeno. En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el último R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el penúltimo R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el antepenúltimo R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el cuarto desde el último R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el quinto desde el último R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el primer R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el segundo R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el tercer R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el cuarto R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el quinto R_g .

[illegible]

está ausente para el quinto y undécimo R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el quinto y duodécimo R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el quinto y decimotercer R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el quinto y decimocuarto R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el quinto y decimoquinto R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el sexto y octavo R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el sexto y noveno R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el sexto y décimo R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el sexto y undécimo R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el sexto y duodécimo R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el sexto y decimotercer R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el sexto y decimocuarto R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el sexto y decimoquinto R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el séptimo y noveno R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el séptimo y décimo R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el séptimo y undécimo R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el séptimo y duodécimo R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el séptimo y decimotercer R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el séptimo y decimoquinto R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el octavo y décimo R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el octavo y undécimo R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el octavo y duodécimo R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el octavo y decimotercer R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el octavo y decimocuarto R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el octavo y decimoquinto R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el noveno y undécimo R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el noveno y duodécimo R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el noveno y decimotercer R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el noveno y decimocuarto R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el noveno y decimoquinto R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el décimo y duodécimo R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el décimo y decimotercer R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el décimo y decimocuarto R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el décimo y decimoquinto R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el undécimo y decimotercer R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el undécimo y decimocuarto R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el undécimo y decimoquinto R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el duodécimo y decimocuarto R_g . En algunas realizaciones, R_{42} es =O y R_{43} está ausente para el duodécimo y decimoquinto R_g . En algunas realizaciones, el decimotercer y decimoquinto R_g .

Z1-Y12

En algunas realizaciones, los compuestos están representados por la fórmula general:



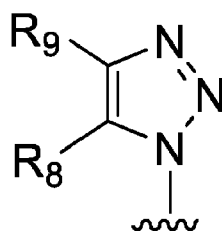
en la que X es oxígeno, azufre o NR_4 ;

en la que R_1 es $-A-B(-C)_8$ o $-R_6-R^b$;

en la que A y R_6 son $-R_h-(R_g)_j$,

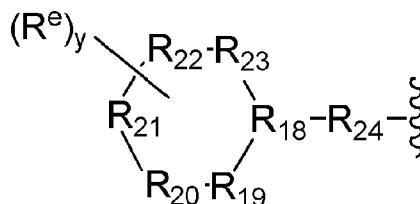
en la que R_h es $C(R_{59}R_{60})$ y j es de 4 a 31, en la que el primer, tercer, cuarto, sexto, séptimo, noveno, décimo, duodécimo, decimotercero, decimoquinto, decimosexto, decimotercero, decimonoveno, vigesimoprimer, vigesimosegundo, vigesimocuarto, vigesimoquinto, vigesimoséptimo, vigesimotercero, trigésimo y trigesimoprimer R_g , si están presentes, son $C(R_{42}R_{43})$ y el segundo, quinto, octavo, undécimo, decimocuarto, decimoséptimo, vigésimo, vigesimotercer, vigesimosexta y vigesimonoveno R_g , si están presentes, son O, en la que R_{59} , R_{60} , R_{42} y R_{43} son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ;

en la que B y R^b son:



Fórmula XIII

en la que cada C, R₈ y R₉ son independientemente hidrógeno o



Fórmula IX

en la que para C, R₈ y R₉, R₁₈ es carbono, uno o dos de R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂ y R₂₃ no adyacentes son O, el resto de R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂ y R₂₃ son carbono, y es de 0 a 3, R^e son independientemente alquilo C₁-C₃, alcoxilo C₁-C₃, amino, alquilamino C₁-C₃, dialquilamino C₁-C₃, hidroxilo, alquenilo C₁-C₃ o alquinilo C₁-C₃, el anillo de la fórmula IX no tiene dobles enlaces, R₂₄ es -(CR₂₅R₂₅)_p-X_b-(CR₂₅R₂₅)_q-, p es de 0 a 5, q es de 0 a 5, R₂₅ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₃ y X_b es O;

en la que R₈ y R₉ no son ambos hidrógeno, en la que al menos uno de C no es hidrógeno.

En algunas realizaciones donde A o R₆ es -R_h-(R_g)_j, R_h es C(R₅₉R₆₀) y j es de 4 a 31, en la que el primer, tercer, cuarto, sexto, séptimo, noveno, décimo, duodécimo, decimotercero, decimoquinto, decimosexto, decimooctavo, decimonoveno, vigesimoprimer, vigesimosegundo, vigesimocuarto, vigesimoquinto, vigesimoséptimo, vigesimoctavo, trigésimo y trigesimoprimer R_g, si están presentes, son C(R₄₂R₄₃) y el segundo, quinto, octavo, undécimo, decimocuarto, decimoséptimo, vigésimo, vigesimotercer, vigesimosexto y vigesimonoveno R_g, si están presentes, son O, en la que R₅₉, R₆₀, R₄₂ y R₄₃ son hidrógeno o alquilo C₁-C₃. En algunas realizaciones, R₅₉ y R₆₀ son hidrógeno. En algunas realizaciones, R₅₉ es hidrógeno y R₆₀ es alquilo C₁-C₃. En algunas realizaciones, R₅₉ y R₆₀ son alquilo C₁-C₃. En algunas realizaciones, todos los R₄₂ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos uno R₄₂ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos dos R₄₂ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos tres R₄₂ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos cuatro R₄₂ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos cinco R₄₂ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos seis R₄₂ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos siete R₄₂ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos ocho R₄₂ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos nueve R₄₂ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos diez R₄₂ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos once R₄₂ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos doce R₄₂ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos los R₄₃ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos uno R₄₃ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos dos R₄₃ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos tres R₄₃ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos cuatro R₄₃ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos cinco R₄₃ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos seis R₄₃ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos siete R₄₃ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos ocho R₄₃ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos nueve R₄₃ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos diez R₄₃ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos once R₄₃ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos doce R₄₃ son hidrógeno.

En algunas realizaciones donde A o R₆ es -R_h-(R_g)_j, R_h es C(R₅₉R₆₀) y j es 10, en la que el primer, tercer, cuarto, sexto, séptimo, noveno y décimo R_g son C(R₄₂R₄₃) y el segundo, quinto y octavo R_g son O, y en la que R₅₉, R₆₀, R₄₂ y R₄₃ son hidrógeno.

En algunas realizaciones donde uno o más de C, R₈ y R₉ son la fórmula IX, en tal C, R₈ y R₉: R₁₈ es carbono, uno o dos de R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂ y R₂₃ no adyacentes son O, el resto de R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂ y R₂₃ son carbono, y es de 0 a 3, R^e son independientemente alquilo C₁-C₃, alcoxilo C₁-C₃, amino, alquilamino C₁-C₃, dialquilamino C₁-C₃, hidroxilo, alquenilo C₁-C₃ o alquinilo C₁-C₃, el anillo de la fórmula IX no tiene dobles enlaces, R₂₄ es -(CR₂₅R₂₅)_p-X_b-(CR₂₅R₂₅)_q-, p es de 0 a 5, q es de 0 a 5, R₂₅ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₃ y X_b es O.

En algunas realizaciones donde uno o más de C, R₈ y R₉ son la fórmula IX, en tal C, R₈ y R₉: R₁₈ es carbono, uno o dos de R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂ y R₂₃ no adyacentes son O, el resto de R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂ y R₂₃ son carbono, y es de 0 a 3, R^e son independientemente alquilo C₁-C₃, alcoxilo C₁-C₃, amino, alquilamino C₁-C₃, dialquilamino C₁-C₃, hidroxilo, alquenilo C₁-C₃ o alquinilo C₁-C₃, el anillo de la fórmula IX no tiene dobles enlaces, R₂₄ es -(CR₂₅R₂₅)_p-X_b-(CR₂₅R₂₅)_q-, p es de 0 a 5, q es de 0 a 5, R₂₅ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₃ y X_b es O. En algunas realizaciones, R₈ es hidrógeno. En algunas realizaciones, R₉ es hidrógeno. En algunas realizaciones, R₁₉ es O y R₂₀, R₂₁, R₂₂ y R₂₃ son carbono. En algunas realizaciones, R₂₀ es O y R₁₉, R₂₁, R₂₂ y R₂₃ son carbono. En algunas realizaciones, R₂₁ es O y R₁₉, R₂₀, R₂₂ y R₂₃ son carbono. En algunas realizaciones, R₂₂ es O y R₁₉, R₂₀, R₂₁ y R₂₃ son carbono. En algunas realizaciones, R₂₃ es O y R₁₉, R₂₀, R₂₁ y R₂₂ son carbono. En algunas realizaciones, R₁₉ y R₂₁ son O. En algunas realizaciones, R₁₉ y R₂₂ son O. En algunas realizaciones, R₁₉ y R₂₃ son O. En algunas realizaciones, R₂₀ y R₂₂ son O. En algunas realizaciones, R₂₀ y R₂₃ son O. En algunas realizaciones, R₂₁ y R₂₃ son O. En algunas realizaciones, y es 0. En algunas realizaciones, y es 1. En algunas realizaciones, y es 2. En algunas

realizaciones, y es 3. En algunas realizaciones, R^e es independientemente metilo, etilo, metoxilo, etoxilo, amino metilo, amino etilo, hidroxilo, o amino. En algunas realizaciones, p es 0. En algunas realizaciones, p es 1. En alguna realización, p es 2. En algunas realizaciones, p es 3. En algunas realizaciones, p es 4. En algunas realizaciones, p es 5. En algunas realizaciones, q es 0. En algunas realizaciones, q es 1. En alguna realización, q es 2. En algunas realizaciones, q es 3. En algunas realizaciones, q es 4. En algunas realizaciones, q es 5. En algunas realizaciones, todos los R₂₅ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos uno R₂₅ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos dos R₂₅ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos tres R₂₅ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos cuatro R₂₅ son hidrógeno.

En algunas realizaciones donde al menos un C es la fórmula IX, R₈ es hidrógeno y R₉ es la fórmula IX, en tal C y R₉: R₁₉ es O, R₁₈, R₂₀, R₂₁, R₂₂ y R₂₃ son carbono, y es 0, el anillo de la fórmula IX no tiene dobles enlaces, R₂₄ es -(CR₂₅R₂₅)_p-X_b-(CR₂₅R₂₅)_q-, p es 0, q es 1, ambos R₂₅ son hidrógeno y X_b es O.

Z1-Y17

En algunas realizaciones, los compuestos están representados por la fórmula general:



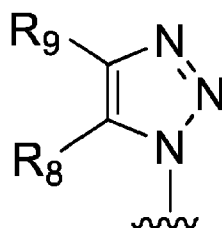
en la que X es oxígeno, azufre o NR₄;

en la que R₁ es -A-B(-C)₈ o -R₆-R^b;

en la que A y R₆ son -R_h-(R_g)_j,

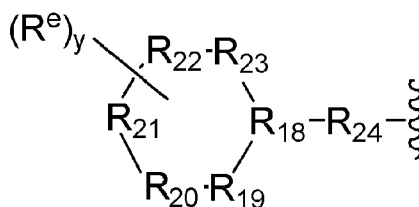
en la que R_h es C(R₅₉R₆₀) y j es de 4 a 31, en la que el primer, tercer, cuarto, sexto, séptimo, noveno, décimo, duodécimo, decimotercero, decimoquinto, decimosexto, decimoctavo, decimonoveno, vigesimoprimer, vigesimosegundo, vigesimocuarto, vigesimoquinto, vigesimoséptimo, vigesimooctavo, trigésimo y trigesimoprimer R_g, si están presentes, son C(R₄₂R₄₃) y el segundo, quinto, octavo, undécimo, decimocuarto, decimoséptimo, vigésimo, vigesimotercero, vigesimosexto y vigesimonoveno R_g, si están presentes, son O, en la que R₅₉, R₆₀, R₄₂ y R₄₃ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

en la que B y R^b son:



Fórmula XIII

en la que cada C, R₈ y R₉ son independientemente hidrógeno o



Fórmula IX

en la que para C, R₈ y R₉, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂ y R₂₃ son carbono, y es de 0 a 3, R^e son independientemente alquilo C₁-C₃, alcoxilo C₁-C₃, amino, alquilamino C₁-C₃, dialquilamino C₁-C₃, hidroxilo, alquenilo C₁-C₃ o alquinilo C₁-C₃, el anillo de la fórmula IX es aromático, R₂₄ es -(CR₂₅R₂₅)_p- y p es 0;

en la que R₈ y R₉ no son ambos hidrógeno, en la que al menos uno de C no es hidrógeno.

En algunas realizaciones donde A o R₆ es -R_h-(R_g)_j, R_h es C(R₅₉R₆₀) y j es de 4 a 31, en la que el primer, tercer, cuarto, sexto, séptimo, noveno, décimo, duodécimo, decimotercero, decimoquinto, decimosexto, decimoctavo,

decimonoveno, vigesimoprimer, vigesimosegundo, vigesimocuarto, vigesimoquinto, vigesimoséptimo, vigesimooctavo, trigésimo y trigesimoprimer R_g , si están presentes, son $C(R_{42}R_{43})$ y el segundo, quinto, octavo, undécimo, decimocuarto, decimoséptimo, vigésimo, vigesimotercer, vigesimosexto y vigesimonoveno R_g , si están presentes, son O, en la que R_{59} , R_{60} , R_{42} y R_{43} son hidrógeno o alquilo C_1-C_3 . En algunas realizaciones, R_{59} y R_{60} son hidrógeno. En algunas realizaciones, R_{59} es hidrógeno y R_{60} es alquilo C_1-C_3 . En algunas realizaciones, R_{59} y R_{60} son alquilo C_1-C_3 . En algunas realizaciones, todos los R_{42} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos uno R_{42} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos dos R_{42} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos tres R_{42} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos cuatro R_{42} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos cinco R_{42} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos seis R_{42} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos siete R_{42} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos ocho R_{42} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos nueve R_{42} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos diez R_{42} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos once R_{42} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos doce R_{42} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos los R_{43} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos uno R_{43} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos dos R_{43} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos tres R_{43} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos cuatro R_{43} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos cinco R_{43} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos seis R_{43} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos siete R_{43} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos ocho R_{43} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos nueve R_{43} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos diez R_{43} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos once R_{43} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos doce R_{43} son hidrógeno.

En algunas realizaciones donde A o R_6 es $-R_h-(R_g)_j$, R_h es $C(R_{59}R_{60})$ y j es 10, en la que el primer, tercer, cuarto, sexto, séptimo, noveno y décimo R_g son $C(R_{42}R_{43})$ y el segundo, quinto y octavo R_g son O, y en la que R_{59} , R_{60} , R_{42} y R_{43} son hidrógeno.

En algunas realizaciones, en la fórmula IX, R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} son carbono, y es 0, el anillo de la fórmula IX es aromático, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_p-$ y p es 0.

En algunas realizaciones, en la fórmula IX, R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} son carbono, y es 1, R^e son independientemente alquilo C_1-C_3 , alcoxilo C_1-C_3 , amino, alquilamino C_1-C_3 , dialquilamino C_1-C_3 , hidroxilo, alquenilo C_1-C_3 o alquinilo C_1-C_3 , el anillo de la fórmula IX es aromático, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_p-$ y p es 0.

Z1-Y1

En algunas realizaciones, los compuestos están representados por la fórmula general:



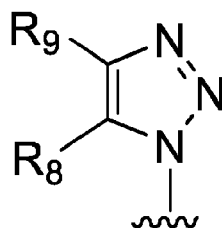
en la que X es oxígeno, azufre o NR_4 ;

en la que R_1 es $-A-B(-C)_8$ o $-R_6-R^b$;

en la que A y R_6 son $-R_h-(R_g)_j$,

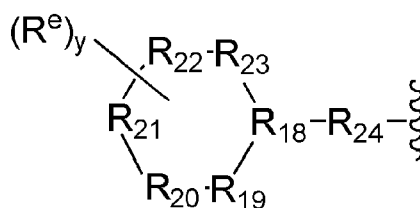
en la que R_h es $C(R_{59}R_{60})$ y j es de 4 a 31, en la que el primer, tercer, cuarto, sexto, séptimo, noveno, décimo, duodécimo, decimotercero, decimoquinto, decimosexto, decimooctavo, decimonoveno, vigesimoprimer, vigesimosegundo, vigesimocuarto, vigesimoquinto, vigesimoséptimo, vigesimooctavo, trigésimo y trigesimoprimer R_g , si están presentes, son $C(R_{42}R_{43})$ y el segundo, quinto, octavo, undécimo, decimocuarto, decimoséptimo, vigésimo, vigesimotercer, vigesimosexto y vigesimonoveno R_g , si están presentes, son O, en la que R_{59} , R_{60} , R_{42} y R_{43} son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ;

en la que B y R^b son:



Fórmula XIII

en la que cada C, R_8 y R_9 son independientemente hidrógeno o



Fórmula IX

5 en la que para C, R₈ y R₉, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂ y R₂₃ son carbono, y es 1, R^e es hidroxilo, alquilo C₁-C₃, alcoxilo C₁-C₃, amino, alquilamino C₁-C₃, dialquilamino C₁-C₃, hidroxilo, alquenilo C₁-C₃ o alquinilo C₁-C₃, el anillo de la fórmula IX no tiene dobles enlaces, R₂₄ es -(CR₂₅R₂₅)_p- y p es 0;

en la que R₈ y R₉ no son ambos hidrógeno, en la que al menos uno de C no es hidrógeno.

10 En algunas realizaciones donde A o R₆ es -R_h-(R_g)_j, R_h es C(R₅₉R₆₀) y j es de 4 a 31, en la que el primer, tercer, cuarto, sexto, séptimo, noveno, décimo, duodécimo, decimotercero, decimoquinto, decimosexto, decimoctavo, decimonoveno, vigesimoprimer, vigesimosegundo, vigesimocuarto, vigesimoquinto, vigesimoséptimo, vigesimooctavo, trigésimo y trigesimoprimer R_g, si están presentes, son C(R₄₂R₄₃) y el segundo, quinto, octavo, undécimo, decimocuarto, decimoséptimo, vigésimo, vigesimotercer, vigesimosexto y vigesimonoveno R_g, si están presentes, son O, en la que R₅₉, R₆₀, R₄₂ y R₄₃ son hidrógeno o alquilo C₁-C₃. En algunas realizaciones, R₅₉ y R₆₀ son hidrógeno. En algunas realizaciones, R₅₉ es hidrógeno y R₆₀ es alquilo C₁-C₃. En algunas realizaciones, R₅₉ y R₆₀ son alquilo C₁-C₃. En algunas realizaciones, todos los R₄₂ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos uno R₄₂ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos dos R₄₂ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos tres R₄₂ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos cuatro R₄₂ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos cinco R₄₂ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos seis R₄₂ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos siete R₄₂ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos ocho R₄₂ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos nueve R₄₂ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos diez R₄₂ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos once R₄₂ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos doce R₄₂ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos los R₄₃ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos uno R₄₃ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos dos R₄₃ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos tres R₄₃ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos cuatro R₄₃ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos cinco R₄₃ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos seis R₄₃ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos siete R₄₃ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos ocho R₄₃ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos nueve R₄₃ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos diez R₄₃ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos once R₄₃ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos doce R₄₃ son hidrógeno.

35 En algunas realizaciones donde A o R₆ es -R_h-(R_g)_j, R_h es C(R₅₉R₆₀) y j es 10, en la que el primer, tercer, cuarto, sexto, séptimo, noveno y décimo R_g son C(R₄₂R₄₃) y el segundo, quinto y octavo R_g son O, y en la que R₅₉, R₆₀, R₄₂ y R₄₃ son hidrógeno.

40 En algunas realizaciones, en la fórmula IX, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂ y R₂₃ son carbono, y es 1, R^e es hidroxilo, el anillo de la fórmula IX no tiene dobles enlaces, R₂₄ es -(CR₂₅R₂₅)_p- y p es 0. En algunas realizaciones, R^e está en R₂₁. En algunas realizaciones, R^e está en R₁₉. En algunas realizaciones, R^e está en R₂₀. En algunas realizaciones, R^e está en R₂₂. En algunas realizaciones, R^e está en R₂₃.

Z1-Y9

45 En algunas realizaciones, los compuestos están representados por la fórmula general:



en la que X es oxígeno, azufre o NR₄;

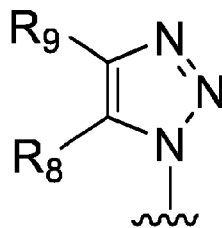
50 en la que R₁ es -A-B(-C)₈ o -R₆-R^b;

en la que A y R₆ son -R_h-(R_g)_j,

55 en la que R_h es C(R₅₉R₆₀) y j es de 4 a 31, en la que el primer, tercer, cuarto, sexto, séptimo, noveno, décimo, duodécimo, decimotercero, decimoquinto, decimosexto, decimoctavo, decimonoveno, vigesimoprimer, vigesimosegundo, vigesimocuarto, vigesimoquinto, vigesimoséptimo, vigesimooctavo, trigésimo y trigesimoprimer R_g, si están presentes, son C(R₄₂R₄₃) y el segundo, quinto, octavo, undécimo, decimocuarto, decimoséptimo, vigésimo, vigesimotercer, vigesimosexto y vigesimonoveno R_g, si están presentes, son O, en la que R₅₉, R₆₀, R₄₂ y R₄₃ son

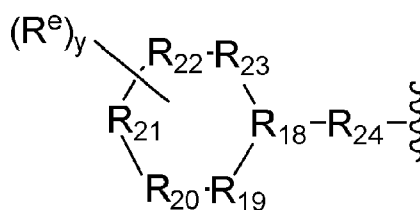
independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

en la que B y R^b son:



Fórmula XIII

en la que C y R₉ son independientemente hidrógeno o



Fórmula IX

en la que C y R₈, independientemente hidrógeno o -R_h-(R₉)_j,

en la que para C y R₉, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂ y R₂₃ son carbono, y es 0, el anillo de la fórmula IX es aromático, R₂₄ es -(CR₂₅R₂₅)_p- y p es 0; en la que R_h es C(R₅₉R₆₀) y j es 0, en la que R₅₉ es =O y R₆₀ es -OH. En algunas realizaciones, R_h está ausente, j es de 0 a 10 y cada R₉ es C(R₄₂R₄₃), en la que R₄₂ y R₄₃ son hidrógeno;

en la que R₈ y R₉ no son ambos hidrógeno, en la que al menos uno de C no es hidrógeno.

En algunas realizaciones donde A o R₆ es -R_h-(R₉)_j, R_h es C(R₅₉R₆₀) y j es de 4 a 31, en la que el primer, tercer, cuarto, séptimo, noveno, décimo, duodécimo, decimotercero, decimoquinto, decimosexto, decimotercero, decimonoveno, vigesimoprimer, vigesimosegundo, vigesimocuarto, vigesimoquinto, vigesimoséptimo, vigesimotercero, trigésimo y trigesimoprimer R₉, si están presentes, son C(R₄₂R₄₃) y el segundo, quinto, octavo, undécimo, decimocuarto, decimoséptimo, vigésimo, vigesimotercer, vigesimosexto y vigesimonoveno R₉, si están presentes, son O, en la que R₅₉, R₆₀, R₄₂ y R₄₃ son hidrógeno o alquilo C₁-C₃. En algunas realizaciones, R₅₉ y R₆₀ son hidrógeno. En algunas realizaciones, R₅₉ es hidrógeno y R₆₀ es alquilo C₁-C₃. En algunas realizaciones, R₅₉ y R₆₀ son alquilo C₁-C₃. En algunas realizaciones, todos los R₄₂ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos uno R₄₂ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos dos R₄₂ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos tres R₄₂ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos cuatro R₄₂ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos cinco R₄₂ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos seis R₄₂ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos siete R₄₂ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos ocho R₄₂ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos nueve R₄₂ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos diez R₄₂ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos once R₄₂ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos doce R₄₂ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos los R₄₃ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos uno R₄₃ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos dos R₄₃ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos tres R₄₃ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos cuatro R₄₃ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos cinco R₄₃ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos seis R₄₃ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos siete R₄₃ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos ocho R₄₃ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos nueve R₄₃ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos diez R₄₃ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos once R₄₃ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos doce R₄₃ son hidrógeno.

En algunas realizaciones donde A o R₆ es -R_h-(R₉)_j, R_h es C(R₅₉R₆₀) y j es 10, en la que el primer, tercer, cuarto, sexto, séptimo, noveno y décimo R₉ son C(R₄₂R₄₃) y el segundo, quinto y octavo R₉ son O, y en la que R₅₉, R₆₀, R₄₂ y R₄₃ son hidrógeno.

En algunas realizaciones, un C o R₈ es -R_h-(R₉)_j y un C o R₉ es, en la que en la fórmula IX, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂ y R₂₃ son carbono, y es 0, el anillo de la fórmula IX es aromático, R₂₄ es -(CR₂₅R₂₅)_p- y p es 0, en la que R_h es C(R₅₉R₆₀) y j es 0, en la que R₅₉ es =O y R₆₀ es -OH. En algunas realizaciones, R_h está ausente, j es de 0 a 10 y

cada R_g es $C(R_{42}R_{43})$, en la que R_{42} y R_{43} son hidrógeno.

Z1-Y2

5 En algunas realizaciones, los compuestos están representados por la fórmula general:



en la que X es oxígeno, azufre o NR_4 ;

10

en la que R_1 es $-A-B(-C)_8$ o $-R_6-R^b$;

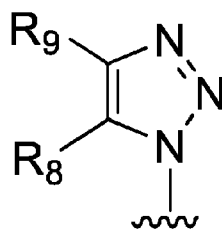
en la que A y R_6 son $-R_h-(R_g)_j$,

15

en la que R_h es $C(R_{59}R_{60})$ y j es de 4 a 31, en la que el primer, tercer, cuarto, sexto, séptimo, noveno, décimo, duodécimo, decimotercero, decimoquinto, decimosexto, decimoctavo, decimonoveno, vigesimoprimer, vigesimosegundo, vigesimocuarto, vigesimoquinto, vigesimoséptimo, vigesimooctavo, trigésimo y trigésimoprimer R_g , si están presentes, son $C(R_{42}R_{43})$ y el segundo, quinto, octavo, undécimo, decimocuarto, decimoséptimo, vigésimo, vigesimotercer, vigesimosexto y vigesimonoveno R_g , si están presentes, son O, en la que R_{59} , R_{60} , R_{42} y R_{43} son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ;

20

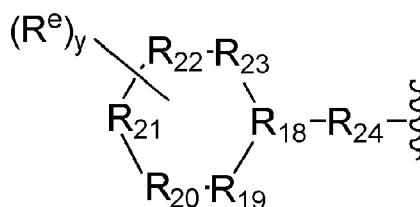
en la que B y R^b son:



25

Fórmula XIII

en la que cada C, R_8 y R_9 son independientemente hidrógeno o



30

Fórmula IX

35 en la que para C, R_8 y R_9 , R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} son carbono, y es 1, R^e es $-O-CH_3$, el anillo de la fórmula IX es aromático, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_p$ y p es 0. En algunas realizaciones, R^e está en R_{21} ;

en la que R_8 y R_9 no son ambos hidrógeno, en la que al menos uno de C no es hidrógeno.

40 En algunas realizaciones donde A o R_6 es $-R_h-(R_g)_j$, R_h es $C(R_{59}R_{60})$ y j es de 4 a 31, en la que el primer, tercer, cuarto, sexto, séptimo, noveno, décimo, duodécimo, decimotercero, decimoquinto, decimosexto, decimoctavo, decimonoveno, vigesimoprimer, vigesimosegundo, vigesimocuarto, vigesimoquinto, vigesimoséptimo, vigesimooctavo, trigésimo y trigésimoprimer R_g , si están presentes, son $C(R_{42}R_{43})$ y el segundo, quinto, octavo, undécimo, decimocuarto, decimoséptimo, vigésimo, vigesimotercer, vigesimosexto y vigesimonoveno R_g , si están presentes, son O, en la que R_{59} , R_{60} , R_{42} y R_{43} son hidrógeno o alquilo C_1-C_3 . En algunas realizaciones, R_{59} y R_{60} son hidrógeno. En algunas realizaciones, R_{59} es hidrógeno y R_{60} es alquilo C_1-C_3 . En algunas realizaciones, R_{59} y R_{60} son alquilo C_1-C_3 . En algunas realizaciones, todos los R_{42} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos uno R_{42} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos dos R_{42} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos tres R_{42} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos cuatro R_{42} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos cinco R_{42} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos seis R_{42} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos siete R_{42} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos ocho R_{42} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos nueve R_{42} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos diez R_{42} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos once R_{42} son hidrógeno. En algunas

50

realizaciones, todos menos doce R_{42} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos los R_{43} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos uno R_{43} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos dos R_{43} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos tres R_{43} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos cuatro R_{43} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos cinco R_{43} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos seis R_{43} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos siete R_{43} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos ocho R_{43} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos nueve R_{43} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos diez R_{43} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos once R_{43} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos doce R_{43} son hidrógeno.

En algunas realizaciones donde A o R_6 es $-R_h-(R_g)_j$, R_h es $C(R_{59}R_{60})$ y j es 10, en la que el primer, tercer, cuarto, sexto, séptimo, noveno y décimo R_g son $C(R_{42}R_{43})$ y el segundo, quinto y octavo R_g son O, y en la que R_{59} , R_{60} , R_{42} y R_{43} son hidrógeno.

En algunas realizaciones, en la fórmula IX, R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} son carbono, y es 1, R^e es $-O-CH_3$, el anillo de la fórmula IX es aromático, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_p$ y p es 0. En algunas realizaciones, R^e está en R_{21} . En algunas realizaciones, R^e está en R_{19} . En algunas realizaciones, R^e está en R_{20} . En algunas realizaciones, R^e está en R_{22} . En algunas realizaciones, R^e está en R_{23} .

Z2-Y13

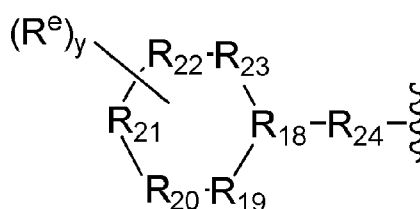
En algunas realizaciones, los compuestos están representados por la fórmula general:



en la que X es oxígeno, azufre o NR_4 ;

en la que R_1 es $-A-B(-C)_5$ o $-R_6-R^b$;

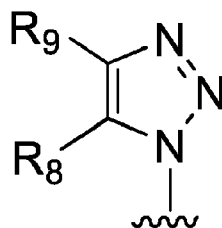
en la que A y R_6 son



Fórmula IX

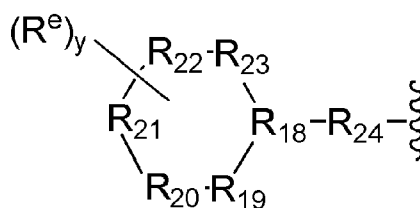
en la que para A y R_6 , R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} son carbono, y es 1, R^e es R^b , el anillo de la fórmula IX es aromático, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_p$, p es de 0 a 10 y R_{25} son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ;

en la que B y R^b son:



Fórmula XIII

en la que cada C, R_8 y R_9 son independientemente hidrógeno o



Fórmula IX

- 5 en la que para C, R₈ y R₉, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂ y R₂₃ son carbono, y es 0, el anillo de la fórmula IX es aromático, R₂₄ es -(CR₂₅R₂₅)_p-, un R₂₅ es -OH, el otro R₂₅ es hidrógeno y p es 1;

en la que R₈ y R₉ no son ambos hidrógeno, en la que al menos uno de C no es hidrógeno.

- 10 En algunas realizaciones donde A o R₆ es la fórmula IX, R^e está en R₂₁. En algunas realizaciones, R^e está en R₁₉. En algunas realizaciones, R^e está en R₂₀. En algunas realizaciones, R^e está en R₂₂. En algunas realizaciones, R^e está en R₂₃. En algunas realizaciones, p es 0. En algunas realizaciones, p es 1. En alguna realización, p es 2. En algunas realizaciones, p es 3. En alguna realización, p es 4. En algunas realizaciones, p es 5. En algunas realizaciones, p es 7. En alguna realización, p es 8. En algunas realizaciones, p es 9. En algunas realizaciones, p es 10. En algunas realizaciones, todos los R₂₅ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos uno R₂₅ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos dos R₂₅ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos tres R₂₅ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos cuatro R₂₅ son hidrógeno.

- 20 En algunas realizaciones donde A o R₆ es la fórmula IX, en tal A y R₆, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂ y R₂₃ son carbono, y es 1, R^e es R^b, el anillo de la fórmula IX es aromático, R₂₄ es -(CR₂₅R₂₅)_p-, p es 1 y R₂₅ son hidrógeno.

En algunas realizaciones, en la fórmula IX, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂ y R₂₃ son carbono, y es 0, el anillo de la fórmula IX es aromático, R₂₄ es -(CR₂₅R₂₅)_p-, un R₂₅ es -OH, el otro R₂₅ es hidrógeno y p es 1.

25 Z2-Y5

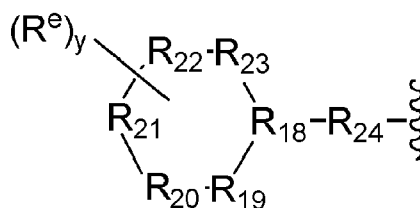
En algunas realizaciones, los compuestos están representados por la fórmula general:



- 30 en la que X es oxígeno, azufre o NR₄;

en la que R₁ es -A-B(-C)₈ o -R₆-R^b;

- 35 en la que A y R₆ son

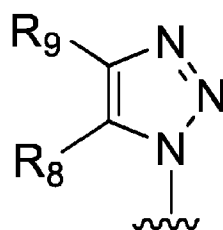


Fórmula IX

- 40 en la que para A y R₆, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂ y R₂₃ son carbono, y es 1, R^e es R^b, el anillo de la fórmula IX es aromático, R₂₄ es -(CR₂₅R₂₅)_p-, p es de 0 a 10 y R₂₅ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

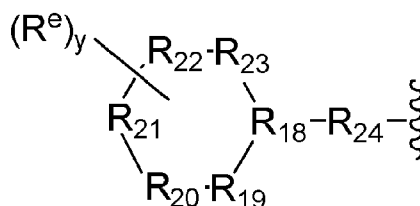
en la que B y R^b son:

45



Fórmula XIII

5 en la que cada C, R₈ y R₉ son independientemente hidrógeno o



Fórmula IX

10 en la que para C, R₈ y R₉, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂ y R₂₃ son carbono, y es 1, R^e es metilo, el anillo de la fórmula IX es aromático, R₂₄ es -(CR₂₅R₂₅)_p-X_b-(CR₂₅R₂₅)_q-, p es 0, q es 0 y X_b es S(O)₂;

15 en la que R₈ y R₉ no son ambos hidrógeno, en la que al menos uno de C no es hidrógeno.

En algunas realizaciones donde A o R₆ es la fórmula IX, R^e está en R₂₁. En algunas realizaciones, R^e está en R₁₉. En algunas realizaciones, R^e está en R₂₀. En algunas realizaciones, R^e está en R₂₂. En algunas realizaciones, R^e está en R₂₃. En algunas realizaciones, p es 0. En algunas realizaciones, p es 1. En alguna realización, p es 2. En algunas realizaciones, p es 3. En alguna realización, p es 4. En algunas realizaciones, p es 5. En algunas realizaciones, p es 7. En alguna realización, p es 8. En algunas realizaciones, p es 9. En algunas realizaciones, p es 10. En algunas realizaciones, todos los R₂₅ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos uno R₂₅ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos dos R₂₅ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos tres R₂₅ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos cuatro R₂₅ son hidrógeno.

25 En algunas realizaciones donde A o R₆ es la fórmula IX, en tal A y R₆, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂ y R₂₃ son carbono, y es 1, R^e es R^b, el anillo de la fórmula IX es aromático, R₂₄ es -(CR₂₅R₂₅)_p-, p es 1 y R₂₅ son hidrógeno.

En algunas realizaciones, en la fórmula IX, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂ y R₂₃ son carbono, y es 1, R^e es metilo, el anillo de la fórmula IX es aromático, R₂₄ es -(CR₂₅R₂₅)_p-X_b-(CR₂₅R₂₅)_q-, p es 0, q es 0 y X_b es S(O)₂.

30 Z2-Y7

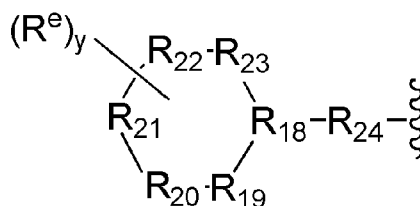
En algunas realizaciones, los compuestos están representados por la fórmula general:



35 en la que X es oxígeno, azufre o NR₄;

en la que R₁ es -A-B(-C)_δ o -R₆-R^b;

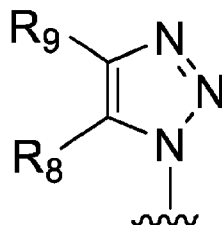
40 en la que A y R₆ son



Fórmula IX

en la que para A y R₆, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂ y R₂₃ son carbono, y es 1, R^e es R^b, el anillo de la fórmula IX es aromático, R₂₄ es -(CR₂₅R₂₅)_p⁻, p es de 0 a 10 y R₂₅ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

5 en la que B y R^b son:



Fórmula XIII

10 en la que cada C, R₈ y R₉ son independientemente hidrógeno o -R_h-(R_g)_j,

en la que R_h es C(R₅₉R₆₀), j es de 1 a 10, un R_g es O, los demás R_g son C(R₄₂R₄₃) y R_f es C(R₄₅R₄₆R₄₇), en la que R₅₉, R₆₀, R₄₂, R₄₃, R₄₅, R₄₆ y R₄₇ son hidrógeno;

15 en la que R₈ y R₉ no son ambos hidrógeno, en la que al menos uno de C no es hidrógeno.

En algunas realizaciones donde A o R₆ es la fórmula IX, R^e está en R₂₁. En algunas realizaciones, R^e está en R₁₉. En algunas realizaciones, R^e está en R₂₀. En algunas realizaciones, R^e está en R₂₂. En algunas realizaciones, R^e está en R₂₃. En algunas realizaciones, p es 0. En algunas realizaciones, p es 1. En alguna realización, p es 2. En algunas realizaciones, p es 3. En alguna realización, p es 4. En algunas realizaciones, p es 5. En algunas realizaciones, p es 7. En alguna realización, p es 8. En algunas realizaciones, p es 9. En algunas realizaciones, p es 10. En algunas realizaciones, todos los R₂₅ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos uno R₂₅ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos dos R₂₅ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos tres R₂₅ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos cuatro R₂₅ son hidrógeno.

En algunas realizaciones donde A o R₆ es la fórmula IX, en tal A y R₆, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂ y R₂₃ son carbono, y es 1, R^e es R^b, el anillo de la fórmula IX es aromático, R₂₄ es -(CR₂₅R₂₅)_p⁻, p es 1 y R₂₅ son hidrógeno.

30 En algunas realizaciones, R_h es C(R₅₉R₆₀), j es 1, R_g es O y R_f es C(R₄₅R₄₆R₄₇), en la que R₅₉, R₆₀, R₄₅, R₄₆ y R₄₇ son hidrógeno. En algunas realizaciones, R_h está ausente, j es 1, R_g es O y R_f es C(R₄₅R₄₆R₄₇), en la que R₄₅, R₄₆ y R₄₇ son hidrógeno.

En algunas realizaciones, R_h es C(R₅₉R₆₀), j es de 1 a 10, un R_g es O, los demás R_g son C(R₄₂R₄₃) y R_f es C(R₄₅R₄₆R₄₇), en la que R₅₉, R₆₀, R₄₂, R₄₃, R₄₅, R₄₆ y R₄₇ son hidrógeno. En algunas realizaciones, el último R_g es O. En algunas realizaciones, el penúltimo R_g es O. En algunas realizaciones, el antepenúltimo R_g es O. En algunas realizaciones, el cuarto desde el último R_g es O. En algunas realizaciones, el quinto desde el último R_g es O. En algunas realizaciones, el primer R_g es O. En algunas realizaciones, el segundo R_g es O. En algunas realizaciones, el tercer R_g es O. En algunas realizaciones, el cuarto R_g es O. En algunas realizaciones, el quinto R_g es O.

40 Z2-Y6

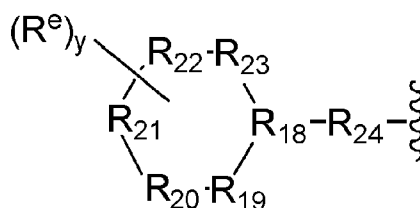
En algunas realizaciones, los compuestos están representados por la fórmula general:

45 -X-R₁

en la que X es oxígeno, azufre o NR₄;

en la que R₁ es -A-B(-C)_δ o -R₆-R^b;

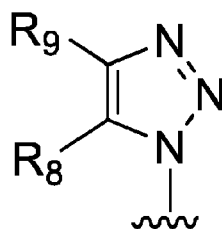
50 en la que A y R₆ son



Fórmula IX

- 5 en la que para A y R₆, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂ y R₂₃ son carbono, y es 1, R^e es R^b, el anillo de la fórmula IX es aromático, R₂₄ es -(CR₂₅R₂₅)_p-, p es de 0 a 10 y R₂₅ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

en la que B y R^b son:



Fórmula XIII

en la que cada C, R₈ y R₉ son independientemente hidrógeno o -R_h-(R_g)_j,

en la que para C y R₉, R_h es NR₆₁, j es de 0 a 10 y cada R_g es C(R₄₂R₄₃), en la que R₆₁ es -R_{hx}-(R_{gx})_{jx}-R_{fx} y R₄₂ y R₄₃ son hidrógeno, en la que R_{hx} es C(R_{59x}R_{60x}), jx = de 0 a 10, R_{gx} es C(R_{42x}R_{43x}) y R_{fx} es C(R_{45x}R_{46x}R_{47x}), y en la que R_{59x}, R_{60x}, R_{42x}, R_{43x}, R_{45x}, R_{46x}, R_{47x} son hidrógeno; en la que para C y R₈, R_h es C(R₅₉R₆₀), j es de 0 a 10 y cada R_g es C(R₄₂R₄₃), en la que R₅₉, R₆₀, R₄₂, R₄₃ son hidrógeno;

en la que R₈ y R₉ no son ambos hidrógeno, en la que al menos uno de C no es hidrógeno.

En algunas realizaciones donde A o R₆ es la fórmula IX, R^e está en R₂₁. En algunas realizaciones, R^e está en R₁₉. En algunas realizaciones, R^e está en R₂₀. En algunas realizaciones, R^e está en R₂₂. En algunas realizaciones, R^e está en R₂₃. En algunas realizaciones, p es 0. En algunas realizaciones, p es 1. En alguna realización, p es 2. En algunas realizaciones, p es 3. En alguna realización, p es 4. En algunas realizaciones, p es 5. En algunas realizaciones, p es 7. En alguna realización, p es 8. En algunas realizaciones, p es 9. En algunas realizaciones, p es 10. En algunas realizaciones, todos los R₂₅ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos uno R₂₅ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos dos R₂₅ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos tres R₂₅ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos cuatro R₂₅ son hidrógeno.

En algunas realizaciones donde A o R₆ es la fórmula IX, en tal A y R₆, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂ y R₂₃ son carbono, y es 1, R^e es R^b, el anillo de la fórmula IX es aromático, R₂₄ es -(CR₂₅R₂₅)_p-, p es 1 y R₂₅ son hidrógeno.

En algunas realizaciones, R_h es NR₆₁, j es 1 y R_g es C(R₄₂R₄₃), en la que R₆₁ es -R_{hx}-(R_{gx})_{jx}-R_{fx} y R₄₂ y R₄₃ son hidrógeno, en la que R_{hx} está ausente, jx = 1, R_{gx} es C(R_{42x}R_{43x}) y R_{fx} es C(R_{45x}R_{46x}R_{47x}), y en la que R_{42x}, R_{43x}, R_{45x}, R_{46x}, R_{47x} son hidrógeno.

En algunas realizaciones, R_h es NR₆₁, j es de 0 a 10 y cada R_g es C(R₄₂R₄₃), en la que R₆₁ es -R_{hx}-(R_{gx})_{jx}-R_{fx} y R₄₂ y R₄₃ son hidrógeno, en la que R_{hx} es C(R_{59x}R_{60x}), jx = de 0 a 10, R_{gx} es C(R_{42x}R_{43x}) y R_{fx} es C(R_{45x}R_{46x}R_{47x}), y en la que R_{59x}, R_{60x}, R_{42x}, R_{43x}, R_{45x}, R_{46x}, R_{47x} son hidrógeno. En algunas realizaciones, j = jx. En algunas realizaciones, j y jx son 0. En alguna realización, j y jx son 2. En algunas realizaciones, j y jx son 3. En algunas realizaciones, j y jx son 4.

En algunas realizaciones, R_h es C(R₅₉R₆₀), y j es 0, en la que R₅₉ y R₆₀ son hidrógeno. En algunas realizaciones, R_h es C(R₅₉R₆₀), j es de 0 a 10 y cada R_g es C(R₄₂R₄₃), en la que R₅₉, R₆₀, R₄₂, R₄₃ son hidrógeno. En algunas realizaciones, j es 1. En alguna realización, j es 2. En algunas realizaciones, j es 3. En algunas realizaciones, j es 4.

Z1-Y10

En algunas realizaciones, los compuestos están representados por la fórmula general:



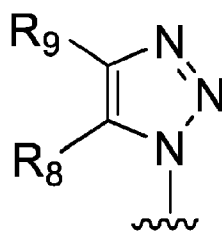
en la que X es oxígeno, azufre o NR₄;

5 en la que R₁ es -A-B(-C)_δ o -R₆-R^b;

en la que A y R₆ son -R_h-(R_g)_j,

10 en la que R_h es C(R₅₉R₆₀) y j es de 4 a 31, en la que el primer, tercer, cuarto, sexto, séptimo, noveno, décimo, duodécimo, decimotercero, decimoquinto, decimosexto, decimoctavo, decimonoveno, vigesimoprimer, vigesimosegundo, vigesimocuarto, vigesimoquinto, vigesimoséptimo, vigesimooctavo, trigésimo y trigesimalprimer R_g, si están presentes, son C(R₄₂R₄₃) y el segundo, quinto, octavo, undécimo, decimocuarto, decimoséptimo, vigésimo, vigesimotercer, vigesimosexto y vigesimonoveno R_g, si están presentes, son O, en la que R₅₉, R₆₀, R₄₂ y R₄₃ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

15 en la que B y R^b son:



20 Fórmula XIII

en la que cada C, R₈ y R₉ son independientemente hidrógeno o -R_h-(R_g)_j,

25 en la que R_h está ausente, j es de 1 a 10 y cada R_g es C(R₄₂R₄₃), en la que R₄₂ y R₄₃ son hidrógeno;

en la que R₈ y R₉ no son ambos hidrógeno, en la que al menos uno de C no es hidrógeno.

En algunas realizaciones donde A o R₆ es -R_h-(R_g)_j, R_h es C(R₅₉R₆₀) y j es de 4 a 31, en la que el primer, tercer, cuarto, sexto, séptimo, noveno, décimo, duodécimo, decimotercero, decimoquinto, decimosexto, decimoctavo, decimonoveno, vigesimoprimer, vigesimosegundo, vigesimocuarto, vigesimoquinto, vigesimoséptimo, vigesimooctavo, trigésimo y trigesimalprimer R_g, si están presentes, son C(R₄₂R₄₃) y el segundo, quinto, octavo, undécimo, decimocuarto, decimoséptimo, vigésimo, vigesimotercer, vigesimosexto y vigesimonoveno R_g, si están presentes, son O, en la que R₅₉, R₆₀, R₄₂ y R₄₃ son hidrógeno o alquilo C₁-C₃. En algunas realizaciones, R₅₉ y R₆₀ son hidrógeno. En algunas realizaciones, R₅₉ es hidrógeno y R₆₀ es alquilo C₁-C₃. En algunas realizaciones, R₅₉ y R₆₀ son alquilo C₁-C₃. En algunas realizaciones, todos los R₄₂ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos uno R₄₂ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos dos R₄₂ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos tres R₄₂ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos cuatro R₄₂ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos cinco R₄₂ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos seis R₄₂ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos siete R₄₂ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos ocho R₄₂ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos nueve R₄₂ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos diez R₄₂ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos once R₄₂ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos doce R₄₂ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos los R₄₃ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos uno R₄₃ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos dos R₄₃ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos tres R₄₃ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos cuatro R₄₃ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos cinco R₄₃ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos seis R₄₃ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos siete R₄₃ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos ocho R₄₃ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos nueve R₄₃ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos diez R₄₃ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos once R₄₃ son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos doce R₄₃ son hidrógeno.

50 En algunas realizaciones donde A o R₆ es -R_h-(R_g)_j, R_h es C(R₅₉R₆₀) y j es 10, en la que el primer, tercer, cuarto, sexto, séptimo, noveno y décimo R_g son C(R₄₂R₄₃) y el segundo, quinto y octavo R_g son O, y en la que R₅₉, R₆₀, R₄₂ y R₄₃ son hidrógeno.

55 En algunas realizaciones, R_h está ausente, j es 6 y cada R_g es C(R₄₂R₄₃), en la que R₄₂ y R₄₃ son hidrógeno. En algunas realizaciones, R_h está ausente, j es de 1 a 10 y cada R_g es C(R₄₂R₄₃), en la que R₄₂ y R₄₃ son hidrógeno. En algunas realizaciones, j es 3. En alguna realización, j es 4. En algunas realizaciones, j es 5. En algunas realizaciones, j es 7. En alguna realización, j es 8. En algunas realizaciones, j es 9. En algunas realizaciones, j es 10.

Z1-Y11

En algunas realizaciones, los compuestos están representados por la fórmula general:



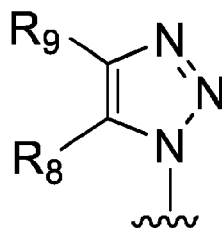
en la que X es oxígeno, azufre o NR_4 ;

en la que R_1 es $-A-B(-C)_6$ o $-R_6-R^b$;

10 en la que A y R_6 son $-R_h-(R_g)_j$,

en la que R_h es $C(R_{59}R_{60})$ y j es de 4 a 31, en la que el primer, tercer, cuarto, sexto, séptimo, noveno, décimo, duodécimo, decimotercero, decimoquinto, decimosexto, decimoctavo, decimonoveno, vigesimoprimer, vigesimosegundo, vigesimocuarto, vigesimoquinto, vigesimoséptimo, vigesimoctavo, trigésimo y trigesimoprimer R_g , si están presentes, son $C(R_{42}R_{43})$ y el segundo, quinto, octavo, undécimo, decimocuarto, decimoséptimo, vigésimo, vigesimotercer, vigesimosexto y vigesimonoveno R_g , si están presentes, son O, en la que R_{59} , R_{60} , R_{42} y R_{43} son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ;

20 en la que B y R^b son:



Fórmula XIII

25 en la que cada C, R_8 y R_9 son independientemente hidrógeno o $-R_h-(R_g)_j$,

en la que R_h es $C(R_{59}R_{60})$, j es de 1 a 10, un R_g es O y los demás R_g son $C(R_{42}R_{43})$, en la que R_{59} , R_{60} , R_{42} y R_{43} son hidrógeno;

30 en la que R_8 y R_9 no son ambos hidrógeno, en la que al menos uno de C no es hidrógeno.

En algunas realizaciones donde A o R_6 es $-R_h-(R_g)_j$, R_h es $C(R_{59}R_{60})$ y j es de 4 a 31, en la que el primer, tercer, cuarto, sexto, séptimo, noveno, décimo, duodécimo, decimotercero, decimoquinto, decimosexto, decimoctavo, decimonoveno, vigesimoprimer, vigesimosegundo, vigesimocuarto, vigesimoquinto, vigesimoséptimo, vigesimoctavo, trigésimo y trigesimoprimer R_g , si están presentes, son $C(R_{42}R_{43})$ y el segundo, quinto, octavo, undécimo, decimocuarto, decimoséptimo, vigésimo, vigesimotercer, vigesimosexto y vigesimonoveno R_g , si están presentes, son O, en la que R_{59} , R_{60} , R_{42} y R_{43} son hidrógeno o alquilo C_1-C_3 . En algunas realizaciones, R_{59} y R_{60} son hidrógeno. En algunas realizaciones, R_{59} es hidrógeno y R_{60} es alquilo C_1-C_3 . En algunas realizaciones, R_{59} y R_{60} son alquilo C_1-C_3 . En algunas realizaciones, todos los R_{42} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos uno R_{42} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos dos R_{42} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos tres R_{42} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos cuatro R_{42} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos cinco R_{42} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos seis R_{42} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos siete R_{42} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos ocho R_{42} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos nueve R_{42} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos diez R_{42} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos once R_{42} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos doce R_{42} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos los R_{43} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos uno R_{43} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos dos R_{43} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos tres R_{43} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos cuatro R_{43} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos cinco R_{43} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos seis R_{43} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos siete R_{43} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos ocho R_{43} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos nueve R_{43} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos diez R_{43} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos once R_{43} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos doce R_{43} son hidrógeno.

En algunas realizaciones donde A o R_6 es $-R_h-(R_g)_j$, R_h es $C(R_{59}R_{60})$ y j es 10, en la que el primer, tercer, cuarto, sexto, séptimo, noveno y décimo R_g son $C(R_{42}R_{43})$ y el segundo, quinto y octavo R_g son O, y en la que R_{59} , R_{60} , R_{42} y R_{43} son hidrógeno.

- En algunas realizaciones, R_h es $C(R_{59}R_{60})$, j es 3, el primer R_g es O y el segundo y tercer R_g son $C(R_{42}R_{43})$, en la que R_{59} , R_{60} , R_{42} y R_{43} son hidrógeno. En algunas realizaciones, R_h es $C(R_{59}R_{60})$, j es de 1 a 10, un R_g es O y los demás R_g son $C(R_{42}R_{43})$, en la que R_{59} , R_{60} , R_{42} y R_{43} son hidrógeno. En algunas realizaciones, el primer R_g es O. En algunas realizaciones, el segundo R_g es O. En algunas realizaciones, el tercer R_g es O. En algunas realizaciones, el cuarto R_g es O. En algunas realizaciones, el quinto R_g es O. En algunas realizaciones, el quinto desde el último R_g es O. En algunas realizaciones, el cuarto desde el último R_g es O. En algunas realizaciones, el antepenúltimo R_g es O. En algunas realizaciones, el penúltimo R_g es O. En algunas realizaciones, el último R_g es O.
- En algunas realizaciones, R_h es $C(R_{59}R_{60})$, j es de 4 a 16, dos R_g son O y los demás R_g son $C(R_{42}R_{43})$, en la que R_{59} , R_{60} , R_{42} y R_{43} son hidrógeno. En algunas realizaciones, el primer y tercer R_g son O. En algunas realizaciones, el primer y cuarto R_g son O. En algunas realizaciones, el primer y quinto R_g son O. En algunas realizaciones, el primer y sexto R_g son O. En algunas realizaciones, el primer y séptimo R_g son O. En algunas realizaciones, el primer y octavo R_g son O. En algunas realizaciones, el primer y noveno R_g son O. En algunas realizaciones, el primer y décimo R_g son O. En algunas realizaciones, el primer y undécimo R_g son O. En algunas realizaciones, el primer y duodécimo R_g son O. En algunas realizaciones, el primer y decimotercer R_g son O. En algunas realizaciones, el primer y decimocuarto R_g son O. En algunas realizaciones, el primer y decimoquinto R_g son O. En algunas realizaciones, el segundo y cuarto R_g son O. En algunas realizaciones, el segundo y quinto R_g son O. En algunas realizaciones, el segundo y sexto R_g son O. En algunas realizaciones, el segundo y séptimo R_g son O. En algunas realizaciones, el segundo y octavo R_g son O. En algunas realizaciones, el segundo y noveno R_g son O. En algunas realizaciones, el segundo y décimo R_g son O. En algunas realizaciones, el segundo y undécimo R_g son O. En algunas realizaciones, el segundo y duodécimo R_g son O. En algunas realizaciones, el segundo y decimotercer R_g son O. En algunas realizaciones, el segundo y decimocuarto R_g son O. En algunas realizaciones, el segundo y decimoquinto R_g son O. En algunas realizaciones, el tercer y quinto R_g son O. En algunas realizaciones, el tercer y sexto R_g son O. En algunas realizaciones, el tercer y séptimo R_g son O. En algunas realizaciones, el tercer y octavo R_g son O. En algunas realizaciones, el tercer y noveno R_g son O. En algunas realizaciones, el tercer y décimo R_g son O. En algunas realizaciones, el tercer y undécimo R_g son O. En algunas realizaciones, el tercer y duodécimo R_g son O. En algunas realizaciones, el tercer y decimotercer R_g son O. En algunas realizaciones, el tercer y decimocuarto R_g son O. En algunas realizaciones, el tercer y decimoquinto R_g son O. En algunas realizaciones, el cuarto y sexto R_g son O. En algunas realizaciones, el cuarto y séptimo R_g son O. En algunas realizaciones, el cuarto y octavo R_g son O. En algunas realizaciones, el cuarto y noveno R_g son O. En algunas realizaciones, el cuarto y décimo R_g son O. En algunas realizaciones, el cuarto y undécimo R_g son O. En algunas realizaciones, el cuarto y duodécimo R_g son O. En algunas realizaciones, el cuarto y decimotercer R_g son O. En algunas realizaciones, el cuarto y decimocuarto R_g son O. En algunas realizaciones, el cuarto y decimoquinto R_g son O. En algunas realizaciones, el quinto y séptimo R_g son O. En algunas realizaciones, el quinto y octavo R_g son O. En algunas realizaciones, el quinto y noveno R_g son O. En algunas realizaciones, el quinto y décimo R_g son O. En algunas realizaciones, el quinto y undécimo R_g son O. En algunas realizaciones, el quinto y duodécimo R_g son O. En algunas realizaciones, el quinto y decimotercer R_g son O. En algunas realizaciones, el quinto y decimocuarto R_g son O. En algunas realizaciones, el quinto y decimoquinto R_g son O. En algunas realizaciones, el sexto y octavo R_g son O. En algunas realizaciones, el sexto y noveno R_g son O. En algunas realizaciones, el sexto y décimo R_g son O. En algunas realizaciones, el sexto y undécimo R_g son O. En algunas realizaciones, el sexto y duodécimo R_g son O. En algunas realizaciones, el sexto y decimotercer R_g son O. En algunas realizaciones, el sexto y decimocuarto R_g son O. En algunas realizaciones, el sexto y decimoquinto R_g son O. En algunas realizaciones, el séptimo y noveno R_g son O. En algunas realizaciones, el séptimo y décimo R_g son O. En algunas realizaciones, el séptimo y undécimo R_g son O. En algunas realizaciones, el séptimo y duodécimo R_g son O. En algunas realizaciones, el séptimo y decimotercer R_g son O. En algunas realizaciones, el séptimo y decimocuarto R_g son O. En algunas realizaciones, el séptimo y decimoquinto R_g son O. En algunas realizaciones, el octavo y décimo R_g son O. En algunas realizaciones, el octavo y undécimo R_g son O. En algunas realizaciones, el octavo y duodécimo R_g son O. En algunas realizaciones, el octavo y decimotercer R_g son O. En algunas realizaciones, el octavo y decimocuarto R_g son O. En algunas realizaciones, el octavo y decimoquinto R_g son O. En algunas realizaciones, el noveno y undécimo R_g son O. En algunas realizaciones, el noveno y decimotercer R_g son O. En algunas realizaciones, el noveno y decimocuarto R_g son O. En algunas realizaciones, el noveno y decimoquinto R_g son O. En algunas realizaciones, el décimo y duodécimo R_g son O. En algunas realizaciones, el décimo y decimotercer R_g son O. En algunas realizaciones, el décimo y decimocuarto R_g son O. En algunas realizaciones, el décimo y decimoquinto R_g son O. En algunas realizaciones, el undécimo y decimotercer R_g son O. En algunas realizaciones, el undécimo y decimocuarto R_g son O. En algunas realizaciones, el undécimo y decimoquinto R_g son O. En algunas realizaciones, el duodécimo y decimocuarto R_g son O. En algunas realizaciones, el duodécimo y decimoquinto R_g son O. En algunas realizaciones, el decimotercer y decimoquinto R_g son O.
- Z1-Y2

En algunas realizaciones, los compuestos están representados por la fórmula general:



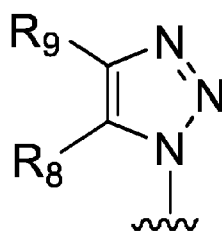
en la que X es oxígeno, azufre o NR_4 ;

en la que R_1 es $-A-B(-C)_5$ o $-R_6-R^b$;

en la que A y R_6 son $-R_h-(R_g)_j$,

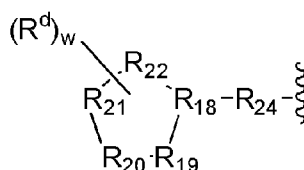
en la que R_h es $C(R_{59}R_{60})$ y j es de 4 a 31, en la que el primer, tercer, cuarto, sexto, séptimo, noveno, décimo, duodécimo, decimotercero, decimoquinto, decimosexto, decimoctavo, decimonoveno, vigesimoprimer, vigesimosegundo, vigesimocuarto, vigesimoquinto, vigesimoséptimo, vigesimooctavo, trigésimo y trigésimoprimer R_g , si están presentes, son $C(R_{42}R_{43})$ y el segundo, quinto, octavo, undécimo, decimocuarto, decimoséptimo, vigésimo, vigesimotercer, vigesimosexto y vigesimonoveno R_g , si están presentes, son O, en la que R_{59} , R_{60} , R_{42} y R_{43} son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ;

en la que B y R^b son:



Fórmula XIII

en la que cada C, R_8 y R_9 son independientemente hidrógeno o



Fórmula XIV

en la que para C, R_8 y R_9 , R_{19} y R_{20} son oxígeno, R_{18} , R_{21} y R_{22} son carbono, w es 0, el anillo de la fórmula XIV no tiene dobles enlaces, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_p-$, ambos R_{25} son hidrógeno y p es 1;

en la que R_8 y R_9 no son ambos hidrógeno, en la que al menos uno de C no es hidrógeno.

En algunas realizaciones donde A o R_6 es $-R_h-(R_g)_j$, R_h es $C(R_{59}R_{60})$ y j es de 4 a 31, en la que el primer, tercer, cuarto, sexto, séptimo, noveno, décimo, duodécimo, decimotercero, decimoquinto, decimosexto, decimoctavo, decimonoveno, vigesimoprimer, vigesimosegundo, vigesimocuarto, vigesimoquinto, vigesimoséptimo, vigesimooctavo, trigésimo y trigésimoprimer R_g , si están presentes, son $C(R_{42}R_{43})$ y el segundo, quinto, octavo, undécimo, decimocuarto, decimoséptimo, vigésimo, vigesimotercer, vigesimosexto y vigesimonoveno R_g , si están presentes, son O, en la que R_{59} , R_{60} , R_{42} y R_{43} son hidrógeno o alquilo C_1-C_3 . En algunas realizaciones, R_{59} y R_{60} son hidrógeno. En algunas realizaciones, R_{59} es hidrógeno y R_{60} es alquilo C_1-C_3 . En algunas realizaciones, R_{59} y R_{60} son alquilo C_1-C_3 . En algunas realizaciones, todos los R_{42} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos uno R_{42} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos dos R_{42} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos tres R_{42} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos cuatro R_{42} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos cinco R_{42} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos seis R_{42} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos siete R_{42} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos ocho R_{42} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos nueve R_{42} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos diez R_{42} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos once R_{42} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos doce R_{42} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos los R_{43} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos uno R_{43} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos dos R_{43} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos tres R_{43} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos cuatro R_{43} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos cinco R_{43} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos seis R_{43} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos siete R_{43} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos ocho R_{43} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos nueve R_{43} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos diez R_{43} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos once R_{43} son hidrógeno. En algunas realizaciones, todos menos doce R_{43} son hidrógeno.

En algunas realizaciones donde A o R_6 es $-R_h-(R_g)_j$, R_h es $C(R_{59}R_{60})$ y j es 10, en la que el primer, tercer, cuarto,

sexto, séptimo, noveno y décimo R_g son C($R_{42}R_{43}$) y el segundo, quinto y octavo R_g son O, y en la que R_{59} , R_{60} , R_{42} y R_{43} son hidrógeno.

5 En algunas realizaciones, en la fórmula XIV, R_{19} y R_{20} son oxígeno, R_{18} , R_{21} y R_{22} son carbono, w es 0, el anillo de la fórmula XIV no tiene dobles enlaces, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_{p-}$, ambos R_{25} son hidrógeno y p es 1.

Los polímeros de alginato modificados pueden tener cualquier peso molecular deseado. El peso molecular promedio en peso de los alginatos es preferiblemente de entre 1.000 y 1.000.000 Dalton, más preferiblemente de entre 10.000 y 500.000 Dalton, tal como se determina mediante cromatografía de permeación en gel.

10 Los polímeros de alginato modificados pueden contener cualquier razón de monómeros de manuronato, monómeros de guluronato y monómeros covalentemente modificados. En algunas realizaciones, más del 2,5 %, 5 %, 7,5 %, 10 %, 12 %, 14 %, 15 %, 16 %, 18 %, 20 %, 22 %, 24 %, 25 %, 26 %, 28 %, 30 %, 32,5 %, 35 %, 37,5 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 % o 60 % de los monómeros en el polímero de alginato modificado son monómeros covalentemente modificados. Preferiblemente, más del 10 %, más preferiblemente más del 20 % y lo más preferiblemente más del 30 % de los monómeros en el polímero de alginato modificado son monómeros covalentemente modificados.

20 Los polímeros de alginato modificados pueden producirse incorporando monómeros covalentemente modificados que presentan una gama de diferentes potenciales de formación de enlace de hidrógeno, hidrofobicidades/hidrofiliidades y estados de carga. La inclusión de monómeros covalentemente modificados en un polímero de alginato altera las propiedades fisicoquímicas del polímero de alginato. Por consiguiente, las propiedades fisicoquímicas de los alginatos pueden ajustarse para aplicaciones deseadas mediante la incorporación selectiva de monómeros covalentemente modificados.

25 Por ejemplo, la temperatura de transición vítrea (T_g) puede variarse mediante la incorporación de monómeros covalentemente modificados. En algunas realizaciones, el polvo de polímero de alginato modificado presenta una T_g , tal como se mide mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC), de más de 50 °C, 60 °C, 65 °C, 70 °C, 75 °C, 80 °C, 85 °C, 90 °C, 95 °C, 100 °C, 105 °C, 110 °C, 115 °C, 120 °C, 125 °C, 130 °C, 135 °C, 140 °C, 145 °C, 150 °C, 160 °C, 175 °C, 190 °C o 200 °C.

30 La hidrofobicidad/hidrofiliidad de los alginatos puede variarse mediante la incorporación de monómeros covalentemente modificados hidrófobos y/o hidrófilos. En realizaciones preferidas, el polímero de alginato modificado contiene uno o más monómeros covalentemente modificados hidrófobos. La hidrofobicidad/hidrofiliidad relativa de los alginatos modificados puede evaluarse cuantitativamente midiendo el ángulo de contacto de una gotita de agua sobre una película del polímero de alginato modificado usando un goniómetro. En algunas realizaciones, el alginato modificado tiene un ángulo de contacto de menos de 90° (es decir, es hidrófilo). En realizaciones preferidas, el alginato modificado tiene un ángulo de contacto de más de 90° (es decir, es hidrófobo). En algunas realizaciones, el alginato modificado tiene un ángulo de contacto de más de 95°, 100°, 105°, 110°, 115° o 120°.

40 En realizaciones usadas para la encapsulación de células, el polímero de alginato modificado puede estar iónicamente reticulado mediante un catión polivalente tal como Ca^{2+} , Sr^{2+} o Ba^{2+} para formar hidrogeles. La capacidad de los alginatos modificados de formar hidrogeles estables en condiciones fisiológicas puede cuantificarse usando el ensayo de formación de hidrogel descrito en el ejemplo 2.

45 En algunas realizaciones, el polímero de alginato modificado forma hidrogeles de manera que la intensidad de fluorescencia medida usando el ensayo de formación de hidrogel de alto rendimiento descrito en el presente documento es mayor de 10.000, 15.000, 20.000, 25.000, 30.000, 35.000, 40.000, 45.000, 50.000 ó 55.000. En realizaciones preferidas, el polímero de alginato modificado forma hidrogeles de manera que la intensidad de fluorescencia medida usando el ensayo de formación de hidrogel de alto rendimiento descrito en el presente documento es mayor de 15.000. En realizaciones preferidas, el polímero de alginato modificado forma hidrogeles de manera que la intensidad de fluorescencia medida usando el ensayo de formación de hidrogel de alto rendimiento descrito en el presente documento es de entre 15.000 y 55.000, preferiblemente de entre 20.000 y 55.000, más preferiblemente de entre 25.000 y 55.000.

55 En realizaciones usadas para la encapsulación de células, el polímero de alginato modificado forma un hidrogel con porosidad suficiente para permitir que los nutrientes, los residuos y las hormonas y/o proteínas secretadas a partir de las células encapsuladas difundan libremente hacia el interior y el exterior de las cápsulas, mientras que simultáneamente se impide la incursión de células inmunitarias en la matriz de gel. La porosidad y el área de superficie de los hidrogeles de alginato modificado pueden medirse usando análisis BET. Antes del análisis BET, se eliminan el disolvente y las impurezas volátiles mediante calentamiento prolongado del gel de alginato modificado a vacío. Posteriormente, las muestras de hidrogel se enfrían a vacío, por ejemplo, mediante nitrógeno líquido, y se analizan midiendo el volumen de gas (normalmente gas de N_2 , Kr, CO_2 o Ar) adsorbido al hidrogel a presiones específicas. El análisis de la fisiorción del gas a presiones variables se usa para caracterizar el área de superficie total y la porosidad de los geles formados por los polímeros de alginato modificados. El método preferido para determinar la porosidad del hidrogel es el análisis BET.

En realizaciones preferidas, el alginato modificado forma un hidrogel con porosidad suficiente para permitir que los nutrientes, los residuos y las hormonas y/o proteínas secretadas a partir de las células encapsuladas difundan libremente hacia el interior y el exterior de las cápsulas, mientras que simultáneamente se impide la incursión de células inmunitarias en la matriz de gel. En algunas realizaciones, la porosidad del hidrogel formado por el polímero de alginato modificado se aumenta en un 5 %, 10 %, 15 % o 20 % con respecto a la porosidad de un hidrogel formado a partir del polímero de alginato no modificado. En realizaciones alternativas, la porosidad del hidrogel formado por el polímero de alginato modificado se disminuye en un 5 %, 10 %, 15 % o 20 % con respecto a la porosidad de un hidrogel formado a partir del polímero de alginato no modificado.

En realizaciones preferidas usadas para la encapsulación de células, el alginato modificado es biocompatible. La biocompatibilidad de los alginatos modificados puede determinarse cuantitativamente usando el ensayo de biocompatibilidad *in vivo* basado en fluorescencia descrito en el ejemplo 5. En este ensayo, se midió la actividad catepsina usando un ensayo de fluorescencia *in vivo* para cuantificar la respuesta a cuerpos extraños con respecto al alginato modificado.

En algunas realizaciones, el polímero de alginato modificado es biocompatible de manera que la respuesta de fluorescencia normalizada con respecto al alginato no modificado medida usando el ensayo de biocompatibilidad *in vivo* descrito en el presente documento es menor del 100 %, 95 %, 90 %, 85 %, 80 %, 75 %, 70 %, 65 %, 60 %, 55 %, 50 %, 45 % o 40 %. En realizaciones preferidas, el polímero de alginato modificado induce una menor respuesta a cuerpos extraños que el alginato no modificado. Esto se indica por una respuesta de fluorescencia normalizada con respecto al alginato no modificado de menos del 100 %. En algunas realizaciones, el polímero de alginato modificado es biocompatible de manera que la respuesta de fluorescencia normalizada con respecto al alginato no modificado medida usando el ensayo de biocompatibilidad *in vivo* descrito en el presente documento es menor del 75 %, más preferiblemente menor del 65 % y lo más preferiblemente menor del 50 %.

Los alginatos modificados pueden modificarse químicamente tal como se describe en el presente documento hasta cualquier densidad de modificaciones deseada. La densidad de modificaciones es el número promedio de modificaciones (es decir, compuestos unidos) por peso, volumen o área dado de la superficie de una cápsula o un producto que incluye el alginato modificado. En general, una densidad igual o superior a una densidad umbral puede proporcionar un efecto beneficioso, tal como una menor respuesta a cuerpos extraños. En algunas realizaciones, no se requiere una alta densidad. Sin estar vinculados a una teoría de funcionamiento particular, se cree que las modificaciones químicas señalizan a, indican a o son identificadas por uno o más componentes del sistema inmunitario u otros componentes corporales para dar como resultado un efecto beneficioso, tal como una menor respuesta a cuerpos extraños. En algunas realizaciones, una menor densidad de modificaciones puede ser eficaz para este propósito.

Las densidades útiles incluyen densidades de al menos, de menos de, de aproximadamente o de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 420, 440, 460, 480, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900 y 1000 modificaciones por μm al cuadrado, por μg o por μm cúbico. Todos los intervalos definidos por cualquier par de estas densidades también se contemplan y divulgan específicamente.

En algunas realizaciones, la densidad de modificaciones en una superficie, superficies o porciones de una(s) superficie(s) de una cápsula o un producto que, cuando se administra el producto a (por ejemplo, se implanta en el cuerpo de) un sujeto, estaría en contacto con líquido(s), célula(s), tejido(s), otro(s) componente(s) o una combinación de los mismos del cuerpo del sujeto es mayor que la densidad de modificaciones en las demás superficies del producto.

La densidad también puede expresarse en cuanto a la concentración de las modificaciones superficiales tal como se mide mediante espectroscopía fotoelectrónica de rayos X (XPS). XPS es una técnica espectroscópica cuantitativa sensible a la superficie que mide la composición elemental en el intervalo de partes por mil de los elementos que existen dentro de un material. Los espectros de XPS se obtienen irradiando un material con un haz de rayos X mientras simultáneamente se miden la energía cinética y el número de electrones que escapan de los 0 a 10 nm superiores del material que está analizándose. Midiendo todos los elementos presentes sobre la superficie, puede calcularse el porcentaje de los elementos procedentes de las modificaciones superficiales. Esto puede lograrse, por ejemplo, tomando el porcentaje de nitrógeno (y/u otros elementos en las modificaciones superficiales) en la señal elemental total medida. El nitrógeno es un indicador útil para la modificación superficial porque muchos sustratos y materiales que forman la cápsula o el producto contienen poco nitrógeno. Por conveniencia, el porcentaje del/de los elemento(s) usado(s) para indicar las modificaciones superficiales puede indicarse como porcentaje de modificaciones superficiales. Además, por conveniencia, el porcentaje de modificaciones superficiales puede denominarse concentración de modificaciones superficiales.

Los porcentajes de modificaciones superficiales útiles incluyen concentraciones de aproximadamente el 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 y 100 % de modificaciones superficiales. Todos los intervalos definidos por cualquier

par de estas concentraciones también se contemplan y divulgan específicamente.

Los porcentajes de modificaciones superficiales útiles también incluyen concentraciones de menos del 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 y 100 % de modificaciones superficiales. Todos los intervalos definidos por cualquier par de estas concentraciones también se contemplan y divulgan específicamente.

Los porcentajes de modificaciones superficiales útiles también incluyen concentraciones del 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 y 100 % de modificaciones superficiales. Todos los intervalos definidos por cualquier par de estas concentraciones también se contemplan y divulgan específicamente.

B. Morfología de cápsulas y partículas

Las cápsulas son partículas que tienen un diámetro medio de aproximadamente 150 μm a aproximadamente 5 cm. Las cápsulas divulgadas pueden estar formadas por hidrogel reticulado. Aparte del material encapsulado, las cápsulas, por ejemplo, pueden estar formadas únicamente por hidrogel reticulado, pueden tener un núcleo de hidrogel reticulado que está rodeado por una o más cubiertas poliméricas, pueden tener una o más capas de hidrogel reticulado, pueden tener un recubrimiento de hidrogel reticulado, o una combinación de los mismos. La cápsula puede tener cualquier forma adecuada, por ejemplo, para la encapsulación de células. La cápsula puede contener una o más células dispersas en el hidrogel reticulado, "encapsulando" de ese modo las células. Las cápsulas preferidas están formadas por o incluyen uno o más de los alginatos modificados divulgados. Las cápsulas preferidas tienen un diámetro medio de aproximadamente 150 μm a aproximadamente 8 mm.

Las cápsulas pueden tener cualquier diámetro medio desde aproximadamente 150 μm hasta aproximadamente 5 cm. Preferiblemente, las cápsulas tienen un diámetro medio que es mayor de 1 mm, preferiblemente de 1,5 mm o superior. En algunas realizaciones, las cápsulas pueden ser tan grandes como de aproximadamente 8 mm de diámetro. Por ejemplo, la cápsula puede estar en un intervalo de tamaño de aproximadamente 1 mm a 8 mm, de 1 mm a 6 mm, de 1 mm a 5 mm, de 1 mm a 4 mm, de 1 mm a 3 mm, de 1 mm a 2 mm, de 1 mm a 1,5 mm, de 1,5 mm a 8 mm, de 1,5 mm a 6 mm, de 1,5 mm a 5 mm, de 1,5 mm a 4 mm, de 1,5 mm a 3 mm o de 1,5 mm a 2 mm.

La tasa de moléculas que entran en la cápsula necesaria para la viabilidad celular y la tasa de productos terapéuticos y material residual que salen de la membrana de la cápsula pueden seleccionarse modulando la permeabilidad de la cápsula. La permeabilidad de la cápsula también puede modificarse para limitar la entrada de células inmunitarias, anticuerpos y citocinas en la cápsula. En general, tal como muestran los ejemplos, los métodos conocidos para formar cápsulas de hidrogel pueden producir cápsulas cuya permeabilidad limita la entrada de células inmunitarias, anticuerpos y citocinas en la cápsula. Dado que los diferentes tipos de células tienen diferentes requisitos metabólicos, la permeabilidad de la membrana puede optimizarse basándose en el tipo de células encapsuladas en el hidrogel. El diámetro de las cápsulas es un factor importante que influye tanto en la respuesta inmunitaria hacia las cápsulas celulares así como en el transporte de masa a través de la membrana de la cápsula.

El creciente reconocimiento de los parámetros que impulsan la fibrosis *in vivo* se ha aplicado al análisis del rendimiento de los alginatos modificados. La implantación intraperitoneal (IP) de cápsulas de alginato modificado reveló que los alginatos modificados pueden dar como resultado cápsulas con formas anómalas cuando se reticulan usando condiciones definidas para los alginatos no modificados. Estas cápsulas con formas anómalas pueden complicar la implementación y la interpretación de las cápsulas de alginato modificado implantadas IP. En un esfuerzo por mejorar la morfología de las cápsulas, se desarrollaron métodos de formulación para su uso con micropartículas de alginato modificado donde los alginatos modificados se mezclaron con una pequeña cantidad de alginato de alto peso molecular. Las partículas preparadas a partir de esta mezcla produjeron partículas con morfología y estabilidad mejoradas.

El alginato no modificado tiene normalmente un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 50.000 Dalton a aproximadamente 500.000 Dalton; sin embargo, también pueden usarse alginatos no modificados que tienen pesos moleculares. En algunas realizaciones, el peso molecular promedio en peso es de desde aproximadamente 50.000 hasta aproximadamente 250.000 Dalton, más preferiblemente de desde aproximadamente 50.000 hasta aproximadamente 150.000 Dalton. En algunas realizaciones, el peso molecular promedio en peso es de aproximadamente 100.000 Dalton.

En otras realizaciones, se usan uno o más polímeros de formación de hidrogel adicionales en combinación con el alginato no modificado o en lugar del alginato no modificado. Tales polímeros se conocen en la técnica. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, PEG, quitosano, dextrano, ácido hialurónico, seda, fibrina, poli(alcohol vinílico) y poli(metacrilato de hidroxietilo).

En algunas realizaciones, el alginato está constituido por ácido β -D-manurónico (M) y ácido α -L-gulurónico (G) unidos juntos. En algunas realizaciones, el alginato es un alginato con alto contenido en ácido gulurónico (G). En

algunas realizaciones, el alginato es un alginato con alto contenido en ácido manurónico (M). En algunas realizaciones, la razón de M:G es de aproximadamente 1. En algunas realizaciones, la razón de M:G es menor de 1. En algunas realizaciones, la razón de M:G es mayor de 1.

Por ejemplo, las partículas preparadas a partir de micropartículas de alginato modificado 263_A12 formuladas con bario y manitol se compararon con partículas preparadas a partir de 263_A12 mezcladas con una pequeña cantidad de alginato SLG100 no modificado (16 % en peso). Las partículas preparadas a partir de una mezcla de alginato modificado y alginato no modificado produjeron poblaciones de micropartículas más homogéneas en cuanto a forma y tamaño tal como se evalúa mediante microscopía electrónica de barrido (SEM). El análisis cuantitativo de fluorescencia con ProSense en varios puntos de tiempo con alginatos modificados mezclados con SLG100 mostró que varios alginatos modificados reformulados muestran una menor respuesta inflamatoria el día 7 en comparación con el alginato de control. Los experimentos iniciales con cápsulas grandes (1,5 mm de diámetro) fueron cápsulas comparablemente limpias después de 2 semanas en el espacio IP de ratones C57BL/6 inmunocompetentes. Experimentos posteriores (ejemplo 9) muestran que las células humanas encapsuladas pueden lograr una corrección glucémica a largo plazo y sensible a la glucosa (más de 170 días) en un animal diabético inmunocompetente sin inmunodepresión. Este resultado se logró usando un alginato modificado tal como se divulga para encapsular las células humanas. La cápsula resultante mitiga las respuestas inmunológicas a los implantes de células humanas, retrasando eficazmente la deposición fibrótica que conduce a la necrosis del tejido del implante. Esta formulación proporcionó una inmunoprotección suficiente para permitir una corrección glucémica a largo plazo, a pesar de la estimulación xenogénica que manifiestan estas células humanas en un roedor inmunocompetente receptor.

En algunas realizaciones, las cápsulas de hidrogel pueden tener cualquier forma adecuada. Las formas útiles incluyen esferas, formas similares a una esfera, esferoides, formas similares a un esferoide, elipsoides, formas similares a un elipsoide, estadioides (*stadiumoids*), formas similares a un estadioide, discos, formas similares a un disco, cilindros, formas similares a un cilindro, varillas, formas similares a una varilla, cubos, formas similares a un cubo, cuboides, formas similares a un cuboide, toros, formas similares a un toro y superficies planas y curvas. Los productos, los dispositivos y las superficies que se han recubierto o se recubrirán pueden tener cualquiera de estas formas o cualquier forma adecuada para el producto o dispositivo.

Las esferas, los esferoides y los elipsoides son formas con superficies curvas que pueden definirse por la rotación de círculos, elipses o una combinación alrededor de cada uno de los tres ejes perpendiculares a, b y c. Para una esfera, los tres ejes tienen la misma longitud. Para esferoides achatados (también denominados elipsoides de rotación achatados), las longitudes de los ejes son $a = b > c$. Para esferoides alargados (también denominados elipsoides de rotación alargados), las longitudes de los ejes son $a = b < c$. Para elipsoides triaxiales (también denominados elipsoides escalenos), las longitudes de los ejes son $a > b > c$. Los estadioides son formas rotacionales de estadios. Los cilindros son formas rotacionales de rectángulos girados sobre el eje longitudinal. Los discos son cilindros aplastados cuyo diámetro es mayor que la altura. Las varillas son cilindros alargados cuyo eje longitudinal es diez o más veces el diámetro.

“Forma similar a una esfera”, “forma similar a un esferoide”, “forma similar a un elipsoide”, “forma similar a un estadioide”, “forma similar a un cilindro”, “forma similar a una varilla”, “forma similar a un cubo”, “forma similar a un cuboide” y “forma similar a un toro” se refieren a un objeto que tiene una superficie que forma aproximadamente una esfera, un esferoide, un elipsoide, un estadioide, un cilindro, una varilla, un cubo, un cuboide o un toro, respectivamente. Más allá de una conformación perfecta o clásica de la forma, una forma similar a una esfera, una forma similar a un esferoide, una forma similar a un elipsoide, una forma similar a un estadioide, una forma similar a un cilindro, una forma similar a una varilla, una forma similar a un cubo, una forma similar a un cuboide y una forma similar a un toro pueden tener ondas y ondulaciones.

En general, una forma similar a una esfera es un elipsoide (para su superficie promediada) con ejes semiprincipales dentro del 10 % entre sí. El diámetro de una esfera o una forma similar a una esfera es el diámetro promedio, tal como el promedio de los ejes semiprincipales. En general, una forma similar a un esferoide es un elipsoide (para su superficie promediada) con ejes semiprincipales dentro del 100 % entre sí. El diámetro de un esferoide o una forma similar a un esferoide es el diámetro promedio, tal como el promedio de los ejes semiprincipales. En general, una forma similar a un elipsoide es un elipsoide (para su superficie promediada) con ejes semiprincipales dentro del 100 % entre sí. El diámetro de un elipsoide o una forma similar a un elipsoide es el diámetro promedio, tal como el promedio de los ejes semiprincipales. En general, una forma similar a un estadioide es un estadioide (para su superficie promediada) con ejes semiprincipales de los extremos dentro del 20 % entre sí. El diámetro de un estadioide o una forma similar a un estadioide es el diámetro promedio, tal como el promedio de los ejes semiprincipales. Alternativamente, el tamaño de un estadioide o una forma similar a un estadioide puede proporcionarse como el promedio del eje longitudinal. En general, una forma similar a un cilindro es un cilindro (para su superficie promediada) con ejes semiprincipales dentro del 20 % entre sí. El diámetro de un cilindro o una forma similar a un cilindro es el diámetro promedio, tal como el promedio de los ejes semiprincipales. Alternativamente, el tamaño de un cilindro o una forma similar a un cilindro puede proporcionarse como el promedio del eje longitudinal. En general, una forma similar a una varilla es una varilla (para su superficie promediada) con ejes semiprincipales dentro del 10 % entre sí. El diámetro de una varilla o una forma similar a una varilla es el diámetro promedio, tal

como el promedio de los ejes semiprincipales. Alternativamente, el tamaño de una varilla o una forma similar a una varilla puede proporcionarse como el promedio del eje longitudinal. En general, una forma similar a un cubo es un cubo (para su superficie promediada) con lados dentro del 10 % entre sí. El diámetro de un cubo o una forma similar a un cubo es la longitud de lado promedio. En general, una forma similar a un cuboide es un cuboide (para su superficie promediada) con lados coincidentes dentro del 10 % entre sí. El diámetro de un cuboide o una forma similar a un cuboide es la longitud de lado promedio. En general, una forma similar a un toro es un toro (para su superficie promediada) con ejes semiprincipales dentro del 10 % entre sí. El diámetro de un toro o una forma similar a un toro es el diámetro promedio, tal como el promedio de los ejes semiprincipales. Alternativamente, el tamaño de un toro o una forma similar a un toro puede proporcionarse como el diámetro a través del anillo.

"Lado plano" se refiere a un área contigua de más del 5 % de una superficie que tiene una curvatura de 0.

"Ángulo agudo" se refiere a una ubicación en una superficie a través de la cual la tangente a la superficie cambia en más del 10 % a lo largo de una distancia del 2 % o menos de la circunferencia de la superficie. Los bordes, las esquinas, las hendiduras y las crestas en una superficie son todos ellos formas de ángulos agudos.

Las cápsulas preferidas pueden estar constituidas por materiales biocompatibles, tener un diámetro de al menos 1 mm y menos de 10 mm, tener una forma similar a un esferoide y tener una o más de las características adicionales: poros superficiales de las cápsulas mayores de 0 nm y menores de 10 µm; superficie de las cápsulas neutra o hidrófila; curvatura de la superficie de las cápsulas de al menos 0,2 y no mayor de 2 en todos los puntos de la superficie; y superficie de las cápsulas que carece de lados planos, ángulos agudos, hendiduras o crestas. En general, las cápsulas provocan una menor reacción fibrótica después de la implantación que las mismas cápsulas que carecen de una o más de estas características que están presentes en las cápsulas.

En algunas realizaciones, las cápsulas se proporcionan como una preparación y al menos el 30 %, el 35 %, el 40 %, el 45 %, el 50 %, el 55 %, el 60 %, el 65 %, el 70 %, el 75 %, el 80 %, el 85 %, el 90 %, el 95 % o el 100 % de las cápsulas en la preparación tienen una característica de forma descrita en el presente documento, por ejemplo, tienen una forma similar a un esferoide o tienen una curvatura de la superficie de al menos 0,2 a 2,0 en todos los puntos de la superficie.

En algunas realizaciones, las cápsulas de hidrogel tienen un diámetro medio que es mayor de 1 mm, preferiblemente de 1,5 mm o superior. En algunas realizaciones, las cápsulas de hidrogel pueden ser tan grandes como de 8 mm de diámetro. Por ejemplo, las cápsulas de hidrogel están en un intervalo de tamaño de 1 mm a 8 mm, de 1 mm a 6 mm, de 1 mm a 5 mm, de 1 mm a 4 mm, de 1 mm a 3 mm, de 1 mm a 2 mm, de 1 mm a 1,5 mm, de 1,5 mm a 8 mm, de 1,5 mm a 6 mm, de 1,5 mm a 5 mm, de 1,5 mm a 4 mm, de 1,5 mm a 3 mm, de 1,5 mm a 2 mm, de 2 mm a 8 mm, de 2 mm a 7 mm, de 2 mm a 6 mm, de 2 mm a 5 mm, de 2 mm a 4 mm, de 2 mm a 3 mm, de 2,5 mm a 8 mm, de 2,5 mm a 7 mm, de 2,5 mm a 6 mm, de 2,5 mm a 5 mm, de 2,5 mm a 4 mm, de 2,5 mm a 3 mm, de 3 mm a 8 mm, de 3 mm a 7 mm, de 3 mm a 6 mm, de 3 mm a 5 mm, de 3 mm a 4 mm, de 3,5 mm a 8 mm, de 3,5 mm a 7 mm, de 3,5 mm a 6 mm, de 3,5 mm a 5 mm, de 3,5 mm a 4 mm, de 4 mm a 8 mm, de 4 mm a 7 mm, de 4 mm a 6 mm, de 4 mm a 5 mm, de 4,5 mm a 8 mm, de 4,5 mm a 7 mm, de 4,5 mm a 6 mm, de 4,5 mm a 5 mm, de 5 mm a 8 mm, de 5 mm a 7 mm, de 5 mm a 6 mm, de 5,5 mm a 8 mm, de 5,5 mm a 7 mm, de 5,5 mm a 6 mm, de 6 mm a 8 mm, de 6 mm a 7 mm, de 6,5 mm a 8 mm, de 6,5 mm a 7 mm, de 7 mm a 8 mm o de 7,5 mm a 8 mm. En algunas realizaciones, la cápsula tiene un tamaño o diámetro medio de entre 1 mm y 8 mm. En algunas realizaciones, la cápsula tiene un tamaño o diámetro medio de entre 1 mm y 4 mm. En algunas realizaciones, la cápsula tiene un tamaño o diámetro medio de entre 1 mm y 2 mm.

En algunas realizaciones, las cápsulas se proporcionan como una preparación y al menos el 30 %, el 35 %, el 40 %, el 45 %, el 50 %, el 55 %, el 60 %, el 65 %, el 70 %, el 75 %, el 80 %, el 85 %, el 90 %, el 95 % o el 100 % de las cápsulas de hidrogel en la preparación tienen un diámetro en un intervalo de tamaño descrito en el presente documento.

En algunas realizaciones, las cápsulas de hidrogel tienen un tamaño medio de poro que oscila desde 0,1 µm hasta 10 µm. Por ejemplo, los poros están en un intervalo de tamaño de 0,1 µm a 10 µm, de 0,1 µm a 9 µm, de 0,1 µm a 8 µm, de 0,1 µm a 7 µm, de 0,1 µm a 6 µm, de 0,1 µm a 5 µm, de 0,1 µm a 4 µm, de 0,1 µm a 3 µm, de 0,1 µm a 2 µm, de 0,15 µm a 10 µm, de 0,15 µm a 9 µm, de 0,15 µm a 8 µm, de 0,15 µm a 7 µm, de 0,15 µm a 6 µm, de 0,15 µm a 5 µm, de 0,15 µm a 4 µm, de 0,15 µm a 3 µm, de 0,15 µm a 2 µm, de 0,2 µm a 10 µm, de 0,2 µm a 9 µm, de 0,2 µm a 8 µm, de 0,2 µm a 7 µm, de 0,2 µm a 6 µm, de 0,2 µm a 5 µm, de 0,2 µm a 4 µm, de 0,2 µm a 3 µm, de 0,25 µm a 10 µm, de 0,25 µm a 9 µm, de 0,25 µm a 8 µm, de 0,25 µm a 7 µm, de 0,25 µm a 6 µm, de 0,25 µm a 5 µm, de 0,25 µm a 4 µm, de 0,25 µm a 3 µm, de 0,3 µm a 10 µm, de 0,3 µm a 9 µm, de 0,3 µm a 8 µm, de 0,3 µm a 7 µm, de 0,3 µm a 6 µm, de 0,3 µm a 5 µm, de 0,3 µm a 4 µm, de 0,35 µm a 10 µm, de 0,35 µm a 9 µm, de 0,35 µm a 8 µm, de 0,35 µm a 7 µm, de 0,35 µm a 6 µm, de 0,35 µm a 5 µm, de 0,35 µm a 4 µm, de 0,4 µm a 10 µm, de 0,4 µm a 9 µm, de 0,4 µm a 8 µm, de 0,4 µm a 7 µm, de 0,4 µm a 6 µm, de 0,4 µm a 5 µm, de 0,45 µm a 10 µm, de 0,45 µm a 9 µm, de 0,45 µm a 8 µm, de 0,45 µm a 7 µm, de 0,45 µm a 6 µm, de 0,45 µm a 5 µm, de 0,5 µm a 10 µm, de 0,5 µm a 9 µm, de 0,5 µm a 8 µm, de 0,5 µm a 7 µm, de 0,5 µm a 6 µm, de 0,55 µm a 10 µm, de 0,55 µm a 9 µm, de 0,55 µm a 8 µm, de 0,55 µm a 7 µm, de 0,55 µm a 6 µm, de 0,6 µm a 10 µm, de 0,6 µm a 9 µm, de 0,6 µm a

8 μm , de 0,6 μm a 7 μm , de 0,65 μm a 10 μm , de 0,65 μm a 9 μm , de 0,65 μm a 8 μm , de 0,65 μm a 7 μm , de 0,7 μm a 10 μm , de 0,7 μm a 9 μm , de 0,7 μm a 8 μm , de 0,75 μm a 10 μm , de 0,75 μm a 9 μm , de 0,75 μm a 8 μm , de 0,8 μm a 10 μm , de 0,8 μm a 9 μm , de 0,85 μm a 10 μm , de 0,85 μm a 9 μm , de 0,9 μm a 10 μm , de 0,95 μm a 10 μm , de 1 μm a 10 μm , de 1 μm a 9 μm , de 1 μm a 8 μm , de 1 μm a 7 μm , de 1 μm a 6 μm , de 1 μm a 5 μm , de 1 μm a 4 μm , de 1 μm a 3 μm , de 1 μm a 2 μm , de 1,5 μm a 10 μm , de 1,5 μm a 9 μm , de 1,5 μm a 8 μm , de 1,5 μm a 7 μm , de 1,5 μm a 6 μm , de 1,5 μm a 5 μm , de 1,5 μm a 4 μm , de 1,5 μm a 3 μm , de 1,5 μm a 2 μm , de 2 μm a 10 μm , de 2 μm a 9 μm , de 2 μm a 8 μm , de 2 μm a 7 μm , de 2 μm a 6 μm , de 2 μm a 5 μm , de 2 μm a 4 μm , de 2 μm a 3 μm , de 2,5 μm a 10 μm , de 2,5 μm a 9 μm , de 2,5 μm a 8 μm , de 2,5 μm a 7 μm , de 2,5 μm a 6 μm , de 2,5 μm a 5 μm , de 2,5 μm a 4 μm , de 2,5 μm a 3 μm , de 3 μm a 10 μm , de 3 μm a 9 μm , de 3 μm a 8 μm , de 3 μm a 7 μm , de 3 μm a 6 μm , de 3 μm a 5 μm , de 3 μm a 4 μm , de 3,5 μm a 10 μm , de 3,5 μm a 9 μm , de 3,5 μm a 8 μm , de 3,5 μm a 7 μm , de 3,5 μm a 6 μm , de 3,5 μm a 5 μm , de 3,5 μm a 4 μm , de 4 μm a 10 μm , de 4 μm a 9 μm , de 4 μm a 8 μm , de 4 μm a 7 μm , de 4 μm a 6 μm , de 4 μm a 5 μm , de 4,5 μm a 10 μm , de 4,5 μm a 9 μm , de 4,5 μm a 8 μm , de 4,5 μm a 7 μm , de 4,5 μm a 6 μm , de 4,5 μm a 5 μm , de 5 μm a 10 μm , de 5 μm a 9 μm , de 5 μm a 8 μm , de 5 μm a 7 μm , de 5 μm a 6 μm , de 5,5 μm a 10 μm , de 5,5 μm a 9 μm , de 5,5 μm a 8 μm , de 5,5 μm a 7 μm , de 5,5 μm a 6 μm , de 6 μm a 10 μm , de 6 μm a 9 μm , de 6 μm a 8 μm , de 6 μm a 7 μm , de 6,5 μm a 10 μm , de 6,5 μm a 9 μm , de 6,5 μm a 8 μm , de 6,5 μm a 7 μm , de 7 μm a 10 μm , de 7 μm a 9 μm , de 7 μm a 8 μm , de 7,5 μm a 10 μm , de 7,5 μm a 9 μm , de 7,5 μm a 8 μm , de 8 μm a 10 μm , de 8 μm a 9 μm , de 8,5 μm a 10 μm , de 8,5 μm a 9 μm , de 9 μm a 10 μm o de 9,5 μm a 10 μm . En algunas realizaciones, la cápsula tiene un tamaño medio de poro que oscila desde 0,1 μm hasta 10 μm . En algunas realizaciones, la cápsula tiene un tamaño medio de poro que oscila desde 0,1 μm hasta 5 μm . En algunas realizaciones, la cápsula tiene un tamaño medio de poro que oscila desde 0,1 μm hasta 1 μm .

En algunas realizaciones, las cápsulas se proporcionan como una preparación y al menos el 30 %, el 35 %, el 40 %, el 45 %, el 50 %, el 55 %, el 60 %, el 65 %, el 70 %, el 75 %, el 80 %, el 85 %, el 90 %, el 95 % o el 100 % de las cápsulas de hidrogel en la preparación tienen poros en un intervalo de tamaño descrito en el presente documento.

En algunas realizaciones, las modificaciones químicas de los residuos dentro de las cápsulas de hidrogel se expresan como densidad, es decir, número promedio de modificaciones unidas por área dada. En algunas realizaciones, la densidad es de al menos, es menor de o es de 0,1, 0,2, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 420, 440, 460, 480, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900 ó 1000 modificaciones químicas por μm^2 en la superficie de las cápsulas de hidrogel, en el interior de las cápsulas de hidrogel, o ambos. En algunas realizaciones, la densidad es de al menos 100 derivatizaciones químicas por μm^2 en la superficie de las cápsulas de hidrogel, en el interior de las cápsulas de hidrogel, o ambos. En algunas realizaciones, la densidad es de al menos 1000 derivatizaciones químicas por μm^2 en la superficie de las cápsulas de hidrogel, en el interior de las cápsulas de hidrogel, o ambos.

En algunas realizaciones, la densidad está en el intervalo de 0,1 a 0,2, de 0,1 a 0,5, de 0,1 a 1, de 0,1 a 2, de 0,1 a 3, de 0,1 a 4, de 0,1 a 5, de 0,1 a 6, de 0,1 a 7, de 0,1 a 8, de 0,1 a 9, de 0,1 a 10, de 0,1 a 11, de 0,1 a 12, de 0,1 a 13, de 0,1 a 14, de 0,1 a 15, de 0,1 a 16, de 0,1 a 17, de 0,1 a 18, de 0,1 a 19, de 0,1 a 20, de 0,1 a 25, de 0,1 a 30, de 0,1 a 35, de 0,1 a 40, de 0,1 a 45, de 0,1 a 50, de 0,1 a 55, de 0,1 a 60, de 0,1 a 65, de 0,1 a 70, de 0,1 a 75, de 0,1 a 80, de 0,1 a 85, de 0,1 a 90, de 0,1 a 95, de 0,1 a 100, de 0,1 a 110, de 0,1 a 120, de 0,1 a 130, de 0,1 a 140, de 0,1 a 150, de 0,1 a 160, de 0,1 a 170, de 0,1 a 180, de 0,1 a 190, de 0,1 a 200, de 0,1 a 210, de 0,1 a 220, de 0,1 a 230, de 0,1 a 240, de 0,1 a 250, de 0,1 a 260, de 0,1 a 270, de 0,1 a 280, de 0,1 a 290, de 0,1 a 300, de 0,1 a 320, de 0,1 a 340, de 0,1 a 360, de 0,1 a 380, de 0,1 a 400, de 0,1 a 420, de 0,1 a 440, de 0,1 a 460, de 0,1 a 480, de 0,1 a 500, de 0,1 a 550, de 0,1 a 600, de 0,1 a 650, de 0,1 a 700, de 0,1 a 750, de 0,1 a 800, de 0,1 a 850, de 0,1 a 900 y de 0,1 a 1000 derivatizaciones químicas por μm^2 en la superficie de las cápsulas de hidrogel, en el interior de las cápsulas de hidrogel, o ambos.

En algunas realizaciones, la densidad está en el intervalo de 0,2 a 0,5, de 0,0 a 1, de 0,2 a 2, de 0,2 a 3, de 0,2 a 4, de 0,2 a 5, de 0,2 a 6, de 0,2 a 7, de 0,2 a 8, de 0,2 a 9, de 0,2 a 10, de 0,2 a 11, de 0,2 a 12, de 0,2 a 13, de 0,2 a 14, de 0,2 a 15, de 0,2 a 16, de 0,2 a 17, de 0,2 a 18, de 0,2 a 19, de 0,2 a 20, de 0,2 a 25, de 0,2 a 30, de 0,2 a 35, de 0,2 a 40, de 0,2 a 45, de 0,2 a 50, de 0,2 a 55, de 0,2 a 60, de 0,2 a 65, de 0,2 a 70, de 0,2 a 75, de 0,2 a 80, de 0,2 a 85, de 0,2 a 90, de 0,2 a 95, de 0,2 a 100, de 0,2 a 110, de 0,2 a 120, de 0,2 a 130, de 0,2 a 140, de 0,2 a 150, de 0,2 a 160, de 0,2 a 170, de 0,2 a 180, de 0,2 a 190, de 0,2 a 200, de 0,2 a 210, de 0,2 a 220, de 0,2 a 230, de 0,2 a 240, de 0,2 a 250, de 0,2 a 260, de 0,2 a 270, de 0,2 a 280, de 0,2 a 290, de 0,2 a 300, de 0,2 a 320, de 0,2 a 340, de 0,2 a 360, de 0,2 a 380, de 0,2 a 400, de 0,2 a 420, de 0,2 a 440, de 0,2 a 460, de 0,2 a 480, de 0,2 a 500, de 0,2 a 550, de 0,2 a 600, de 0,2 a 650, de 0,2 a 700, de 0,2 a 750, de 0,2 a 800, de 0,2 a 850, de 0,2 a 900 y de 0,2 a 1000 derivatizaciones químicas por μm^2 en la superficie de las cápsulas de hidrogel, en el interior de las cápsulas de hidrogel, o ambos.

En algunas realizaciones, la densidad está en el intervalo de 0,5 a 1, de 0,5 a 2, de 0,5 a 3, de 0,5 a 4, de 0,5 a 5, de 0,5 a 6, de 0,5 a 7, de 0,5 a 8, de 0,5 a 9, de 0,5 a 10, de 0,5 a 11, de 0,5 a 12, de 0,5 a 13, de 0,5 a 14, de 0,5 a 15, de 0,5 a 16, de 0,5 a 17, de 0,5 a 18, de 0,5 a 19, de 0,5 a 20, de 0,5 a 25, de 0,5 a 30, de 0,5 a 35, de 0,5 a 40, de

ES 2 978 718 T3

- 0,5 a 45, de 0,5 a 50, de 0,5 a 55, de 0,5 a 60, de 0,5 a 65, de 0,5 a 70, de 0,5 a 75, de 0,5 a 80, de 0,5 a 85, de 0,5 a 90, de 0,5 a 95, de 0,5 a 100, de 0,5 a 110, de 0,5 a 120, de 0,5 a 130, de 0,5 a 140, de 0,5 a 150, de 0,5 a 160, de 0,5 a 170, de 0,5 a 180, de 0,5 a 190, de 0,5 a 200, de 0,5 a 210, de 0,5 a 220, de 0,5 a 230, de 0,5 a 240, de 0,5 a 250, de 0,5 a 260, de 0,5 a 270, de 0,5 a 280, de 0,5 a 290, de 0,5 a 300, de 0,5 a 320, de 0,5 a 340, de 0,5 a 360, de 0,5 a 380, de 0,5 a 400, de 0,5 a 420, de 0,5 a 440, de 0,5 a 460, de 0,5 a 480, de 0,5 a 500, de 0,5 a 550, de 0,5 a 600, de 0,5 a 650, de 0,5 a 700, de 0,5 a 750, de 0,5 a 800, de 0,5 a 850, de 0,5 a 900 y de 0,5 a 1000 derivatizaciones químicas por μm^2 en la superficie de las cápsulas de hidrogel, en el interior de las cápsulas de hidrogel, o ambos.

En algunas realizaciones, la densidad está en el intervalo de 1 a 2, de 1 a 3, de 1 a 4, de 1 a 5, de 1 a 6, de 1 a 7, de 1 a 8, de 1 a 9, de 1 a 10, de 1 a 11, de 1 a 12, de 1 a 13, de 1 a 14, de 1 a 15, de 1 a 16, de 1 a 17, de 1 a 18, de 1 a 19, de 1 a 20, de 1 a 25, de 1 a 30, de 1 a 35, de 1 a 40, de 1 a 45, de 1 a 50, de 1 a 55, de 1 a 60, de 1 a 65, de 1 a 70, de 1 a 75, de 1 a 80, de 1 a 85, de 1 a 90, de 1 a 95, de 1 a 100, de 1 a 110, de 1 a 120, de 1 a 130, de 1 a 140, de 1 a 150, de 1 a 160, de 1 a 170, de 1 a 180, de 1 a 190, de 1 a 200, de 1 a 210, de 1 a 220, de 1 a 230, de 1 a 240, de 1 a 250, de 1 a 260, de 1 a 270, de 1 a 280, de 1 a 290, de 1 a 300, de 1 a 320, de 1 a 340, de 1 a 360, de 1 a 380, de 1 a 400, de 1 a 420, de 1 a 440, de 1 a 460, de 1 a 480, de 1 a 500, de 1 a 550, de 1 a 600, de 1 a 650, de 1 a 700, de 1 a 750, de 1 a 800, de 1 a 850, de 1 a 900 y de 1 a 1000 derivatizaciones químicas por μm^2 en la superficie de las cápsulas de hidrogel, en el interior de las cápsulas de hidrogel, o ambos.

En algunas realizaciones, la densidad está en el intervalo de 2 a 3, de 2 a 4, de 2 a 5, de 2 a 6, de 2 a 7, de 2 a 8, de 2 a 9, de 2 a 10, de 2 a 11, de 2 a 12, de 2 a 13, de 2 a 14, de 2 a 15, de 2 a 16, de 2 a 17, de 2 a 18, de 2 a 19, de 2 a 20, de 2 a 25, de 2 a 30, de 2 a 35, de 2 a 40, de 2 a 45, de 2 a 50, de 2 a 55, de 2 a 60, de 2 a 65, de 2 a 70, de 2 a 75, de 2 a 80, de 2 a 85, de 2 a 90, de 2 a 95, de 2 a 100, de 2 a 110, de 2 a 120, de 2 a 130, de 2 a 140, de 2 a 150, de 2 a 160, de 2 a 170, de 2 a 180, de 2 a 190, de 2 a 200, de 2 a 210, de 2 a 220, de 2 a 230, de 2 a 240, de 2 a 250, de 2 a 260, de 2 a 270, de 2 a 280, de 2 a 290, de 2 a 300, de 2 a 320, de 2 a 340, de 2 a 360, de 2 a 380, de 2 a 400, de 2 a 420, de 2 a 440, de 2 a 460, de 2 a 480, de 2 a 500, de 2 a 550, de 2 a 600, de 2 a 650, de 2 a 700, de 2 a 750, de 2 a 800, de 2 a 850, de 2 a 900 y de 2 a 1000 derivatizaciones químicas por μm^2 en la superficie de las cápsulas de hidrogel, en el interior de las cápsulas de hidrogel, o ambos.

En algunas realizaciones, la densidad está en el intervalo de 3 a 4, de 3 a 5, de 3 a 6, de 3 a 7, de 3 a 8, de 3 a 9, de 3 a 10, de 3 a 11, de 3 a 12, de 3 a 13, de 3 a 14, de 3 a 15, de 3 a 16, de 3 a 17, de 3 a 18, de 3 a 19, de 3 a 20, de 3 a 25, de 3 a 30, de 3 a 35, de 3 a 40, de 3 a 45, de 3 a 50, de 3 a 55, de 3 a 60, de 3 a 65, de 3 a 70, de 3 a 75, de 3 a 80, de 3 a 85, de 3 a 90, de 3 a 95, de 3 a 100, de 3 a 110, de 3 a 120, de 3 a 130, de 3 a 140, de 3 a 150, de 3 a 160, de 3 a 170, de 3 a 180, de 3 a 190, de 3 a 200, de 3 a 210, de 3 a 220, de 3 a 230, de 3 a 240, de 3 a 250, de 3 a 260, de 3 a 270, de 3 a 280, de 3 a 290, de 3 a 300, de 3 a 320, de 3 a 340, de 3 a 360, de 3 a 380, de 3 a 400, de 3 a 420, de 3 a 440, de 3 a 460, de 3 a 480, de 3 a 500, de 3 a 550, de 3 a 600, de 3 a 650, de 3 a 700, de 3 a 750, de 3 a 800, de 3 a 850, de 3 a 900 y de 3 a 1000 derivatizaciones químicas por μm^2 en la superficie de las cápsulas de hidrogel, en el interior de las cápsulas de hidrogel, o ambos.

En algunas realizaciones, la densidad está en el intervalo de 4 a 5, de 4 a 6, de 4 a 7, de 4 a 8, de 4 a 9, de 4 a 10, de 4 a 11, de 4 a 12, de 4 a 13, de 4 a 14, de 4 a 15, de 4 a 16, de 4 a 17, de 4 a 18, de 4 a 19, de 4 a 20, de 4 a 25, de 4 a 30, de 4 a 35, de 4 a 40, de 4 a 45, de 4 a 50, de 4 a 55, de 4 a 60, de 4 a 65, de 4 a 70, de 4 a 75, de 4 a 80, de 4 a 85, de 4 a 90, de 4 a 95, de 4 a 100, de 4 a 110, de 4 a 120, de 4 a 130, de 4 a 140, de 4 a 150, de 4 a 160, de 4 a 170, de 4 a 180, de 4 a 190, de 4 a 200, de 4 a 210, de 4 a 220, de 4 a 230, de 4 a 240, de 4 a 250, de 4 a 260, de 4 a 270, de 4 a 280, de 4 a 290, de 4 a 300, de 4 a 320, de 4 a 340, de 4 a 360, de 4 a 380, de 4 a 400, de 4 a 420, de 4 a 440, de 4 a 460, de 4 a 480, de 4 a 500, de 4 a 550, de 4 a 600, de 4 a 650, de 4 a 700, de 4 a 750, de 4 a 800, de 4 a 850, de 4 a 900 y de 4 a 1000 derivatizaciones químicas por μm^2 en la superficie de las cápsulas de hidrogel, en el interior de las cápsulas de hidrogel, o ambos.

En algunas realizaciones, la densidad está en el intervalo de 5 a 6, de 5 a 7, de 5 a 8, de 5 a 9, de 5 a 10, de 5 a 11, de 5 a 12, de 5 a 13, de 5 a 14, de 5 a 15, de 5 a 16, de 5 a 17, de 5 a 18, de 5 a 19, de 5 a 20, de 5 a 25, de 5 a 30, de 5 a 35, de 5 a 40, de 5 a 45, de 5 a 50, de 5 a 55, de 5 a 60, de 5 a 65, de 5 a 70, de 5 a 75, de 5 a 80, de 5 a 85, de 5 a 90, de 5 a 95, de 5 a 100, de 5 a 110, de 5 a 120, de 5 a 130, de 5 a 140, de 5 a 150, de 5 a 160, de 5 a 170, de 5 a 180, de 5 a 190, de 5 a 200, de 5 a 210, de 5 a 220, de 5 a 230, de 5 a 240, de 5 a 250, de 5 a 260, de 5 a 270, de 5 a 280, de 5 a 290, de 5 a 300, de 5 a 320, de 5 a 340, de 5 a 360, de 5 a 380, de 5 a 400, de 5 a 420, de 5 a 440, de 5 a 460, de 5 a 480, de 5 a 500, de 5 a 550, de 5 a 600, de 5 a 650, de 5 a 700, de 5 a 750, de 5 a 800, de 5 a 850, de 5 a 900 y de 5 a 1000 derivatizaciones químicas por μm^2 en la superficie de las cápsulas de hidrogel, en el interior de las cápsulas de hidrogel, o ambos.

En algunas realizaciones, la densidad está en el intervalo de 6 a 7, de 6 a 8, de 6 a 9, de 6 a 10, de 6 a 11, de 6 a 12, de 6 a 13, de 6 a 14, de 6 a

ES 2 978 718 T3

6 a 460, de 6 a 480, de 6 a 500, de 6 a 550, de 6 a 600, de 6 a 650, de 6 a 700, de 6 a 750, de 6 a 800, de 6 a 850, de 6 a 900 y de 6 a 1000 derivatizaciones químicas por μm^2 en la superficie de las cápsulas de hidrogel, en el interior de las cápsulas de hidrogel, o ambos.

- [illegible]

derivatizaciones químicas por μm^2 en la superficie de las cápsulas de hidrogel, en el interior de las cápsulas de hidrogel, o ambos.

- 5 En algunas realizaciones, la densidad está en el intervalo de 400 a 420, de 400 a 440, de 400 a 460, de 400 a 480, de 400 a 500, de 400 a 550, de 400 a 600, de 400 a 650, de 400 a 700, de 400 a 750, de 400 a 800, de 400 a 850, de 400 a 900 y de 400 a 1000 derivatizaciones químicas por μm^2 en la superficie de las cápsulas de hidrogel, en el interior de las cápsulas de hidrogel, o ambos.
- 10 En algunas realizaciones, la densidad está en el intervalo de 500 a 550, de 500 a 600, de 500 a 650, de 500 a 700, de 500 a 750, de 500 a 800, de 500 a 850, de 500 a 900 y de 500 a 1000 derivatizaciones químicas por μm^2 en la superficie de las cápsulas de hidrogel, en el interior de las cápsulas de hidrogel, o ambos.
- 15 En algunas realizaciones, la densidad está en el intervalo de 600 a 650, de 600 a 700, de 600 a 750, de 600 a 800, de 600 a 850, de 600 a 900 y de 600 a 1000 derivatizaciones químicas por μm^2 en la superficie de las cápsulas de hidrogel, en el interior de las cápsulas de hidrogel, o ambos.
- 20 En algunas realizaciones, la densidad está en el intervalo de 700 a 750, de 700 a 800, de 700 a 850, de 700 a 900 y de 700 a 1000 derivatizaciones químicas por μm^2 en la superficie de las cápsulas de hidrogel, en el interior de las cápsulas de hidrogel, o ambos.
- 25 En algunas realizaciones, la densidad está en el intervalo de 800 a 850, de 800 a 900 y de 800 a 1000 derivatizaciones químicas por μm^2 en la superficie de las cápsulas de hidrogel, en el interior de las cápsulas de hidrogel, o ambos.
- 30 En algunas realizaciones, la densidad está en el intervalo de 900 a 1000 derivatizaciones químicas por μm^2 en la superficie de las cápsulas de hidrogel, en el interior de las cápsulas de hidrogel, o ambos.
- 35 En algunas realizaciones, las cápsulas se proporcionan como una preparación y al menos el 30 %, el 35 %, el 40 %, el 45 %, el 50 %, el 55 %, el 60 %, el 65 %, el 70 %, el 75 %, el 80 %, el 85 %, el 90 %, el 95 % o el 100 % de las cápsulas en la preparación tienen una combinación de diámetro y tamaño de poro descritos en el presente documento.
- 40 En algunas realizaciones, la densidad de derivatizaciones químicas de la superficie de las cápsulas o los productos se expresa como porcentaje de modificaciones superficiales o concentración de modificaciones superficiales. En algunas realizaciones, la concentración de modificaciones superficiales es de al menos, es menor de o es del 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 y 100 %.
- 45 En algunas realizaciones, la concentración de modificaciones superficiales está en el intervalo del 0,1 al 0,2, del 0,1 al 0,5, del 0,1 al 1, del 0,1 al 2, del 0,1 al 3, del 0,1 al 4, del 0,1 al 5, del 0,1 al 6, del 0,1 al 7, del 0,1 al 8, del 0,1 al 9, del 0,1 al 10, del 0,1 al 11, del 0,1 al 12, del 0,1 al 13, del 0,1 al 14, del 0,1 al 15, del 0,1 al 16, del 0,1 al 17, del 0,1 al 18, del 0,1 al 19, del 0,1 al 20, del 0,1 al 25, del 0,1 al 30, del 0,1 al 35, del 0,1 al 40, del 0,1 al 45, del 0,1 al 50, del 0,1 al 55, del 0,1 al 60, del 0,1 al 65, del 0,1 al 70, del 0,1 al 75, del 0,1 al 80, del 0,1 al 85, del 0,1 al 90, del 0,1 al 95, del 0,1 al 100 % de modificaciones superficiales.
- 50 En algunas realizaciones, la concentración de modificaciones superficiales está en el intervalo del 0,2 al 0,5, del 0,2 al 1, del 0,2 al 2, del 0,2 al 3, del 0,2 al 4, del 0,2 al 5, del 0,2 al 6, del 0,2 al 7, del 0,2 al 8, del 0,2 al 9, del 0,2 al 10, del 0,2 al 11, del 0,2 al 12, del 0,2 al 13, del 0,2 al 14, del 0,2 al 15, del 0,2 al 16, del 0,2 al 17, del 0,2 al 18, del 0,2 al 19, del 0,2 al 20, del 0,2 al 25, del 0,2 al 30, del 0,2 al 35, del 0,2 al 40, del 0,2 al 45, del 0,2 al 50, del 0,2 al 55, del 0,2 al 60, del 0,2 al 65, del 0,2 al 70, del 0,2 al 75, del 0,2 al 80, del 0,2 al 85, del 0,2 al 90, del 0,2 al 95, del 0,2 al 100 % de modificaciones superficiales.
- 55 En algunas realizaciones, la concentración de modificaciones superficiales está en el intervalo del 0,5 al 1, del 0,5 al 2, del 0,5 al 3, del 0,5 al 4, del 0,5 al 5, del 0,5 al 6, del 0,5 al 7, del 0,5 al 8, del 0,5 al 9, del 0,5 al 10, del 0,5 al 11, del 0,5 al 12, del 0,5 al 13, del 0,5 al 14, del 0,5 al 15, del 0,5 al 16, del 0,5 al 17, del 0,5 al 18, del 0,5 al 19, del 0,5 al 20, del 0,5 al 25, del 0,5 al 30, del 0,5 al 35, del 0,5 al 40, del 0,5 al 45, del 0,5 al 50, del 0,5 al 55, del 0,5 al 60, del 0,5 al 65, del 0,5 al 70, del 0,5 al 75, del 0,5 al 80, del 0,5 al 85, del 0,5 al 90, del 0,5 al 95, del 0,5 al 100 % de modificaciones superficiales.
- 60 En algunas realizaciones, la concentración de modificaciones superficiales está en el intervalo del 1 al 2, del 1 al 3, del 1 al 4, del 1 al 5, del 1 al 6, del 1 al 7, del 1 al 8, del 1 al 9, del 1 al 10, del 1 al 11, del 1 al 12, del 1 al 13, del 1 al 14, del 1 al 15, del 1 al 16, del 1 al 17, del 1 al 18, del 1 al 19, del 1 al 20, del 1 al 25, del 1 al 30, del 1 al 35, del 1 al 40, del 1 al 45, del 1 al 50, del 1 al 55, del 1 al 60, del 1 al 65, del 1 al 70, del 1 al 75, del 1 al 80, del 1 al 85, del 1 al 90, del 1 al 95, del 1 al 100 % de modificaciones superficiales.
- 65

ES 2 978 718 T3

5

10

15

20

25

30

35

40

45

55

60

65

En algunas realizaciones, la concentración de modificaciones superficiales está en el intervalo del 60 al 65, del 60 al 70, del 60 al 75, del 60 al 80, del 60 al 85, del 60 al 90, del 60 al 95, del 60 al 100 % de modificaciones superficiales.

5 En algunas realizaciones, la concentración de modificaciones superficiales está en el intervalo del 70 al 75, del 70 al 80, del 70 al 85, del 70 al 90, del 70 al 95, del 70 al 100 % de modificaciones superficiales.

En algunas realizaciones, la concentración de modificaciones superficiales está en el intervalo del 80 al 85, del 80 al 90, del 80 al 95, del 80 al 100 % de modificaciones superficiales.

10 En algunas realizaciones, la concentración de modificaciones superficiales está en el intervalo del 90 al 95, del 90 al 100 % de modificaciones superficiales.

15 En algunas realizaciones, la cápsula o el producto se proporciona como una preparación y al menos el 30 %, el 35 %, el 40 %, el 45 %, el 50 %, el 55 %, el 60 %, el 65 %, el 70 %, el 75 %, el 80 %, el 85 %, el 90 %, el 95 % o el 100 % de las cápsulas o los productos en la preparación tienen una concentración de compuestos unidos descritos en el presente documento.

En algunas realizaciones, las cápsulas de hidrogel tienen un diámetro medio que es mayor de 1 mm y menor de 8 mm, mayor de 1,5 mm y menor de 8 mm, mayor de 2 mm y menor de 8 mm, mayor de 2,5 mm y menor de 8 mm, mayor de 3 mm y menor de 8 mm, mayor de 3,5 mm y menor de 8 mm, mayor de 4 mm y menor de 8 mm, mayor de 4,5 mm y menor de 8 mm, mayor de 5 mm y menor de 8 mm, mayor de 5,5 mm y menor de 8 mm, mayor de 6 mm y menor de 8 mm, mayor de 6,5 mm y menor de 8 mm, mayor de 7 mm y menor de 8 mm o mayor de 7,5 mm y menor de 8 mm, e, independientemente, poros en un intervalo de tamaño de 0,1 µm a 10 µm, de 0,1 µm a 9 µm, de 0,1 µm a 8 µm, de 0,1 µm a 7 µm, de 0,1 µm a 6 µm, de 0,1 µm a 5 µm, de 0,1 µm a 4 µm, de 0,1 µm a 3 µm, de 0,1 µm a 2 µm, de 0,15 µm a 10 µm, de 0,15 µm a 9 µm, de 0,15 µm a 8 µm, de 0,15 µm a 7 µm, de 0,15 µm a 6 µm, de 0,15 µm a 5 µm, de 0,15 µm a 4 µm, de 0,15 µm a 3 µm, de 0,15 µm a 2 µm, de 0,2 µm a 10 µm, de 0,2 µm a 9 µm, de 0,2 µm a 8 µm, de 0,2 µm a 7 µm, de 0,2 µm a 6 µm, de 0,2 µm a 5 µm, de 0,2 µm a 4 µm, de 0,2 µm a 3 µm, de 0,25 µm a 10 µm, de 0,25 µm a 9 µm, de 0,25 µm a 8 µm, de 0,25 µm a 7 µm, de 0,25 µm a 6 µm, de 0,25 µm a 5 µm, de 0,25 µm a 4 µm, de 0,25 µm a 3 µm, de 0,3 µm a 10 µm, de 0,3 µm a 9 µm, de 0,3 µm a 8 µm, de 0,3 µm a 7 µm, de 0,3 µm a 6 µm, de 0,3 µm a 5 µm, de 0,3 µm a 4 µm, de 0,35 µm a 10 µm, de 0,35 µm a 9 µm, de 0,35 µm a 8 µm, de 0,35 µm a 7 µm, de 0,35 µm a 6 µm, de 0,35 µm a 5 µm, de 0,35 µm a 4 µm, de 0,4 µm a 10 µm, de 0,4 µm a 9 µm, de 0,4 µm a 8 µm, de 0,4 µm a 7 µm, de 0,4 µm a 6 µm, de 0,4 µm a 5 µm, de 0,45 µm a 10 µm, de 0,45 µm a 9 µm, de 0,45 µm a 8 µm, de 0,45 µm a 7 µm, de 0,45 µm a 6 µm, de 0,45 µm a 5 µm, de 0,5 µm a 10 µm, de 0,5 µm a 9 µm, de 0,5 µm a 8 µm, de 0,5 µm a 7 µm, de 0,5 µm a 6 µm, de 0,55 µm a 10 µm, de 0,55 µm a 9 µm, de 0,55 µm a 8 µm, de 0,55 µm a 7 µm, de 0,55 µm a 6 µm, de 0,6 µm a 10 µm, de 0,6 µm a 9 µm, de 0,6 µm a 8 µm, de 0,6 µm a 7 µm, de 0,65 µm a 10 µm, de 0,65 µm a 9 µm, de 0,65 µm a 8 µm, de 0,65 µm a 7 µm, de 0,7 µm a 10 µm, de 0,7 µm a 9 µm, de 0,7 µm a 8 µm, de 0,75 µm a 10 µm, de 0,75 µm a 9 µm, de 0,75 µm a 8 µm, de 0,8 µm a 10 µm, de 0,8 µm a 9 µm, de 0,85 µm a 10 µm, de 0,85 µm a 9 µm, de 0,9 µm a 10 µm, de 0,95 µm a 10 µm, de 1 µm a 10 µm, de 1 µm a 10 µm, de 1 µm a 9 µm, de 1 µm a 8 µm, de 1 µm a 7 µm, de 1 µm a 6 µm, de 1 µm a 5 µm, de 1 µm a 4 µm, de 1 µm a 3 µm, de 1 µm a 2 µm, de 1,5 µm a 10 µm, de 1,5 µm a 9 µm, de 1,5 µm a 8 µm, de 1,5 µm a 7 µm, de 1,5 µm a 6 µm, de 1,5 µm a 5 µm, de 1,5 µm a 4 µm, de 1,5 µm a 3 µm, de 1,5 µm a 2 µm, de 2 µm a 10 µm, de 2 µm a 9 µm, de 2 µm a 8 µm, de 2 µm a 7 µm, de 2 µm a 6 µm, de 2 µm a 5 µm, de 2 µm a 4 µm, de 2 µm a 3 µm, de 2,5 µm a 10 µm, de 2,5 µm a 9 µm, de 2,5 µm a 8 µm, de 2,5 µm a 7 µm, de 2,5 µm a 6 µm, de 2,5 µm a 5 µm, de 2,5 µm a 4 µm, de 2,5 µm a 3 µm, de 3 µm a 10 µm, de 3 µm a 9 µm, de 3 µm a 8 µm, de 3 µm a 7 µm, de 3 µm a 6 µm, de 3 µm a 5 µm, de 3 µm a 4 µm, de 3,5 µm a 10 µm, de 3,5 µm a 9 µm, de 3,5 µm a 8 µm, de 3,5 µm a 7 µm, de 3,5 µm a 6 µm, de 3,5 µm a 5 µm, de 3,5 µm a 4 µm, de 4 µm a 10 µm, de 4 µm a 9 µm, de 4 µm a 8 µm, de 4 µm a 7 µm, de 4 µm a 6 µm, de 4 µm a 5 µm, de 4,5 µm a 10 µm, de 4,5 µm a 9 µm, de 4,5 µm a 8 µm, de 4,5 µm a 7 µm, de 4,5 µm a 6 µm, de 4,5 µm a 5 µm, de 5 µm a 10 µm, de 5 µm a 9 µm, de 5 µm a 8 µm, de 5 µm a 7 µm, de 5 µm a 6 µm, de 6 µm a 10 µm, de 6 µm a 9 µm, de 6 µm a 8 µm, de 6 µm a 7 µm, de 6,5 µm a 10 µm, de 6,5 µm a 9 µm, de 6,5 µm a 8 µm, de 6,5 µm a 7 µm, de 7 µm a 10 µm, de 7 µm a 9 µm, de 7 µm a 8 µm, de 7,5 µm a 10 µm, de 7,5 µm a 9 µm, de 7,5 µm a 8 µm, de 8 µm a 10 µm, de 8 µm a 9 µm, de 8,5 µm a 10 µm, de 8,5 µm a 9 µm, de 9 µm a 10 µm o de 9,5 µm a 10 µm.

En algunas realizaciones, la cápsula de hidrogel se proporciona como una preparación y al menos el 30 %, el 35 %, el 40 %, el 45 %, el 50 %, el 55 %, el 60 %, el 65 %, el 70 %, el 75 %, el 80 %, el 85 %, el 90 %, el 95 % o el 100 % de las cápsulas de hidrogel en la preparación tienen una combinación de diámetro y tamaño de poro descritos en el presente documento.

En algunas realizaciones, las cápsulas de hidrogel tienen un diámetro medio que es mayor de 1 mm y menor de 8 mm, mayor de 1,5 mm y menor de 8 mm, mayor de 2 mm y menor de 8 mm, mayor de 2,5 mm y menor de 8 mm, mayor de 3 mm y menor de 8 mm, mayor de 3,5 mm y menor de 8 mm, mayor de 4 mm y menor de 8 mm, mayor de 4,5 mm y menor de 8 mm, mayor de 5 mm y menor de 8 mm, mayor de 5,5 mm y menor de 8 mm, mayor de 6 mm y

menor de 8 mm, mayor de 6,5 mm y menor de 8 mm, mayor de 7 mm y menor de 8 mm o mayor de 7,5 mm y menor de 8 mm, e, independientemente, la densidad es de al menos 0,1, 0,2, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 420, 440, 460, 480, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900 ó 1000 modificaciones químicas por μm^2 en la superficie de las cápsulas de hidrogel, en el interior de las cápsulas de hidrogel, o ambos.

En algunas realizaciones, las cápsulas de hidrogel tienen un tamaño o diámetro medio en un intervalo de 1 mm a 8 mm, de 1 mm a 6 mm, de 1 mm a 5 mm, de 1 mm a 4 mm, de 1 mm a 3 mm, de 1 mm a 2 mm, de 1 mm a 1,5 mm, de 1,5 mm a 8 mm, de 1,5 mm a 6 mm, de 1,5 mm a 5 mm, de 1,5 mm a 4 mm, de 1,5 mm a 3 mm, de 1,5 mm a 2 mm, de 2 mm a 8 mm, de 2 mm a 7 mm, de 2 mm a 6 mm, de 2 mm a 5 mm, de 2 mm a 4 mm, de 2 mm a 3 mm, de 2,5 mm a 8 mm, de 2,5 mm a 7 mm, de 2,5 mm a 6 mm, de 2,5 mm a 5 mm, de 2,5 mm a 4 mm, de 2,5 mm a 3 mm, de 3 mm a 8 mm, de 3 mm a 7 mm, de 3 mm a 6 mm, de 3 mm a 5 mm, de 3 mm a 4 mm, de 3,5 mm a 8 mm, de 3,5 mm a 7 mm, de 3,5 mm a 6 mm, de 3,5 mm a 5 mm, de 3,5 mm a 4 mm, de 4 mm a 8 mm, de 4 mm a 7 mm, de 4 mm a 6 mm, de 4 mm a 5 mm, de 4,5 mm a 8 mm, de 4,5 mm a 7 mm, de 4,5 mm a 6 mm, de 4,5 mm a 5 mm, de 5 mm a 8 mm, de 5 mm a 7 mm, de 5 mm a 6 mm, de 5,5 mm a 8 mm, de 5,5 mm a 7 mm, de 5,5 mm a 6 mm, de 6 mm a 8 mm, de 6 mm a 7 mm, de 6,5 mm a 8 mm, de 6,5 mm a 7 mm, de 7 mm a 8 mm o de 7,5 mm a 8 mm, y una densidad en el intervalo de 0,1 a 0,2, de 0,1 a 0,5, de 0,1 a 1, de 0,1 a 2, de 0,1 a 3, de 0,1 a 4, de 0,1 a 5, de 0,1 a 6, de 0,1 a 7, de 0,1 a 8, de 0,1 a 9, de 0,1 a 10, de 0,1 a 11, de 0,1 a 12, de 0,1 a 13, de 0,1 a 14, de 0,1 a 15, de 0,1 a 16, de 0,1 a 17, de 0,1 a 18, de 0,1 a 19, de 0,1 a 20, de 0,1 a 25, de 0,1 a 30, de 0,1 a 35, de 0,1 a 40, de 0,1 a 45, de 0,1 a 50, de 0,1 a 55, de 0,1 a 60, de 0,1 a 65, de 0,1 a 70, de 0,1 a 75, de 0,1 a 80, de 0,1 a 85, de 0,1 a 90, de 0,1 a 95, de 0,1 a 100, de 0,1 a 110, de 0,1 a 120, de 0,1 a 130, de 0,1 a 140, de 0,1 a 150, de 0,1 a 160, de 0,1 a 170, de 0,1 a 180, de 0,1 a 190, de 0,1 a 200, de 0,1 a 210, de 0,1 a 220, de 0,1 a 230, de 0,1 a 240, de 0,1 a 250, de 0,1 a 260, de 0,1 a 270, de 0,1 a 280, de 0,1 a 290, de 0,1 a 300, de 0,1 a 320, de 0,1 a 340, de 0,1 a 360, de 0,1 a 380, de 0,1 a 400, de 0,1 a 420, de 0,1 a 440, de 0,1 a 460, de 0,1 a 480, de 0,1 a 500, de 0,1 a 550, de 0,1 a 600, de 0,1 a 650, de 0,1 a 700, de 0,1 a 750, de 0,1 a 800, de 0,1 a 850, de 0,1 a 900, de 0,1 a 1000, de 0,2 a 0,5, de 0,2 a 1, de 0,2 a 2, de 0,2 a 3, de 0,2 a 4, de 0,2 a 5, de 0,2 a 6, de 0,2 a 7, de 0,2 a 8, de 0,2 a 9, de 0,2 a 10, de 0,2 a 11, de 0,2 a 12, de 0,2 a 13, de 0,2 a 14, de 0,2 a 15, de 0,2 a 16, de 0,2 a 17, de 0,2 a 18, de 0,2 a 19, de 0,2 a 20, de 0,2 a 25, de 0,2 a 30, de 0,2 a 35, de 0,2 a 40, de 0,2 a 45, de 0,2 a 50, de 0,2 a 55, de 0,2 a 60, de 0,2 a 65, de 0,2 a 70, de 0,2 a 75, de 0,2 a 80, de 0,2 a 85, de 0,2 a 90, de 0,2 a 95, de 0,2 a 100, de 0,2 a 110, de 0,2 a 120, de 0,2 a 130, de 0,2 a 140, de 0,2 a 150, de 0,2 a 160, de 0,2 a 170, de 0,2 a 180, de 0,2 a 190, de 0,2 a 200, de 0,2 a 210, de 0,2 a 220, de 0,2 a 230, de 0,2 a 240, de 0,2 a 250, de 0,2 a 260, de 0,2 a 270, de 0,2 a 280, de 0,2 a 290, de 0,2 a 300, de 0,2 a 320, de 0,2 a 340, de 0,2 a 360, de 0,2 a 380, de 0,2 a 400, de 0,2 a 420, de 0,2 a 440, de 0,2 a 460, de 0,2 a 480, de 0,2 a 500, de 0,2 a 550, de 0,2 a 600, de 0,2 a 650, de 0,2 a 700, de 0,2 a 750, de 0,2 a 800, de 0,2 a 850, de 0,2 a 900, de 0,2 a 1000, de 0,5 a 1, de 0,5 a 2, de 0,5 a 3, de 0,5 a 4, de 0,5 a 5, de 0,5 a 6, de 0,5 a 7, de 0,5 a 8, de 0,5 a 9, de 0,5 a 10, de 0,5 a 11, de 0,5 a 12, de 0,5 a 13, de 0,5 a 14, de 0,5 a 15, de 0,5 a 16, de 0,5 a 17, de 0,5 a 18, de 0,5 a 19, de 0,5 a 20, de 0,5 a 25, de 0,5 a 30, de 0,5 a 35, de 0,5 a 40, de 0,5 a 45, de 0,5 a 50, de 0,5 a 55, de 0,5 a 60, de 0,5 a 65, de 0,5 a 70, de 0,5 a 75, de 0,5 a 80, de 0,5 a 85, de 0,5 a 90, de 0,5 a 95, de 0,5 a 100, de 0,5 a 110, de 0,5 a 120, de 0,5 a 130, de 0,5 a 140, de 0,5 a 150, de 0,5 a 160, de 0,5 a 170, de 0,5 a 180, de 0,5 a 190, de 0,5 a 200, de 0,5 a 210, de 0,5 a 220, de 0,5 a 230, de 0,5 a 240, de 0,5 a 250, de 0,5 a 260, de 0,5 a 270, de 0,5 a 280, de 0,5 a 290, de 0,5 a 300, de 0,5 a 320, de 0,5 a 340, de 0,5 a 360, de 0,5 a 380, de 0,5 a 400, de 0,5 a 420, de 0,5 a 440, de 0,5 a 460, de 0,5 a 480, de 0,5 a 500, de 0,5 a 550, de 0,5 a 600, de 0,5 a 650, de 0,5 a 700, de 0,5 a 750, de 0,5 a 800, de 0,5 a 850, de 0,5 a 900, de 0,5 a 1000, de 1 a 2, de 1 a 3, de 1 a 4, de 1 a 5, de 1 a 6, de 1 a 7, de 1 a 8, de 1 a 9, de 1 a 10, de 1 a 11, de 1 a 12, de 1 a 13, de 1 a 14, de 1 a 15, de 1 a 16, de 1 a 17, de 1 a 18, de 1 a 19, de 1 a 20, de 1 a 25, de 1 a 30, de 1 a 35, de 1 a 40, de 1 a 45, de 1 a 50, de 1 a 55, de 1 a 60, de 1 a 65, de 1 a 70, de 1 a 75, de 1 a 80, de 1 a 85, de 1 a 90, de 1 a 95, de 1 a 100, de 1 a 110, de 1 a 120, de 1 a 130, de 1 a 140, de 1 a 150, de 1 a 160, de 1 a 170, de 1 a 180, de 1 a 190, de 1 a 200, de 1 a 210, de 1 a 220, de 1 a 230, de 1 a 240, de 1 a 250, de 1 a 260, de 1 a 270, de 1 a 280, de 1 a 290, de 1 a 300, de 1 a 320, de 1 a 340, de 1 a 360, de 1 a 380, de 1 a 400, de 1 a 420, de 1 a 440, de 1 a 460, de 1 a 480, de 1 a 500, de 1 a 550, de 1 a 600, de 1 a 650, de 1 a 700, de 1 a 750, de 1 a 800, de 1 a 850, de 1 a 900, de 1 a 1000, de 2 a 3, de 2 a 4, de 2 a 5, de 2 a 6, de 2 a 7, de 2 a 8, de 2 a 9, de 2 a 10, de 2 a 11, de 2 a 12, de 2 a 13, de 2 a 14, de 2 a 15, de 2 a 16, de 2 a 17, de 2 a 18, de 2 a 19, de 2 a 20, de 2 a 25, de 2 a 30, de 2 a 35, de 2 a 40, de 2 a 45, de 2 a 50, de 2 a 55, de 2 a 60, de 2 a 65, de 2 a 70, de 2 a 75, de 2 a 80, de 2 a 85, de 2 a 90, de 2 a 95, de 2 a 100, de 2 a 110, de 2 a 120, de 2 a 130, de 2 a 140, de 2 a 150, de 2 a 160, de 2 a 170, de 2 a 180, de 2 a 190, de 2 a 200, de 2 a 210, de 2 a 220, de 2 a 230, de 2 a 240, de 2 a 250, de 2 a 260, de 2 a 270, de 2 a 280, de 2 a 290, de 2 a 300, de 2 a 320, de 2 a 340, de 2 a 360, de 2 a 380, de 2 a 400, de 2 a 420, de 2 a 440, de 2 a 460, de 2 a 480, de 2 a 500, de 2 a 550, de 2 a 600, de 2 a 650, de 2 a 700, de 2 a 750, de 2 a 800, de 2 a 850, de 2 a 900, de 2 a 1000, de 3 a 4, de 3 a 5, de 3 a 6, de 3 a 7, de 3 a 8, de 3 a 9, de 3 a 10, de 3 a 11, de 3 a 12, de 3 a 13, de 3 a 14, de 3 a 15, de 3 a 16, de 3 a 17, de 3 a 18, de 3 a 19, de 3 a 20, de 3 a 25, de 3 a 30, de 3 a 35, de 3 a 40, de 3 a 45, de 3 a 50, de 3 a 55, de 3 a 60, de 3 a 65, de 3 a 70, de 3 a 75, de 3 a 80, de 3 a 85, de 3 a 90, de 3 a 95, de 3 a 100, de 3 a 110, de 3 a 120, de 3 a 130, de 3 a 140, de 3 a 150, de 3 a 160, de 3 a 170, de 3 a 180, de 3 a 190, de 3 a 200, de 3 a 210, de 3 a 220, de 3 a 230, de 3 a 240, de 3 a 250, de 3 a 260, de 3 a 270, de 3 a 280, de 3 a 290, de 3 a 300, de 3 a 320, de 3 a 340, de 3 a 360, de 3 a 380, de 3 a 400, de 3 a 420, de 3 a 440, de 3 a 460, de 3 a 480, de 3 a 500, de 3 a 550, de 3 a 600, de 3 a 650, de 3 a 700, de 3 a 750, de 3 a 800, de 3 a 850, de 3 a 900, de 3 a 1000, de 4 a 5, de 4 a 6, de 4 a 7, de 4 a 8, de 4 a 9, de 4 a 10, de 4 a 11, de 4 a 12, de 4 a 13, de 4 a 14, de 4 a 15, de 4 a 16, de 4 a 17, de 4 a 18, de 4 a 19, de 4 a 20, de 4 a 25, de 4 a 30, de 4 a 35, de 4 a 40, de 4 a 45, de 4 a

ES 2 978 718 T3

[illegible]

a 270, de 50 a 280, de 50 a 290, de 50 a 300, de 50 a 320, de 50 a 340, de 50 a 360, de 50 a 380, de 50 a 400, de 50 a 420, de 50 a 440, de 50 a 460, de 50 a 480, de 50 a 500, de 50 a 550, de 50 a 600, de 50 a 650, de 50 a 700, de 50 a 750, de 50 a 800, de 50 a 850, de 50 a 900, de 50 a 1000, de 60 a 65, de 60 a 70, de 60 a 75, de 60 a 80, de 60 a 85, de 60 a 90, de 60 a 95, de 60 a 100, de 60 a 110, de 60 a 120, de 60 a 130, de 60 a 140, de 60 a 150, de 60 a 160, de 60 a 170, de 60 a 180, de 60 a 190, de 60 a 200, de 60 a 210, de 60 a 220, de 60 a 230, de 60 a 240, de 60 a 250, de 60 a 260, de 60 a 270, de 60 a 280, de 60 a 290, de 60 a 300, de 60 a 320, de 60 a 340, de 60 a 360, de 60 a 380, de 60 a 400, de 60 a 420, de 60 a 440, de 60 a 460, de 60 a 480, de 60 a 500, de 60 a 550, de 60 a 600, de 60 a 650, de 60 a 700, de 60 a 750, de 60 a 800, de 60 a 850, de 60 a 900, de 60 a 1000, de 70 a 75, de 70 a 80, de 70 a 85, de 70 a 90, de 70 a 95, de 70 a 100, de 70 a 110, de 70 a 120, de 70 a 130, de 70 a 140, de 70 a 150, de 70 a 160, de 70 a 170, de 70 a 180, de 70 a 190, de 70 a 200, de 70 a 210, de 70 a 220, de 70 a 230, de 70 a 240, de 70 a 250, de 70 a 260, de 70 a 270, de 70 a 280, de 70 a 290, de 70 a 300, de 70 a 320, de 70 a 340, de 70 a 360, de 70 a 380, de 70 a 400, de 70 a 420, de 70 a 440, de 70 a 460, de 70 a 480, de 70 a 500, de 70 a 550, de 70 a 600, de 70 a 650, de 70 a 700, de 70 a 750, de 70 a 800, de 70 a 850, de 70 a 900, de 70 a 1000, de 80 a 85, de 80 a 90, de 80 a 95, de 80 a 100, de 80 a 110, de 80 a 120, de 80 a 130, de 80 a 140, de 80 a 150, de 80 a 160, de 80 a 170, de 80 a 180, de 80 a 190, de 80 a 200, de 80 a 210, de 80 a 220, de 80 a 230, de 80 a 240, de 80 a 250, de 80 a 260, de 80 a 270, de 80 a 280, de 80 a 290, de 80 a 300, de 80 a 320, de 80 a 340, de 80 a 360, de 80 a 380, de 80 a 400, de 80 a 420, de 80 a 440, de 80 a 460, de 80 a 480, de 80 a 500, de 80 a 550, de 80 a 600, de 80 a 650, de 80 a 700, de 80 a 750, de 80 a 800, de 80 a 850, de 80 a 900, de 80 a 1000, de 90 a 95, de 90 a 100, de 90 a 110, de 90 a 120, de 90 a 130, de 90 a 140, de 90 a 150, de 90 a 160, de 90 a 170, de 90 a 180, de 90 a 190, de 90 a 200, de 90 a 210, de 90 a 220, de 90 a 230, de 90 a 240, de 90 a 250, de 90 a 260, de 90 a 270, de 90 a 280, de 90 a 290, de 90 a 300, de 90 a 320, de 90 a 340, de 90 a 360, de 90 a 380, de 90 a 400, de 90 a 420, de 90 a 440, de 90 a 460, de 90 a 480, de 90 a 500, de 90 a 550, de 90 a 600, de 90 a 650, de 90 a 700, de 90 a 750, de 90 a 800, de 90 a 850, de 90 a 900, de 90 a 1000, de 100 a 110, de 100 a 120, de 100 a 130, de 100 a 140, de 100 a 150, de 100 a 160, de 100 a 170, de 100 a 180, de 100 a 190, de 100 a 200, de 100 a 210, de 100 a 220, de 100 a 230, de 100 a 240, de 100 a 250, de 100 a 260, de 100 a 270, de 100 a 280, de 100 a 290, de 100 a 300, de 100 a 320, de 100 a 340, de 100 a 360, de 100 a 380, de 100 a 400, de 100 a 420, de 100 a 440, de 100 a 460, de 100 a 480, de 100 a 500, de 100 a 550, de 100 a 600, de 100 a 650, de 100 a 700, de 100 a 750, de 100 a 800, de 100 a 850, de 100 a 900, de 100 a 1000, de 200 a 210, de 200 a 220, de 200 a 230, de 200 a 240, de 200 a 250, de 200 a 260, de 200 a 270, de 200 a 280, de 200 a 290, de 200 a 300, de 200 a 320, de 200 a 340, de 200 a 360, de 200 a 380, de 200 a 400, de 200 a 420, de 200 a 440, de 200 a 460, de 200 a 480, de 200 a 500, de 200 a 550, de 200 a 600, de 200 a 650, de 200 a 700, de 200 a 750, de 200 a 800, de 200 a 850, de 200 a 900, de 200 a 1000, de 300 a 320, de 300 a 340, de 300 a 360, de 300 a 380, de 300 a 400, de 300 a 420, de 300 a 440, de 300 a 460, de 300 a 480, de 300 a 500, de 300 a 550, de 300 a 600, de 300 a 650, de 300 a 700, de 300 a 750, de 300 a 800, de 300 a 850, de 300 a 900, de 300 a 1000, de 400 a 420, de 400 a 440, de 400 a 460, de 400 a 480, de 400 a 500, de 400 a 550, de 400 a 600, de 400 a 650, de 400 a 700, de 400 a 750, de 400 a 800, de 400 a 850, de 400 a 900, de 400 a 1000, de 500 a 550, de 500 a 600, de 500 a 650, de 500 a 700, de 500 a 750, de 500 a 800, de 500 a 850, de 500 a 900, de 500 a 1000, de 600 a 650, de 600 a 700, de 600 a 750, de 600 a 800, de 600 a 850, de 600 a 900, de 600 a 1000, de 700 a 750, de 700 a 800, de 700 a 850, de 700 a 900, de 700 a 1000, de 800 a 850, de 800 a 900, de 800 a 1000 y de 900 a 1000 derivatizaciones químicas por μm^2 en la superficie de las cápsulas de hidrogel, en el interior de las cápsulas de hidrogel, o ambos

En algunas realizaciones, la cápsula de hidrogel se proporciona como una preparación y al menos el 30 %, el 35 %, el 40 %, el 45 %, el 50 %, el 55 %, el 60 %, el 65 %, el 70 %, el 75 %, el 80 %, el 85 %, el 90 %, el 95 % o el 100 % de las cápsulas de hidrogel en la preparación tienen una combinación de tamaño o diámetro de cápsula de hidrogel y densidad de derivatizaciones descritos en el presente documento.

En algunas realizaciones, las cápsulas o los productos tienen un tamaño o diámetro medio que es mayor de 1 mm y menor de 8 mm, mayor de 1,5 mm y menor de 8 mm, mayor de 2 mm y menor de 8 mm, mayor de 2,5 mm y menor de 8 mm, mayor de 3 mm y menor de 8 mm, mayor de 3,5 mm y menor de 8 mm, mayor de 4 mm y menor de 8 mm, mayor de 4,5 mm y menor de 8 mm, mayor de 5 mm y menor de 8 mm, mayor de 5,5 mm y menor de 8 mm, mayor de 6 mm y menor de 8 mm, mayor de 6,5 mm y menor de 8 mm, mayor de 7 mm y menor de 8 mm o mayor de 7,5 mm y menor de 8 mm, e, independientemente, la concentración de modificaciones superficiales es de al menos, es menor de o es del 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 y 100 %.

En algunas realizaciones, las cápsulas o los productos tienen un tamaño o diámetro medio en un intervalo de 1 mm a 8 mm, de 1 mm a 6 mm, de 1 mm a 5 mm, de 1 mm a 4 mm, de 1 mm a 3 mm, de 1 mm a 2 mm, de 1 mm a 1,5 mm, de 1,5 mm a 8 mm, de 1,5 mm a 6 mm, de 1,5 mm a 5 mm, de 1,5 mm a 4 mm, de 1,5 mm a 3 mm, de 1,5 mm a 2 mm, de 2 mm a 8 mm, de 2 mm a 7 mm, de 2 mm a 6 mm, de 2 mm a 5 mm, de 2 mm a 4 mm, de 2 mm a 3 mm, de 2,5 mm a 8 mm, de 2,5 mm a 7 mm, de 2,5 mm a 6 mm, de 2,5 mm a 5 mm, de 2,5 mm a 4 mm, de 2,5 mm a 3 mm, de 3 mm a 8 mm, de 3 mm a 7 mm, de 3 mm a 6 mm, de 3 mm a 5 mm, de 3 mm a 4 mm, de 3,5 mm a 8 mm, de 3,5 mm a 7 mm, de 3,5 mm a 6 mm, de 3,5 mm a 5 mm, de 3,5 mm a 4 mm, de 4 mm a 8 mm, de 4 mm a 7 mm, de 4 mm a 6 mm, de 4 mm a 5 mm, de 4,5 mm a 8 mm, de 4,5 mm a 7 mm, de 4,5 mm a 6 mm, de 4,5 mm a 5 mm, de 5 mm a 8 mm, de 5 mm a 7 mm, de 5 mm a 6 mm, de 5,5 mm a 8 mm, de 5,5 mm a 7 mm, de 5,5 mm a 6 mm, de 6 mm a 8 mm, de 6 mm a 7 mm, de 6,5 mm a 8 mm, de 6,5 mm a 7 mm o de 7,5 mm a 8 mm, y una concentración de modificaciones superficiales en el intervalo del 0,1 al 0,2, del 0,1 al 0,5, del 0,1 al 1, del 0,1 al

2, del 0,1 al 3, del 0,1 al 4, del 0,1 al 5, del 0,1 al 6, del 0,1 al 7, del 0,1 al 8, del 0,1 al 9, del 0,1 al 10, del 0,1 al 11, del 0,1 al 12, del 0,1 al 13, del 0,1 al 14, del 0,1 al 15, del 0,1 al 16, del 0,1 al 17, del 0,1 al 18, del 0,1 al 19, del 0,1 al 20, del 0,1 al 25, del 0,1 al 30, del 0,1 al 35, del 0,1 al 40, del 0,1 al 45, del 0,1 al 50, del 0,1 al 55, del 0,1 al 60, del 0,1 al 65, del 0,1 al 70, del 0,1 al 75, del 0,1 al 80, del 0,1 al 85, del 0,1 al 90, del 0,1 al 95, del 0,1 al 100, del 0,2 al 0,5, del 0,0 al 1, del 0,2 al 2, del 0,2 al 3, del 0,2 al 4, del 0,2 al 5, del 0,2 al 6, del 0,2 al 7, del 0,2 al 8, del 0,2 al 9, del 0,2 al 10, del 0,2 al 11, del 0,2 al 12, del 0,2 al 13, del 0,2 al 14, del 0,2 al 15, del 0,2 al 16, del 0,2 al 17, del 0,2 al 18, del 0,2 al 19, del 0,2 al 20, del 0,2 al 25, del 0,2 al 30, del 0,2 al 35, del 0,2 al 40, del 0,2 al 45, del 0,2 al 50, del 0,2 al 55, del 0,2 al 60, del 0,2 al 65, del 0,2 al 70, del 0,2 al 75, del 0,2 al 80, del 0,2 al 85, del 0,2 al 90, del 0,2 al 95, del 0,2 al 100, del 0,5 al 1, del 0,5 al 2, del 0,5 al 3, del 0,5 al 4, del 0,5 al 5, del 0,5 al 6, del 0,5 al 7, del 0,5 al 8, del 0,5 al 9, del 0,5 al 10, del 0,5 al 11, del 0,5 al 12, del 0,5 al 13, del 0,5 al 14, del 0,5 al 15, del 0,5 al 16, del 0,5 al 17, del 0,5 al 18, del 0,5 al 19, del 0,5 al 20, del 0,5 al 25, del 0,5 al 30, del 0,5 al 35, del 0,5 al 40, del 0,5 al 45, del 0,5 al 50, del 0,5 al 55, del 0,5 al 60, del 0,5 al 65, del 0,5 al 70, del 0,5 al 75, del 0,5 al 80, del 0,5 al 85, del 0,5 al 90, del 0,5 al 95, del 0,5 al 100, del 1 al 2, del 1 al 3, del 1 al 4, del 1 al 5, del 1 al 6, del 1 al 7, del 1 al 8, del 1 al 9, del 1 al 10, del 1 al 11, del 1 al 12, del 1 al 13, del 1 al 14, del 1 al 15, del 1 al 16, del 1 al 17, del 1 al 18, del 1 al 19, del 1 al 20, del 1 al 25, del 1 al 30, del 1 al 35, del 1 al 40, del 1 al 45, del 1 al 50, del 1 al 55, del 1 al 60, del 1 al 65, del 1 al 70, del 1 al 75, del 1 al 80, del 1 al 85, del 1 al 90, del 1 al 95, del 1 al 100, del 2 al 3, del 2 al 4, del 2 al 5, del 2 al 6, del 2 al 7, del 2 al 8, del 2 al 9, del 2 al 10, del 2 al 11, del 2 al 12, del 2 al 13, del 2 al 14, del 2 al 15, del 2 al 16, del 2 al 17, del 2 al 18, del 2 al 19, del 2 al 20, del 2 al 25, del 2 al 30, del 2 al 35, del 2 al 40, del 2 al 45, del 2 al 50, del 2 al 55, del 2 al 60, del 2 al 65, del 2 al 70, del 2 al 75, del 2 al 80, del 2 al 85, del 2 al 90, del 2 al 95, del 2 al 100, del 3 al 4, del 3 al 5, del 3 al 6, del 3 al 7, del 3 al 8, del 3 al 9, del 3 al 10, del 3 al 11, del 3 al 12, del 3 al 13, del 3 al 14, del 3 al 15, del 3 al 16, del 3 al 17, del 3 al 18, del 3 al 19, del 3 al 20, del 3 al 25, del 3 al 30, del 3 al 35, del 3 al 40, del 3 al 45, del 3 al 50, del 3 al 55, del 3 al 60, del 3 al 65, del 3 al 70, del 3 al 75, del 3 al 80, del 3 al 85, del 3 al 90, del 3 al 95, del 3 al 100, del 4 al 5, del 4 al 6, del 4 al 7, del 4 al 8, del 4 al 9, del 4 al 10, del 4 al 11, del 4 al 12, del 4 al 13, del 4 al 14, del 4 al 15, del 4 al 16, del 4 al 17, del 4 al 18, del 4 al 19, del 4 al 20, del 4 al 25, del 4 al 30, del 4 al 35, del 4 al 40, del 4 al 45, del 4 al 50, del 4 al 55, del 4 al 60, del 4 al 65, del 4 al 70, del 4 al 75, del 4 al 80, del 4 al 85, del 4 al 90, del 4 al 95, del 4 al 100, del 5 al 6, del 5 al 7, del 5 al 8, del 5 al 9, del 5 al 10, del 5 al 11, del 5 al 12, del 5 al 13, del 5 al 14, del 5 al 15, del 5 al 16, del 5 al 17, del 5 al 18, del 5 al 19, del 5 al 20, del 5 al 25, del 5 al 30, del 5 al 35, del 5 al 40, del 5 al 45, del 5 al 50, del 5 al 55, del 5 al 60, del 5 al 65, del 5 al 70, del 5 al 75, del 5 al 80, del 5 al 85, del 5 al 90, del 5 al 95, del 5 al 100, del 6 al 7, del 6 al 8, del 6 al 9, del 6 al 10, del 6 al 11, del 6 al 12, del 6 al 13, del 6 al 14, del 6 al 15, del 6 al 16, del 6 al 17, del 6 al 18, del 6 al 19, del 6 al 20, del 6 al 25, del 6 al 30, del 6 al 35, del 6 al 40, del 6 al 45, del 6 al 50, del 6 al 55, del 6 al 60, del 6 al 65, del 6 al 70, del 6 al 75, del 6 al 80, del 6 al 85, del 6 al 90, del 6 al 95, del 6 al 100, del 7 al 8, del 7 al 9, del 7 al 10, del 7 al 11, del 7 al 12, del 7 al 13, del 7 al 14, del 7 al 15, del 7 al 16, del 7 al 17, del 7 al 18, del 7 al 19, del 7 al 20, del 7 al 25, del 7 al 30, del 7 al 35, del 7 al 40, del 7 al 45, del 7 al 50, del 7 al 55, del 7 al 60, del 7 al 65, del 7 al 70, del 7 al 75, del 7 al 80, del 7 al 85, del 7 al 90, del 7 al 95, del 7 al 100, del 8 al 9, del 8 al 10, del 8 al 11, del 8 al 12, del 8 al 13, del 8 al 14, del 8 al 15, del 8 al 16, del 8 al 17, del 8 al 18, del 8 al 19, del 8 al 20, del 8 al 25, del 8 al 30, del 8 al 35, del 8 al 40, del 8 al 45, del 8 al 50, del 8 al 55, del 8 al 60, del 8 al 65, del 8 al 70, del 8 al 75, del 8 al 80, del 8 al 85, del 8 al 90, del 8 al 95, del 8 al 100, del 9 al 10, del 9 al 11, del 9 al 12, del 9 al 13, del 9 al 14, del 9 al 15, del 9 al 16, del 9 al 17, del 9 al 18, del 9 al 19, del 9 al 20, del 9 al 25, del 9 al 30, del 9 al 35, del 9 al 40, del 9 al 45, del 9 al 50, del 9 al 55, del 9 al 60, del 9 al 65, del 9 al 70, del 9 al 75, del 9 al 80, del 9 al 85, del 9 al 90, del 9 al 95, del 9 al 100, del 10 al 11, del 10 al 12, del 10 al 13, del 10 al 14, del 10 al 15, del 10 al 16, del 10 al 17, del 10 al 18, del 10 al 19, del 10 al 20, del 10 al 25, del 10 al 30, del 10 al 35, del 10 al 40, del 10 al 45, del 10 al 50, del 10 al 55, del 10 al 60, del 10 al 65, del 10 al 70, del 10 al 75, del 10 al 80, del 10 al 85, del 10 al 90, del 10 al 95, del 10 al 100, del 11 al 12, del 11 al 13, del 11 al 14, del 11 al 15, del 11 al 16, del 11 al 17, del 11 al 18, del 11 al 19, del 11 al 20, del 11 al 25, del 11 al 30, del 11 al 35, del 11 al 40, del 11 al 45, del 11 al 50, del 11 al 55, del 11 al 60, del 11 al 65, del 11 al 70, del 11 al 75, del 11 al 80, del 11 al 85, del 11 al 90, del 11 al 95, del 11 al 100, del 12 al 13, del 12 al 14, del 12 al 15, del 12 al 16, del 12 al 17, del 12 al 18, del 12 al 19, del 12 al 20, del 12 al 25, del 12 al 30, del 12 al 35, del 12 al 40, del 12 al 45, del 12 al 50, del 12 al 55, del 12 al 60, del 12 al 65, del 12 al 70, del 12 al 75, del 12 al 80, del 12 al 85, del 12 al 90, del 12 al 95, del 12 al 100, del 13 al 14, del 13 al 15, del 13 al 16, del 13 al 17, del 13 al 18, del 13 al 19, del 13 al 20, del 13 al 25, del 13 al 30, del 13 al 35, del 13 al 40, del 13 al 45, del 13 al 50, del 13 al 55, del 13 al 60, del 13 al 65, del 13 al 70, del 13 al 75, del 13 al 80, del 13 al 85, del 13 al 90, del 13 al 95, del 13 al 100, del 14 al 15, del 14 al 16, del 14 al 17, del 14 al 18, del 14 al 19, del 14 al 20, del 14 al 25, del 14 al 30, del 14 al 35, del 14 al 40, del 14 al 45, del 14 al 50, del 14 al 55, del 14 al 60, del 14 al 65, del 14 al 70, del 14 al 75, del 14 al 80, del 14 al 85, del 14 al 90, del 14 al 95, del 14 al 100, del 15 al 16, del 15 al 17, del 15 al 18, del 15 al 19, del 15 al 20, del 15 al 25, del 15 al 30, del 15 al 35, del 15 al 40, del 15 al 45, del 15 al 50, del 15 al 55, del 15 al 60, del 15 al 65, del 15 al 70, del 15 al 75, del 15 al 80, del 15 al 85, del 15 al 90, del 15 al 95, del 15 al 100, del 16 al 17, del 16 al 18, del 16 al 19, del 16 al 20, del 16 al 25, del 16 al 30, del 16 al 35, del 16 al 40, del 16 al 45, del 16 al 50, del 16 al 55, del 16 al 60, del 16 al 65, del 16 al 70, del 16 al 75, del 16 al 80, del 16 al 85, del 16 al 90, del 16 al 95, del 16 al 100, del 17 al 18, del 17 al 19, del 17 al 20, del 17 al 25, del 17 al 30, del 17 al 35, del 17 al 40, del 17 al 45, del 17 al 50, del 17 al 55, del 17 al 60, del 17 al 65, del 17 al 70, del 17 al 75, del 17 al 80, del 17 al 85, del 17 al 90, del 17 al 95, del 17 al 100, del 18 al 19, del 18 al 20, del 18 al 25, del 18 al 30, del 18 al 35, del 18 al 40, del 18 al 45, del 18 al 50, del 18 al 55, del 18 al 60, del 18 al 65, del 18 al 70, del 18 al 75, del 18 al 80, del 18 al 85, del 18 al 90, del 18 al 95, del 18 al 100, del 19 al 20, del 19 al 25, del 19 al 30, del 19 al 35, del 19 al 40, del 19 al 45, del 19 al 50, del 19 al 55, del 19 al 60, del 19 al 65, del 19 al 70, del 19 al 75, del 19 al 80, del 19 al 85, del 19 al 90, del 19 al 95, del 19 al 100, del 20 al 25, del 20 al 30, del 20 al 35, del 20 al 40, del 20 al 45, del 20 al 50, del 20 al 55, del 20 al 60, del 20 al 65, del 20 al 70, del 20 al 75, del 20 al 80, del 20 al 85, del 20 al 90, del 20 al 95, del 20 al 100, del 30 al 35, del 30 al 40, del 30 al 45, del 30 al 50, del 30 al 55, del 30 al 60, del 30 al 65, del 30 al 70, del 30 al 75, del 30 al 80, del 30 al 85, del 30 al 90, del 30 al 95, del 30 al 100, del 40 al 45, del 40 al 50, del 40 al 55, del 40 al 60, del 40 al 65, del 40 al 70, del 40 al 75, del 40 al 80, del 40 al 85, del 40 al 90, del 40 al 95, del 40 al 100, del 50 al 55, del 50 al 60, del 50 al 65, del 50 al 70, del 50 al 75, del 50 al 80, del 50 al 85, del 50 al 90, del 50 al 95, del 50 al 100, del 60 al 65, del 60 al 70, del 60 al 75, del 60 al 80, del 60 al 85, del 60 al 90, del 60 al 95, del 60 al 100, del 70 al 75, del 70 al 80, del 70 al 85, del 70 al 90, del 70 al 95, del 70 al 100, del 80 al 85, del 80 al 90, del 80 al 95, del 80 al 100, del 90 al 95, del 90 al 100 %.

En algunas realizaciones, la cápsula o el producto se proporciona como una preparación y al menos el 30 %, el 35 %, el 40 %, el 45 %, el 50 %, el 55 %, el 60 %, el 65 %, el 70 %, el 75 %, el 80 %, el 85 %, el 90 %, el 95 % o el 100 % de las cápsulas o los productos en la preparación tienen una combinación de tamaño o diámetro de cápsula o producto y concentraciones de modificaciones superficiales descritos en el presente documento.

En algunas realizaciones, la densidad de las modificaciones químicas es de al menos, es menor de o es de 0,1, 0,2, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 420, 440, 460, 480, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900 ó 1000 modificaciones químicas por μm^2 en la superficie de las cápsulas de hidrogel, en el interior de las cápsulas de hidrogel, o ambos, o la concentración de modificaciones superficiales es de al menos, es menor de o es del 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 ó 100 %, e, independientemente, las cápsulas de hidrogel tienen poros en un intervalo de tamaño de 0,1 μm a 10 μm , de 0,1 μm a 9 μm , de 0,1 μm a 8 μm , de 0,1 μm a 7 μm , de 0,1 μm a 6 μm , de 0,1 μm a 5 μm , de

0,1 µm a 4 µm, de 0,1 µm a 3 µm, de 0,1 µm a 2 µm, de 0,15 µm a 10 µm, de 0,15 µm a 9 µm, de 0,15 µm a 8 µm, de 0,15 µm a 7 µm, de 0,15 µm a 6 µm, de 0,15 µm a 5 µm, de 0,15 µm a 4 µm, de 0,15 µm a 3 µm, de 0,15 µm a 2 µm, de 0,2 µm a 10 µm, de 0,2 µm a 9 µm, de 0,2 µm a 8 µm, de 0,2 µm a 7 µm, de 0,2 µm a 6 µm, de 0,2 µm a 5 µm, de 0,2 µm a 4 µm, de 0,2 µm a 3 µm, de 0,25 µm a 10 µm, de 0,25 µm a 9 µm, de 0,25 µm a 8 µm, de 0,25 µm a 7 µm, de 0,25 µm a 6 µm, de 0,25 µm a 5 µm, de 0,25 µm a 4 µm, de 0,25 µm a 3 µm, de 0,3 µm a 10 µm, de 0,3 µm a 9 µm, de 0,3 µm a 8 µm, de 0,3 µm a 7 µm, de 0,3 µm a 6 µm, de 0,3 µm a 5 µm, de 0,3 µm a 4 µm, de 0,35 µm a 10 µm, de 0,35 µm a 9 µm, de 0,35 µm a 8 µm, de 0,35 µm a 7 µm, de 0,35 µm a 6 µm, de 0,35 µm a 5 µm, de 0,35 µm a 4 µm, de 0,4 µm a 10 µm, de 0,4 µm a 9 µm, de 0,4 µm a 8 µm, de 0,4 µm a 7 µm, de 0,4 µm a 6 µm, de 0,4 µm a 5 µm, de 0,45 µm a 10 µm, de 0,45 µm a 9 µm, de 0,45 µm a 8 µm, de 0,45 µm a 7 µm, de 0,45 µm a 6 µm, de 0,45 µm a 5 µm, de 0,5 µm a 10 µm, de 0,5 µm a 9 µm, de 0,5 µm a 8 µm, de 0,5 µm a 7 µm, de 0,5 µm a 6 µm, de 0,55 µm a 10 µm, de 0,55 µm a 9 µm, de 0,55 µm a 8 µm, de 0,55 µm a 7 µm, de 0,55 µm a 6 µm, de 0,6 µm a 10 µm, de 0,6 µm a 9 µm, de 0,6 µm a 8 µm, de 0,6 µm a 7 µm, de 0,65 µm a 10 µm, de 0,65 µm a 9 µm, de 0,65 µm a 8 µm, de 0,65 µm a 7 µm, de 0,7 µm a 10 µm, de 0,7 µm a 9 µm, de 0,7 µm a 8 µm, de 0,75 µm a 10 µm, de 0,75 µm a 9 µm, de 0,75 µm a 8 µm, de 0,8 µm a 10 µm, de 0,8 µm a 9 µm, de 0,85 µm a 10 µm, de 0,85 µm a 9 µm, de 0,9 µm a 10 µm, de 0,95 µm a 10 µm, de 1 µm a 10 µm, de 1 µm a 10 µm, de 1 µm a 9 µm, de 1 µm a 8 µm, de 1 µm a 7 µm, de 1 µm a 6 µm, de 1 µm a 5 µm, de 1 µm a 4 µm, de 1 µm a 3 µm, de 1 µm a 2 µm, de 1,5 µm a 10 µm, de 1,5 µm a 9 µm, de 1,5 µm a 8 µm, de 1,5 µm a 7 µm, de 1,5 µm a 6 µm, de 1,5 µm a 5 µm, de 1,5 µm a 4 µm, de 1,5 µm a 3 µm, de 1,5 µm a 2 µm, de 2 µm a 10 µm, de 2 µm a 9 µm, de 2 µm a 8 µm, de 2 µm a 7 µm, de 2 µm a 6 µm, de 2 µm a 5 µm, de 2 µm a 4 µm, de 2 µm a 3 µm, de 2,5 µm a 10 µm, de 2,5 µm a 9 µm, de 2,5 µm a 8 µm, de 2,5 µm a 7 µm, de 2,5 µm a 6 µm, de 2,5 µm a 5 µm, de 2,5 µm a 4 µm, de 2,5 µm a 3 µm, de 3 µm a 10 µm, de 3 µm a 9 µm, de 3 µm a 8 µm, de 3 µm a 7 µm, de 3 µm a 6 µm, de 3 µm a 5 µm, de 3 µm a 4 µm, de 3,5 µm a 10 µm, de 3,5 µm a 9 µm, de 3,5 µm a 8 µm, de 3,5 µm a 7 µm, de 3,5 µm a 6 µm, de 3,5 µm a 5 µm, de 3,5 µm a 4 µm, de 4 µm a 10 µm, de 4 µm a 9 µm, de 4 µm a 8 µm, de 4 µm a 7 µm, de 4 µm a 6 µm, de 4 µm a 5 µm, de 4,5 µm a 10 µm, de 4,5 µm a 9 µm, de 4,5 µm a 8 µm, de 4,5 µm a 7 µm, de 4,5 µm a 6 µm, de 4,5 µm a 5 µm, de 5 µm a 10 µm, de 5 µm a 9 µm, de 5 µm a 8 µm, de 5 µm a 7 µm, de 5 µm a 6 µm, de 5,5 µm a 10 µm, de 5,5 µm a 9 µm, de 5,5 µm a 8 µm, de 5,5 µm a 7 µm, de 5,5 µm a 6 µm, de 6 µm a 10 µm, de 6 µm a 9 µm, de 6 µm a 8 µm, de 6 µm a 7 µm, de 6,5 µm a 10 µm, de 6,5 µm a 9 µm, de 6,5 µm a 8 µm, de 6,5 µm a 7 µm, de 7 µm a 10 µm, de 7 µm a 9 µm, de 7 µm a 8 µm, de 7,5 µm a 10 µm, de 7,5 µm a 9 µm, de 7,5 µm a 8 µm, de 8 µm a 10 µm, de 8 µm a 9 µm, de 8,5 µm a 10 µm, de 8,5 µm a 9 µm, de 9 µm a 10 µm o de 9,5 µm a 10 µm.

En algunas realizaciones, la densidad de las derivatizaciones químicas está en el intervalo de 0,1 a 0,2, de 0,1 a 0,5, de 0,1 a 1, de 0,1 a 2, de 0,1 a 3, de 0,1 a 4, de 0,1 a 5, de 0,1 a 6, de 0,1 a 7, de 0,1 a 8, de 0,1 a 9, de 0,1 a 10, de 0,1 a 11, de 0,1 a 12, de 0,1 a 13, de 0,1 a 14, de 0,1 a 15, de 0,1 a 16, de 0,1 a 17, de 0,1 a 18, de 0,1 a 19, de 0,1 a 20, de 0,1 a 25, de 0,1 a 30, de 0,1 a 35, de 0,1 a 40, de 0,1 a 45, de 0,1 a 50, de 0,1 a 55, de 0,1 a 60, de 0,1 a 65, de 0,1 a 70, de 0,1 a 75, de 0,1 a 80, de 0,1 a 85, de 0,1 a 90, de 0,1 a 95, de 0,1 a 100, de 0,1 a 110, de 0,1 a 120, de 0,1 a 130, de 0,1 a 140, de 0,1 a 150, de 0,1 a 160, de 0,1 a 170, de 0,1 a 180, de 0,1 a 190, de 0,1 a 200, de 0,1 a 210, de 0,1 a 220, de 0,1 a 230, de 0,1 a 240, de 0,1 a 250, de 0,1 a 260, de 0,1 a 270, de 0,1 a 280, de 0,1 a 290, de 0,1 a 300, de 0,1 a 320, de 0,1 a 340, de 0,1 a 360, de 0,1 a 380, de 0,1 a 400, de 0,1 a 420, de 0,1 a 440, de 0,1 a 460, de 0,1 a 480, de 0,1 a 500, de 0,1 a 550, de 0,1 a 600, de 0,1 a 650, de 0,1 a 700, de 0,1 a 750, de 0,1 a 800, de 0,1 a 850, de 0,1 a 900, de 0,1 a 1000, de 0,2 a 0,5, de 0,2 a 1, de 0,2 a 2, de 0,2 a 3, de 0,2 a 4, de 0,2 a 5, de 0,2 a 6, de 0,2 a 7, de 0,2 a 8, de 0,2 a 9, de 0,2 a 10, de 0,2 a 11, de 0,2 a 12, de 0,2 a 13, de 0,2 a 14, de 0,2 a 15, de 0,2 a 16, de 0,2 a 17, de 0,2 a 18, de 0,2 a 19, de 0,2 a 20, de 0,2 a 25, de 0,2 a 30, de 0,2 a 35, de 0,2 a 40, de 0,2 a 45, de 0,2 a 50, de 0,2 a 55, de 0,2 a 60, de 0,2 a 65, de 0,2 a 70, de 0,2 a 75, de 0,2 a 80, de 0,2 a 85, de 0,2 a 90, de 0,2 a 95, de 0,2 a 100, de 0,2 a 110, de 0,2 a 120, de 0,2 a 130, de 0,2 a 140, de 0,2 a 150, de 0,2 a 160, de 0,2 a 170, de 0,2 a 180, de 0,2 a 190, de 0,2 a 200, de 0,2 a 210, de 0,2 a 220, de 0,2 a 230, de 0,2 a 240, de 0,2 a 250, de 0,2 a 260, de 0,2 a 270, de 0,2 a 280, de 0,2 a 290, de 0,2 a 300, de 0,2 a 320, de 0,2 a 340, de 0,2 a 360, de 0,2 a 380, de 0,2 a 400, de 0,2 a 420, de 0,2 a 440, de 0,2 a 460, de 0,2 a 480, de 0,2 a 500, de 0,2 a 550, de 0,2 a 600, de 0,2 a 650, de 0,2 a 700, de 0,2 a 750, de 0,2 a 800, de 0,2 a 850, de 0,2 a 900, de 0,2 a 1000, de 0,5 a 1, de 0,5 a 2, de 0,5 a 3, de 0,5 a 4, de 0,5 a 5, de 0,5 a 6, de 0,5 a 7, de 0,5 a 8, de 0,5 a 9, de 0,5 a 10, de 0,5 a 11, de 0,5 a 12, de 0,5 a 13, de 0,5 a 14, de 0,5 a 15, de 0,5 a 16, de 0,5 a 17, de 0,5 a 18, de 0,5 a 19, de 0,5 a 20, de 0,5 a 25, de 0,5 a 30, de 0,5 a 35, de 0,5 a 40, de 0,5 a 45, de 0,5 a 50, de 0,5 a 55, de 0,5 a 60, de 0,5 a 65, de 0,5 a 70, de 0,5 a 75, de 0,5 a 80, de 0,5 a 85, de 0,5 a 90, de 0,5 a 95, de 0,5 a 100, de 0,5 a 110, de 0,5 a 120, de 0,5 a 130, de 0,5 a 140, de 0,5 a 150, de 0,5 a 160, de 0,5 a 170, de 0,5 a 180, de 0,5 a 190, de 0,5 a 200, de 0,5 a 210, de 0,5 a 220, de 0,5 a 230, de 0,5 a 240, de 0,5 a 250, de 0,5 a 260, de 0,5 a 270, de 0,5 a 280, de 0,5 a 290, de 0,5 a 300, de 0,5 a 320, de 0,5 a 340, de 0,5 a 360, de 0,5 a 380, de 0,5 a 400, de 0,5 a 420, de 0,5 a 440, de 0,5 a 460, de 0,5 a 480, de 0,5 a 500, de 0,5 a 550, de 0,5 a 600, de 0,5 a 650, de 0,5 a 700, de 0,5 a 750, de 0,5 a 800, de 0,5 a 850, de 0,5 a 900, de 0,5 a 1000, de 1 a 2, de 1 a 3, de 1 a 4, de 1 a 5, de 1 a 6, de 1 a 7, de 1 a 8, de 1 a 9, de 1 a 10, de 1 a 11, de 1 a 12, de 1 a 13, de 1 a 14, de 1 a 15, de 1 a 16, de 1 a 17, de 1 a 18, de 1 a 19, de 1 a 20, de 1 a 25, de 1 a 30, de 1 a 35, de 1 a 40, de 1 a 45, de 1 a 50, de 1 a 55, de 1 a 60, de 1 a 65, de 1 a 70, de 1 a 75, de 1 a 80, de 1 a 85, de 1 a 90, de 1 a 95, de 1 a 100, de 1 a 110, de 1 a 120, de 1 a 130, de 1 a 140, de 1 a 150, de 1 a 160, de 1 a 170, de 1 a 180, de 1 a 190, de 1 a 200, de 1 a 210, de 1 a 220, de 1 a 230, de 1 a 240, de 1 a 250, de 1 a 260, de 1 a 270, de 1 a 280, de 1 a 290, de 1 a 300, de 1 a 320, de 1 a 340, de 1 a 360, de 1 a 380, de 1 a 400, de 1 a 420, de 1 a 440, de 1 a 460, de 1 a 480, de 1 a 500, de 1 a 550, de 1 a 600, de 1 a 650, de 1 a 700, de 1 a 750, de 1 a 800, de 1 a 850, de 1 a 900, de 1 a 1000, de 2 a 3, de 2 a 4, de 2 a 5, de 2 a 6, de 2 a 7,

ES 2 978 718 T3

[illegible]

[illegible]

6 µm, de 4,5 µm a 5 µm, de 5 µm a 10 µm, de 5 µm a 9 µm, de 5 µm a 8 µm, de 5 µm a 7 µm, de 5 µm a 6 µm, de 5,5 µm a 10 µm, de 5,5 µm a 9 µm, de 5,5 µm a 8 µm, de 5,5 µm a 7 µm, de 5,5 µm a 6 µm, de 6 µm a 10 µm, de 6 µm a 9 µm, de 6 µm a 8 µm, de 6 µm a 7 µm, de 6,5 µm a 10 µm, de 6,5 µm a 9 µm, de 6,5 µm a 8 µm, de 6,5 µm a 7 µm, de 7 µm a 10 µm, de 7 µm a 9 µm, de 7 µm a 8 µm, de 7,5 µm a 10 µm, de 7,5 µm a 9 µm, de 7,5 µm a 8 µm, de 8 µm a 10 µm, de 8 µm a 9 µm, de 8,5 µm a 10 µm, de 8,5 µm a 9 µm, de 9 µm a 10 µm o de 9,5 µm a 10 µm.

En algunas realizaciones, la concentración de modificaciones superficiales está en el intervalo del 0,1 al 0,2, del 0,1 al 0,5, del 0,1 al 1, del 0,1 al 2, del 0,1 al 3, del 0,1 al 4, del 0,1 al 5, del 0,1 al 6, del 0,1 al 7, del 0,1 al 8, del 0,1 al 9, del 0,1 al 10, del 0,1 al 11, del 0,1 al 12, del 0,1 al 13, del 0,1 al 14, del 0,1 al 15, del 0,1 al 16, del 0,1 al 17, del 0,1 al 18, del 0,1 al 19, del 0,1 al 20, del 0,1 al 25, del 0,1 al 30, del 0,1 al 35, del 0,1 al 40, del 0,1 al 45, del 0,1 al 50, del 0,1 al 55, del 0,1 al 60, del 0,1 al 65, del 0,1 al 70, del 0,1 al 75, del 0,1 al 80, del 0,1 al 85, del 0,1 al 90, del 0,1 al 95, del 0,1 al 100, del 0,2 al 0,5, del 0,0 al 1, del 0,2 al 2, del 0,2 al 3, del 0,2 al 4, del 0,2 al 5, del 0,2 al 6, del 0,2 al 7, del 0,2 al 8, del 0,2 al 9, del 0,2 al 10, del 0,2 al 11, del 0,2 al 12, del 0,2 al 13, del 0,2 al 14, del 0,2 al 15, del 0,2 al 16, del 0,2 al 17, del 0,2 al 18, del 0,2 al 19, del 0,2 al 20, del 0,2 al 25, del 0,2 al 30, del 0,2 al 35, del 0,2 al 40, del 0,2 al 45, del 0,2 al 50, del 0,2 al 55, del 0,2 al 60, del 0,2 al 65, del 0,2 al 70, del 0,2 al 75, del 0,2 al 80, del 0,2 al 85, del 0,2 al 90, del 0,2 al 95, del 0,2 al 100, del 0,5 al 1, del 0,5 al 2, del 0,5 al 3, del 0,5 al 4, del 0,5 al 5, del 0,5 al 6, del 0,5 al 7, del 0,5 al 8, del 0,5 al 9, del 0,5 al 10, del 0,5 al 11, del 0,5 al 12, del 0,5 al 13, del 0,5 al 14, del 0,5 al 15, del 0,5 al 16, del 0,5 al 17, del 0,5 al 18, del 0,5 al 19, del 0,5 al 20, del 0,5 al 25, del 0,5 al 30, del 0,5 al 35, del 0,5 al 40, del 0,5 al 45, del 0,5 al 50, del 0,5 al 55, del 0,5 al 60, del 0,5 al 65, del 0,5 al 70, del 0,5 al 75, del 0,5 al 80, del 0,5 al 85, del 0,5 al 90, del 0,5 al 95, del 0,5 al 100, del 1 al 2, del 1 al 3, del 1 al 4, del 1 al 5, del 1 al 6, del 1 al 7, del 1 al 8, del 1 al 9, del 1 al 10, del 1 al 11, del 1 al 12, del 1 al 13, del 1 al 14, del 1 al 15, del 1 al 16, del 1 al 17, del 1 al 18, del 1 al 19, del 1 al 20, del 1 al 25, del 1 al 30, del 1 al 35, del 1 al 40, del 1 al 45, del 1 al 50, del 1 al 55, del 1 al 60, del 1 al 65, del 1 al 70, del 1 al 75, del 1 al 80, del 1 al 85, del 1 al 90, del 1 al 95, del 1 al 100, del 2 al 3, del 2 al 4, del 2 al 5, del 2 al 6, del 2 al 7, del 2 al 8, del 2 al 9, del 2 al 10, del 2 al 11, del 2 al 12, del 2 al 13, del 2 al 14, del 2 al 15, del 2 al 16, del 2 al 17, del 2 al 18, del 2 al 19, del 2 al 20, del 2 al 25, del 2 al 30, del 2 al 35, del 2 al 40, del 2 al 45, del 2 al 50, del 2 al 55, del 2 al 60, del 2 al 65, del 2 al 70, del 2 al 75, del 2 al 80, del 2 al 85, del 2 al 90, del 2 al 95, del 2 al 100, del 3 al 4, del 3 al 5, del 3 al 6, del 3 al 7, del 3 al 8, del 3 al 9, del 3 al 10, del 3 al 11, del 3 al 12, del 3 al 13, del 3 al 14, del 3 al 15, del 3 al 16, del 3 al 17, del 3 al 18, del 3 al 19, del 3 al 20, del 3 al 25, del 3 al 30, del 3 al 35, del 3 al 40, del 3 al 45, del 3 al 50, del 3 al 55, del 3 al 60, del 3 al 65, del 3 al 70, del 3 al 75, del 3 al 80, del 3 al 85, del 3 al 90, del 3 al 95, del 3 al 100, del 4 al 5, del 4 al 6, del 4 al 7, del 4 al 8, del 4 al 9, del 4 al 10, del 4 al 11, del 4 al 12, del 4 al 13, del 4 al 14, del 4 al 15, del 4 al 16, del 4 al 17, del 4 al 18, del 4 al 19, del 4 al 20, del 4 al 25, del 4 al 30, del 4 al 35, del 4 al 40, del 4 al 45, del 4 al 50, del 4 al 55, del 4 al 60, del 4 al 65, del 4 al 70, del 4 al 75, del 4 al 80, del 4 al 85, del 4 al 90, del 4 al 95, del 4 al 100, del 5 al 6, del 5 al 7, del 5 al 8, del 5 al 9, del 5 al 10, del 5 al 11, del 5 al 12, del 5 al 13, del 5 al 14, del 5 al 15, del 5 al 16, del 5 al 17, del 5 al 18, del 5 al 19, del 5 al 20, del 5 al 25, del 5 al 30, del 5 al 35, del 5 al 40, del 5 al 45, del 5 al 50, del 5 al 55, del 5 al 60, del 5 al 65, del 5 al 70, del 5 al 75, del 5 al 80, del 5 al 85, del 5 al 90, del 5 al 95, del 5 al 100, del 6 al 7, del 6 al 8, del 6 al 9, del 6 al 10, del 6 al 11, del 6 al 12, del 6 al 13, del 6 al 14, del 6 al 15, del 6 al 16, del 6 al 17, del 6 al 18, del 6 al 19, del 6 al 20, del 6 al 25, del 6 al 30, del 6 al 35, del 6 al 40, del 6 al 45, del 6 al 50, del 6 al 55, del 6 al 60, del 6 al 65, del 6 al 70, del 6 al 75, del 6 al 80, del 6 al 85, del 6 al 90, del 6 al 95, del 6 al 100, del 7 al 8, del 7 al 9, del 7 al 10, del 7 al 11, del 7 al 12, del 7 al 13, del 7 al 14, del 7 al 15, del 7 al 16, del 7 al 17, del 7 al 18, del 7 al 19, del 7 al 20, del 7 al 25, del 7 al 30, del 7 al 35, del 7 al 40, del 7 al 45, del 7 al 50, del 7 al 55, del 7 al 60, del 7 al 65, del 7 al 70, del 7 al 75, del 7 al 80, del 7 al 85, del 7 al 90, del 7 al 95, del 7 al 100, del 8 al 9, del 8 al 10, del 8 al 11, del 8 al 12, del 8 al 13, del 8 al 14, del 8 al 15, del 8 al 16, del 8 al 17, del 8 al 18, del 8 al 19, del 8 al 20, del 8 al 25, del 8 al 30, del 8 al 35, del 8 al 40, del 8 al 45, del 8 al 50, del 8 al 55, del 8 al 60, del 8 al 65, del 8 al 70, del 8 al 75, del 8 al 80, del 8 al 85, del 8 al 90, del 8 al 95, del 8 al 100, del 9 al 10, del 9 al 11, del 9 al 12, del 9 al 13, del 9 al 14, del 9 al 15, del 9 al 16, del 9 al 17, del 9 al 18, del 9 al 19, del 9 al 20, del 9 al 25, del 9 al 30, del 9 al 35, del 9 al 40, del 9 al 45, del 9 al 50, del 9 al 55, del 9 al 60, del 9 al 65, del 9 al 70, del 9 al 75, del 9 al 80, del 9 al 85, del 9 al 90, del 9 al 95, del 9 al 100, del 10 al 11, del 10 al 12, del 10 al 13, del 10 al 14, del 10 al 15, del 10 al 16, del 10 al 17, del 10 al 18, del 10 al 19, del 10 al 20, del 10 al 25, del 10 al 30, del 10 al 35, del 10 al 40, del 10 al 45, del 10 al 50, del 10 al 55, del 10 al 60, del 10 al 65, del 10 al 70, del 10 al 75, del 10 al 80, del 10 al 85, del 10 al 90, del 10 al 95, del 10 al 100, del 20 al 25, del 20 al 30, del 20 al 35, del 20 al 40, del 20 al 45, del 20 al 50, del 20 al 55, del 20 al 60, del 20 al 65, del 20 al 70, del 20 al 75, del 20 al 80, del 20 al 85, del 20 al 90, del 20 al 95, del 20 al 100, del 30 al 35, del 30 al 40, del 30 al 45, del 30 al 50, del 30 al 55, del 30 al 60, del 30 al 65, del 30 al 70, del 30 al 75, del 30 al 80, del 30 al 85, del 30 al 90, del 30 al 95, del 30 al 100, del 40 al 45, del 40 al 50, del 40 al 55, del 40 al 60, del 40 al 65, del 40 al 70, del 40 al 75, del 40 al 80, del 40 al 85, del 40 al 90, del 40 al 95, del 40 al 100, del 50 al 55, del 50 al 60, del 50 al 65, del 50 al 70, del 50 al 75, del 50 al 80, del 50 al 85, del 50 al 90, del 50 al 95, del 50 al 100, del 60 al 65, del 60 al 70, del 60 al 75, del 60 al 80, del 60 al 85, del 60 al 90, del 60 al 95, del 60 al 100, del 70 al 75, del 70 al 80, del 70 al 85, del 70 al 90, del 70 al 95, del 70 al 100, del 80 al 85, del 80 al 90, del 80 al 95, del 80 al 100, del 90 al 95, del 90 al 100 %, y las cápsulas o los productos tienen poros en un intervalo de tamaño de 1 µm a 10 µm, de 1 µm a 9 µm, de 1 µm a 8 µm, de 1 µm a 7 µm, de 1 µm a 6 µm, de 1 µm a 5 µm, de 1 µm a 4 µm, de 1 µm a 3 µm, de 1 µm a 2 µm, de 1,5 µm a 10 µm, de 1,5 µm a 9 µm, de 1,5 µm a 8 µm, de 1,5 µm a 7 µm, de 1,5 µm a 6 µm, de 1,5 µm a 5 µm, de 1,5 µm a 4 µm, de 1,5 µm a 3 µm, de 1,5 µm a 2 µm, de 2 µm a 10 µm, de 2 µm a 9 µm, de 2 µm a 8 µm, de 2 µm a 7 µm, de 2 µm a 6 µm, de 2 µm a 5 µm, de 2 µm a 4 µm, de 2 µm a 3 µm, de 2,5 µm a 10 µm, de 2,5 µm a 9 µm, de 2,5 µm a 8 µm, de 2,5 µm a 7 µm, de 2,5 µm a 6 µm, de 2,5 µm a 5 µm, de 2,5 µm a 4 µm, de

2,5 µm a 3 µm, de 3 µm a 10 µm, de 3 µm a 9 µm, de 3 µm a 8 µm, de 3 µm a 7 µm, de 3 µm a 6 µm, de 3 µm a 5 µm, de 3 µm a 4 µm, de 3,5 µm a 10 µm, de 3,5 µm a 9 µm, de 3,5 µm a 8 µm, de 3,5 µm a 7 µm, de 3,5 µm a 6 µm, de 3,5 µm a 5 µm, de 3,5 µm a 4 µm, de 4 µm a 10 µm, de 4 µm a 9 µm, de 4 µm a 8 µm, de 4 µm a 7 µm, de 4 µm a 6 µm, de 4 µm a 5 µm, de 4,5 µm a 10 µm, de 4,5 µm a 9 µm, de 4,5 µm a 8 µm, de 4,5 µm a 7 µm, de 4,5 µm a 6 µm, de 4,5 µm a 5 µm, de 5 µm a 10 µm, de 5 µm a 9 µm, de 5 µm a 8 µm, de 5 µm a 7 µm, de 5 µm a 6 µm, de 5,5 µm a 10 µm, de 5,5 µm a 9 µm, de 5,5 µm a 8 µm, de 5,5 µm a 7 µm, de 5,5 µm a 6 µm, de 6 µm a 10 µm, de 6 µm a 9 µm, de 6 µm a 8 µm, de 6 µm a 7 µm, de 6,5 µm a 10 µm, de 6,5 µm a 9 µm, de 6,5 µm a 8 µm, de 6,5 µm a 7 µm, de 7 µm a 10 µm, de 7 µm a 9 µm, de 7 µm a 8 µm, de 7,5 µm a 10 µm, de 7,5 µm a 9 µm, de 7,5 µm a 8 µm, de 8 µm a 10 µm, de 8 µm a 9 µm, de 8,5 µm a 10 µm, de 8,5 µm a 9 µm, de 9 µm a 10 µm o de 9,5 µm a 10 µm.

En algunas realizaciones, la cápsula de hidrogel se proporciona como una preparación y al menos el 30 %, el 35 %, el 40 %, el 45 %, el 50 %, el 55 %, el 60 %, el 65 %, el 70 %, el 75 %, el 80 %, el 85 %, el 90 %, el 95 % o el 100 % de las cápsulas de hidrogel en la preparación tienen una combinación de tamaño de poro y densidad de derivatizaciones o concentración de modificaciones superficiales descritos en el presente documento.

En algunas realizaciones, las cápsulas de hidrogel están en un intervalo de tamaño de 1 mm a 8 mm, de 1 mm a 6 mm, de 1 mm a 5 mm, de 1 mm a 4 mm, de 1 mm a 3 mm, de 1 mm a 2 mm, de 1 mm a 1,5 mm, de 1,5 mm a 8 mm, de 1,5 mm a 6 mm, de 1,5 mm a 5 mm, de 1,5 mm a 4 mm, de 1,5 mm a 3 mm, de 1,5 mm a 2 mm, de 2 mm a 8 mm, de 2 mm a 7 mm, de 2 mm a 6 mm, de 2 mm a 5 mm, de 2 mm a 4 mm, de 2 mm a 3 mm, de 2,5 mm a 8 mm, de 2,5 mm a 7 mm, de 2,5 mm a 6 mm, de 2,5 mm a 5 mm, de 2,5 mm a 4 mm, de 2,5 mm a 3 mm, de 3 mm a 8 mm, de 3 mm a 7 mm, de 3 mm a 6 mm, de 3 mm a 5 mm, de 3 mm a 4 mm, de 3,5 mm a 8 mm, de 3,5 mm a 7 mm, de 3,5 mm a 6 mm, de 3,5 mm a 5 mm, de 3,5 mm a 4 mm, de 4 mm a 8 mm, de 4 mm a 7 mm, de 4 mm a 6 mm, de 4 mm a 5 mm, de 4,5 mm a 8 mm, de 4,5 mm a 7 mm, de 4,5 mm a 6 mm, de 4,5 mm a 5 mm, de 5 mm a 8 mm, de 5 mm a 7 mm, de 5 mm a 6 mm, de 5,5 mm a 8 mm, de 5,5 mm a 7 mm, de 5,5 mm a 6 mm, de 6 mm a 8 mm, de 6 mm a 7 mm, de 6,5 mm a 8 mm, de 6,5 mm a 7 mm, de 7 mm a 8 mm o de 7,5 mm a 8 mm, tienen poros en un intervalo de tamaño de 0,1 μm a 10 μm, de 0,1 μm a 9 μm, de 0,1 μm a 8 μm, de 0,1 μm a 7 μm, de 0,1 μm a 6 μm, de 0,1 μm a 5 μm, de 0,1 μm a 4 μm, de 0,1 μm a 3 μm, de 0,1 μm a 2 μm, de 0,15 μm a 10 μm, de 0,15 μm a 9 μm, de 0,15 μm a 8 μm, de 0,15 μm a 7 μm, de 0,15 μm a 6 μm, de 0,15 μm a 5 μm, de 0,15 μm a 4 μm, de 0,15 μm a 3 μm, de 0,15 μm a 2 μm, de 0,2 μm a 10 μm, de 0,2 μm a 9 μm, de 0,2 μm a 8 μm, de 0,2 μm a 7 μm, de 0,2 μm a 6 μm, de 0,2 μm a 5 μm, de 0,2 μm a 4 μm, de 0,2 μm a 3 μm, de 0,25 μm a 10 μm, de 0,25 μm a 9 μm, de 0,25 μm a 8 μm, de 0,25 μm a 7 μm, de 0,25 μm a 6 μm, de 0,25 μm a 5 μm, de 0,25 μm a 4 μm, de 0,25 μm a 3 μm, de 0,3 μm a 10 μm, de 0,3 μm a 9 μm, de 0,3 μm a 8 μm, de 0,3 μm a 7 μm, de 0,3 μm a 6 μm, de 0,3 μm a 5 μm, de 0,3 μm a 4 μm, de 0,35 μm a 10 μm, de 0,35 μm a 9 μm, de 0,35 μm a 8 μm, de 0,35 μm a 7 μm, de 0,35 μm a 6 μm, de 0,35 μm a 5 μm, de 0,35 μm a 4 μm, de 0,4 μm a 10 μm, de 0,4 μm a 9 μm, de 0,4 μm a 8 μm, de 0,4 μm a 7 μm, de 0,4 μm a 6 μm, de 0,4 μm a 5 μm, de 0,45 μm a 10 μm, de 0,45 μm a 9 μm, de 0,45 μm a 8 μm, de 0,45 μm a 7 μm, de 0,45 μm a 6 μm, de 0,45 μm a 5 μm, de 0,5 μm a 10 μm, de 0,5 μm a 9 μm, de 0,5 μm a 8 μm, de 0,5 μm a 7 μm, de 0,5 μm a 6 μm, de 0,55 μm a 10 μm, de 0,55 μm a 9 μm, de 0,55 μm a 8 μm, de 0,55 μm a 7 μm, de 0,55 μm a 6 μm, de 0,6 μm a 10 μm, de 0,6 μm a 9 μm, de 0,6 μm a 8 μm, de 0,6 μm a 7 μm, de 0,65 μm a 10 μm, de 0,65 μm a 9 μm, de 0,65 μm a 8 μm, de 0,65 μm a 7 μm, de 0,7 μm a 10 μm, de 0,7 μm a 9 μm, de 0,7 μm a 8 μm, de 0,75 μm a 10 μm, de 0,75 μm a 9 μm, de 0,75 μm a 8 μm, de 0,8 μm a 10 μm, de 0,8 μm a 9 μm, de 0,85 μm a 10 μm, de 0,85 μm a 9 μm, de 0,9 μm a 10 μm, de 0,95 μm a 10 μm, de 1 μm a 10 μm, de 1 μm a 9 μm, de 1 μm a 8 μm, de 1 μm a 7 μm, de 1 μm a 6 μm, de 1 μm a 5 μm, de 1 μm a 4 μm, de 1 μm a 3 μm, de 1 μm a 2 μm, de 1,5 μm a 10 μm, de 1,5 μm a 9 μm, de 1,5 μm a 8 μm, de 1,5 μm a 7 μm, de 1,5 μm a 6 μm, de 1,5 μm a 5 μm, de 1,5 μm a 4 μm, de 1,5 μm a 3 μm, de 1,5 μm a 2 μm, de 2 μm a 10 μm, de 2 μm a 9 μm, de 2 μm a 8 μm, de 2 μm a 7 μm, de 2 μm a 6 μm, de 2 μm a 5 μm, de 2 μm a 4 μm, de 2 μm a 3 μm, de 2,5 μm a 10 μm, de 2,5 μm a 9 μm, de 2,5 μm a 8 μm, de 2,5 μm a 7 μm, de 2,5 μm a 6 μm, de 2,5 μm a 5 μm, de 2,5 μm a 4 μm, de 2,5 μm a 3 μm, de 3 μm a 10 μm, de 3 μm a 9 μm, de 3 μm a 8 μm, de 3 μm a 7 μm, de 3 μm a 6 μm, de 3 μm a 5 μm, de 3 μm a 4 μm, de 3,5 μm a 10 μm, de 3,5 μm a 9 μm, de 3,5 μm a 8 μm, de 3,5 μm a 7 μm, de 3,5 μm a 6 μm, de 3,5 μm a 5 μm, de 3,5 μm a 4 μm, de 4 μm a 10 μm, de 4 μm a 9 μm, de 4 μm a 8 μm, de 4 μm a 7 μm, de 4 μm a 6 μm, de 4 μm a 5 μm, de 4,5 μm a 10 μm, de 4,5 μm a 9 μm, de 4,5 μm a 8 μm, de 4,5 μm a 7 μm, de 4,5 μm a 6 μm, de 4,5 μm a 5 μm, de 5 μm a 10 μm, de 5 μm a 9 μm, de 5 μm a 8 μm, de 5 μm a 7 μm, de 5 μm a 6 μm, de 5,5 μm a 10 μm, de 5,5 μm a 9 μm, de 5,5 μm a 8 μm, de 5,5 μm a 7 μm, de 5,5 μm a 6 μm, de 6 μm a 10 μm, de 6 μm a 9 μm, de 6 μm a 8 μm, de 6 μm a 7 μm, de 6,5 μm a 10 μm, de 6,5 μm a 9 μm, de 6,5 μm a 8 μm, de 6,5 μm a 7 μm, de 7 μm a 10 μm, de 7 μm a 9 μm, de 7 μm a 8 μm, de 7,5 μm a 10 μm, de 7,5 μm a 9 μm, de 7,5 μm a 8 μm, de 8 μm a 10 μm, de 8 μm a 9 μm, de 8,5 μm a 10 μm, de 8,5 μm a 9 μm, de 9 μm a 10 μm o de 9,5 μm a 10 μm, y tienen una densidad de al menos, de menos de o de 0,1, 0,2, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 420, 440, 460, 480, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900 ó 1000 modificaciones químicas por μm² en su superficie, interior o ambos, o tienen una concentración de modificaciones superficiales que es de al menos, es menor de o es del 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 ó 100 %.

En algunas realizaciones, las cápsulas de hidrogel están en un intervalo de tamaño de 1 mm a 8 mm, de 1 mm a 6 mm, de 1 mm a 5 mm, de 1 mm a 4 mm, de 1 mm a 3 mm, de 1 mm a 2 mm, de 1 mm a 1,5 mm, de 1,5 mm a 8 mm, de 1,5 mm a 6 mm, de 1,5 mm a 5 mm, de 1,5 mm a 4 mm, de 1,5 mm a 3 mm, de 1,5 mm a 2 mm, de 2 mm a 8 mm, de 2 mm a 7 mm, de 2 mm a 6 mm, de 2 mm a 5 mm, de 2 mm a 4 mm, de 2 mm a 3 mm, de 2,5 mm a 8 mm, de 2,5 mm a 7 mm, de 2,5 mm a 6 mm, de 2,5 mm a 5 mm, de 2,5 mm a 4 mm, de 2,5 mm a 3 mm, de 3 mm a 8 mm, de 3 mm a 7 mm, de 3 mm a 6 mm, de 3 mm a 5 mm, de 3 mm a 4 mm, de 3,5 mm a 8 mm, de 3,5 mm a 7 mm, de 3,5 mm a 6 mm, de 3,5 mm a 5 mm, de 3,5 mm a 4 mm, de 4 mm a 8 mm, de 4 mm a 7 mm, de 4 mm a 6 mm, de 4 mm a 5 mm, de 4,5 mm a 8 mm, de 4,5 mm a 7 mm, de 4,5 mm a 6 mm, de 4,5 mm a 5 mm, de 5 mm a 8 mm, de 5 mm a 7 mm, de 5 mm a 6 mm, de 5,5 mm a 8 mm, de 5,5 mm a 7 mm, de 5,5 mm a 6 mm, de 6 mm a 8 mm, de 6 mm a 7 mm, de 6,5 mm a 8 mm, de 6,5 mm a 7 mm, de 7 mm a 8 mm o de 7,5 mm a 8 mm, tienen poros en un intervalo de tamaño de 1 μ m a 10 μ m, de 1 μ m a 9 μ m, de 1 μ m a 8 μ m, de 1 μ m a 7 μ m, de 1 μ m a 6 μ m, de 1 μ m a 5 μ m, de 1 μ m a 4 μ m, de 1 μ m a 3 μ m, de 1 μ m a 2 μ m, de 1,5 μ m a 10 μ m, de 1,5 μ m a 9 μ m, de 1,5 μ m a 8 μ m, de 1,5 μ m a 7 μ m, de 1,5 μ m a 6 μ m, de 1,5 μ m a 5 μ m, de 1,5 μ m a 4 μ m, de 1,5 μ m a 3 μ m, de 1,5 μ m a 2 μ m, de 2 μ m a 10 μ m, de 2 μ m a 9 μ m, de 2 μ m a 8 μ m, de 2 μ m a 7 μ m, de 2 μ m a 6 μ m, de 2 μ m a 5 μ m, de 2 μ m a 4 μ m, de 2 μ m a 3 μ m, de 2,5 μ m a 10 μ m, de 2,5 μ m a 9 μ m, de 2,5 μ m a 8 μ m, de 2,5 μ m a 7 μ m, de 2,5 μ m a 6 μ m, de 2,5 μ m a 5 μ m, de 2,5 μ m a 4 μ m, de 2,5 μ m a 3 μ m, de 3 μ m a 10 μ m, de 3 μ m a 9 μ m, de 3 μ m a 8 μ m, de 3 μ m a 7 μ m, de 3 μ m a 6 μ m, de 3 μ m a 5 μ m, de 3 μ m a 4 μ m, de 3,5 μ m a 10 μ m, de 3,5 μ m a 9 μ m, de 3,5 μ m a 8 μ m, de 3,5 μ m a 7 μ m, de 3,5 μ m a 6 μ m, de 3,5 μ m a 5 μ m, de 3,5 μ m a 4 μ m, de 4 μ m a 10 μ m, de 4 μ m a 9 μ m, de 4 μ m a 8 μ m, de 4 μ m a 7 μ m, de 4 μ m a 6 μ m, de 4 μ m a 5 μ m, de 4,5 μ m a 10 μ m, de 4,5 μ m a 9 μ m, de 4,5 μ m a 8 μ m, de 4,5 μ m a 7 μ m, de 4,5 μ m a 6 μ m, de 4,5 μ m a 5 μ m, de 5 μ m a 10 μ m, de 5 μ m a 9 μ m, de 5 μ m a 8 μ m, de 5 μ m a 7 μ m, de 5 μ m a 6 μ m, de 5,5 μ m a 10 μ m, de 5,5 μ m a 9 μ m, de 5,5 μ m a 8 μ m, de 5,5 μ m a 7 μ m, de 5,5 μ m a 6 μ m, de 6 μ m a 10 μ m, de 6 μ m a 9 μ m, de 6 μ m a 8 μ m, de 6 μ m a 7 μ m, de 6,5 μ m a 10 μ m, de 6,5 μ m a 9 μ m, de 6,5 μ m a 8 μ m, de 6,5 μ m a 7 μ m, de 7 μ m a 10 μ m, de 7 μ m a 9 μ m, de 7 μ m a 8 μ m, de 7,5 μ m a 10 μ m, de 7,5 μ m a 9 μ m, de 7,5 μ m a 8 μ m, de 8 μ m a 10 μ m, de 8 μ m a 9 μ m, de 8,5 μ m a 10 μ m, de 8,5 μ m a 9 μ m, de 9 μ m a 10 μ m o de 9,5 μ m a 10 μ m, y tienen una densidad en el intervalo de 0,1 a 0,2, de 0,1 a 0,5, de 0,1 a 1, de 0,1 a 2, de 0,1 a 3, de 0,1 a 4, de 0,1 a 5, de 0,1 a 6, de 0,1 a 7, de 0,1 a 8, de 0,1 a 9, de 0,1 a 10, de 0,1 a 11, de 0,1 a 12, de 0,1 a 13, de 0,1 a 14, de 0,1 a 15, de 0,1 a 16, de 0,1 a 17, de 0,1 a 18, de 0,1 a 19, de 0,1 a 20, de 0,1 a 25, de 0,1 a 30, de 0,1 a 35, de 0,1 a 40, de 0,1 a 45, de 0,1 a 50, de 0,1 a 55, de 0,1 a 60, de 0,1 a 65, de 0,1 a 70, de 0,1 a 75, de 0,1 a 80, de 0,1 a 85, de 0,1 a 90, de 0,1 a 95, de 0,1 a 100, de 0,1 a 110, de 0,1 a 120, de 0,1 a 130, de 0,1 a 140, de 0,1 a 150, de 0,1 a 160, de 0,1 a 170, de 0,1 a 180, de 0,1 a 190, de 0,1 a 200, de 0,1 a 210, de 0,1 a 220, de 0,1 a 230, de 0,1 a 240, de 0,1 a 250, de 0,1 a 260, de 0,1 a 270, de 0,1 a 280, de 0,1 a 290, de 0,1 a 300, de 0,1 a 320, de 0,1 a 340, de 0,1 a 360, de 0,1 a 380, de 0,1 a 400, de 0,1 a 420, de 0,1 a 440, de 0,1 a 460, de 0,1 a 480, de 0,1 a 500, de 0,1 a 550, de 0,1 a 600, de 0,1 a 650, de 0,1 a 700, de 0,1 a 750, de 0,1 a 800, de 0,1 a 850, de 0,1 a 900, de 0,1 a 1000, de 0,2 a 0,5, de 0,2 a 1, de 0,2 a 2, de 0,2 a 3, de 0,2 a 4, de 0,2 a 5, de 0,2 a 6, de 0,2 a 7, de 0,2 a 8, de 0,2 a 9, de 0,2 a 10, de 0,2 a 11, de 0,2 a 12, de 0,2 a 13, de 0,2 a 14, de 0,2 a 15, de 0,2 a 16, de 0,2 a 17, de 0,2 a 18, de 0,2 a 19, de 0,2 a 20, de 0,2 a 25, de 0,2 a 30, de 0,2 a 35, de 0,2 a 40, de 0,2 a 45, de 0,2 a 50, de 0,2 a 55, de 0,2 a 60, de 0,2 a 65, de 0,2 a 70, de 0,2 a 75, de 0,2 a 80, de 0,2 a 85, de 0,2 a 90, de 0,2 a 95, de 0,2 a 100, de 0,2 a 110, de 0,2 a 120, de 0,2 a 130, de 0,2 a 140, de 0,2 a 150, de 0,2 a 160, de 0,2 a 170, de 0,2 a 180, de 0,2 a 190, de 0,2 a 200, de 0,2 a 210, de 0,2 a 220, de 0,2 a 230, de 0,2 a 240, de 0,2 a 250, de 0,2 a 260, de 0,2 a 270, de 0,2 a 280, de 0,2 a 290, de 0,2 a 300, de 0,2 a 320, de 0,2 a 340, de 0,2 a 360, de 0,2 a 380, de 0,2 a 400, de 0,2 a 420, de 0,2 a 440, de 0,2 a 460, de 0,2 a 480, de 0,2 a 500, de 0,2 a 550, de 0,2 a 600, de 0,2 a 650, de 0,2 a 700, de 0,2 a 750, de 0,2 a 800, de 0,2 a 850, de 0,2 a 900, de 0,2 a 1000, de 0,5 a 1, de 0,5 a 2, de 0,5 a 3, de 0,5 a 4, de 0,5 a 5, de 0,5 a 6, de 0,5 a 7, de 0,5 a 8, de 0,5 a 9, de 0,5 a 10, de 0,5 a 11, de 0,5 a 12, de 0,5 a 13, de 0,5 a 14, de 0,5 a 15, de 0,5 a 16, de 0,5 a 17, de 0,5 a 18, de 0,5 a 19, de 0,5 a 20, de 0,5 a 25, de 0,5 a 30, de 0,5 a 35, de 0,5 a 40, de 0,5 a 45, de 0,5 a 50, de 0,5 a 55, de 0,5 a 60, de 0,5 a 65, de 0,5 a 70, de 0,5 a 75, de 0,5 a 80, de 0,5 a 85, de 0,5 a 90, de 0,5 a 95, de 0,5 a 100, de 0,5 a 110, de 0,5 a 120, de 0,5 a 130, de 0,5 a 140, de 0,5 a 150, de 0,5 a 160, de 0,5 a 170, de 0,5 a 180, de 0,5 a 190, de 0,5 a 200, de 0,5 a 210, de 0,5 a 220, de 0,5 a 230, de 0,5 a 240, de 0,5 a 250, de 0,5 a 260, de 0,5 a 270, de 0,5 a 280, de 0,5 a 290, de 0,5 a 300, de 0,5 a 320, de 0,5 a 340, de 0,5 a 360, de 0,5 a 380, de 0,5 a 400, de 0,5 a 420, de 0,5 a 440, de 0,5 a 460, de 0,5 a 480, de 0,5 a 500, de 0,5 a 550, de 0,5 a 600, de 0,5 a 650, de 0,5 a 700, de 0,5 a 750, de 0,5 a 800, de 0,5 a 850, de 0,5 a 900, de 0,5 a 1000, de 1 a 2, de 1 a 3, de 1 a 4, de 1 a 5, de 1 a 6, de 1 a 7, de 1 a 8, de 1 a 9, de 1 a 10, de 1 a 11, de 1 a 12, de 1 a 13, de 1 a 14, de 1 a 15, de 1 a 16, de 1 a 17, de 1 a 18, de 1 a 19, de 1 a 20, de 1 a 25, de 1 a 30, de 1 a 35, de 1 a 40, de 1 a 45, de 1 a 50, de 1 a 55, de 1 a 60, de 1 a 65, de 1 a 70, de 1 a 75, de 1 a 80, de 1 a 85, de 1 a 90, de 1 a 95, de 1 a 100, de 1 a 110, de 1 a 120, de 1 a 130, de 1 a 140, de 1 a 150, de 1 a 160, de 1 a 170, de 1 a 180, de 1 a 190, de 1 a 200, de 1 a 210, de 1 a 220, de 1 a 230, de 1 a 240, de 1 a 250, de 1 a 260, de 1 a 270, de 1 a 280, de 1 a 290, de 1 a 300, de 1 a 320, de 1 a 340, de 1 a 360, de 1 a 380, de 1 a 400, de 1 a 420, de 1 a 440, de 1 a 460, de 1 a 480, de 1 a 500, de 1 a 550, de 1 a 600, de 1 a 650, de 1 a 700, de 1 a 750, de 1 a 800, de 1 a 850, de 1 a 900, de 1 a 1000, de 2 a 3, de 2 a 4, de 2 a 5, de 2 a 6, de 2 a 7, de 2 a 8, de 2 a 9, de 2 a 10, de 2 a 11, de 2 a 12, de 2 a 13, de 2 a 14, de 2 a 15, de 2 a 16, de 2 a 17, de 2 a 18, de 2 a 19, de 2 a 20, de 2 a 25, de 2 a 30, de 2 a 35, de 2 a 40, de 2 a 45, de 2 a 50, de 2 a 55, de 2 a 60, de 2 a 65, de 2 a 70, de 2 a 75, de 2 a 80, de 2 a 85, de 2 a 90, de 2 a 95, de 2 a 100, de 2 a 110, de 2 a 120, de 2 a 130, de 2 a 140, de 2 a 150, de 2 a 160, de 2 a 170, de 2 a 180, de 2 a 190, de 2 a 200, de 2 a 210, de 2 a 220, de 2 a 230, de 2 a 240, de 2 a 250, de 2 a 260, de 2 a 270, de 2 a 280, de 2 a 290, de 2 a 300, de 2 a 320, de 2 a 340, de 2 a 360, de 2 a 380, de 2 a 400, de 2 a 420, de 2 a 440, de 2 a 460, de 2 a 480, de 2 a 500, de 2 a 550, de 2 a 600, de 2 a

ES 2 978 718 T3

[illegible]

550, de 30 a 600, de 30 a 650, de 30 a 700, de 30 a 750, de 30 a 800, de 30 a 850, de 30 a 900, de 30 a 1000, de 40 a 45, de 40 a 50, de 40 a 55, de 40 a 60, de 40 a 65, de 40 a 70, de 40 a 75, de 40 a 80, de 40 a 85, de 40 a 90, de 40 a 95, de 40 a 100, de 40 a 110, de 40 a 120, de 40 a 130, de 40 a 140, de 40 a 150, de 40 a 160, de 40 a 170, de 40 a 180, de 40 a 190, de 40 a 200, de 40 a 210, de 40 a 220, de 40 a 230, de 40 a 240, de 40 a 250, de 40 a 260, de 40 a 270, de 40 a 280, de 40 a 290, de 40 a 300, de 40 a 320, de 40 a 340, de 40 a 360, de 40 a 380, de 40 a 400, de 40 a 420, de 40 a 440, de 40 a 460, de 40 a 480, de 40 a 500, de 40 a 550, de 40 a 600, de 40 a 650, de 40 a 700, de 40 a 750, de 40 a 800, de 40 a 850, de 40 a 900, de 40 a 1000, de 50 a 55, de 50 a 60, de 50 a 65, de 50 a 70, de 50 a 75, de 50 a 80, de 50 a 85, de 50 a 90, de 50 a 95, de 50 a 100, de 50 a 110, de 50 a 120, de 50 a 130, de 50 a 140, de 50 a 150, de 50 a 160, de 50 a 170, de 50 a 180, de 50 a 190, de 50 a 200, de 50 a 210, de 50 a 220, de 50 a 230, de 50 a 240, de 50 a 250, de 50 a 260, de 50 a 270, de 50 a 280, de 50 a 290, de 50 a 300, de 50 a 320, de 50 a 340, de 50 a 360, de 50 a 380, de 50 a 400, de 50 a 420, de 50 a 440, de 50 a 460, de 50 a 480, de 50 a 500, de 50 a 550, de 50 a 600, de 50 a 650, de 50 a 700, de 50 a 750, de 50 a 800, de 50 a 850, de 50 a 900, de 50 a 1000, de 60 a 65, de 60 a 70, de 60 a 75, de 60 a 80, de 60 a 85, de 60 a 90, de 60 a 95, de 60 a 100, de 60 a 110, de 60 a 120, de 60 a 130, de 60 a 140, de 60 a 150, de 60 a 160, de 60 a 170, de 60 a 180, de 60 a 190, de 60 a 200, de 60 a 210, de 60 a 220, de 60 a 230, de 60 a 240, de 60 a 250, de 60 a 260, de 60 a 270, de 60 a 280, de 60 a 290, de 60 a 300, de 60 a 320, de 60 a 340, de 60 a 360, de 60 a 380, de 60 a 400, de 60 a 420, de 60 a 440, de 60 a 460, de 60 a 480, de 60 a 500, de 60 a 550, de 60 a 600, de 60 a 650, de 60 a 700, de 60 a 750, de 60 a 800, de 60 a 850, de 60 a 900, de 60 a 1000, de 70 a 75, de 70 a 80, de 70 a 85, de 70 a 90, de 70 a 95, de 70 a 100, de 70 a 110, de 70 a 120, de 70 a 130, de 70 a 140, de 70 a 150, de 70 a 160, de 70 a 170, de 70 a 180, de 70 a 190, de 70 a 200, de 70 a 210, de 70 a 220, de 70 a 230, de 70 a 240, de 70 a 250, de 70 a 260, de 70 a 270, de 70 a 280, de 70 a 290, de 70 a 300, de 70 a 320, de 70 a 340, de 70 a 360, de 70 a 380, de 70 a 400, de 70 a 420, de 70 a 440, de 70 a 460, de 70 a 480, de 70 a 500, de 70 a 550, de 70 a 600, de 70 a 650, de 70 a 700, de 70 a 750, de 70 a 800, de 70 a 850, de 70 a 900, de 70 a 1000, de 80 a 85, de 80 a 90, de 80 a 95, de 80 a 100, de 80 a 110, de 80 a 120, de 80 a 130, de 80 a 140, de 80 a 150, de 80 a 160, de 80 a 170, de 80 a 180, de 80 a 190, de 80 a 200, de 80 a 210, de 80 a 220, de 80 a 230, de 80 a 240, de 80 a 250, de 80 a 260, de 80 a 270, de 80 a 280, de 80 a 290, de 80 a 300, de 80 a 320, de 80 a 340, de 80 a 360, de 80 a 380, de 80 a 400, de 80 a 420, de 80 a 440, de 80 a 460, de 80 a 480, de 80 a 500, de 80 a 550, de 80 a 600, de 80 a 650, de 80 a 700, de 80 a 750, de 80 a 800, de 80 a 850, de 80 a 900, de 80 a 1000, de 90 a 95, de 90 a 100, de 90 a 110, de 90 a 120, de 90 a 130, de 90 a 140, de 90 a 150, de 90 a 160, de 90 a 170, de 90 a 180, de 90 a 190, de 90 a 200, de 90 a 210, de 90 a 220, de 90 a 230, de 90 a 240, de 90 a 250, de 90 a 260, de 90 a 270, de 90 a 280, de 90 a 290, de 90 a 300, de 90 a 320, de 90 a 340, de 90 a 360, de 90 a 380, de 90 a 400, de 90 a 420, de 90 a 440, de 90 a 460, de 90 a 480, de 90 a 500, de 90 a 550, de 90 a 600, de 90 a 650, de 90 a 700, de 90 a 750, de 90 a 800, de 90 a 850, de 90 a 900, de 90 a 1000, de 100 a 110, de 100 a 120, de 100 a 130, de 100 a 140, de 100 a 150, de 100 a 160, de 100 a 170, de 100 a 180, de 100 a 190, de 100 a 200, de 100 a 210, de 100 a 220, de 100 a 230, de 100 a 240, de 100 a 250, de 100 a 260, de 100 a 270, de 100 a 280, de 100 a 290, de 100 a 300, de 100 a 320, de 100 a 340, de 100 a 360, de 100 a 380, de 100 a 400, de 100 a 420, de 100 a 440, de 100 a 460, de 100 a 480, de 100 a 500, de 100 a 550, de 100 a 600, de 100 a 650, de 100 a 700, de 100 a 750, de 100 a 800, de 100 a 850, de 100 a 900, de 100 a 1000, de 200 a 210, de 200 a 220, de 200 a 230, de 200 a 240, de 200 a 250, de 200 a 260, de 200 a 270, de 200 a 280, de 200 a 290, de 200 a 300, de 200 a 320, de 200 a 340, de 200 a 360, de 200 a 380, de 200 a 400, de 200 a 420, de 200 a 440, de 200 a 460, de 200 a 480, de 200 a 500, de 200 a 550, de 200 a 600, de 200 a 650, de 200 a 700, de 200 a 750, de 200 a 800, de 200 a 850, de 200 a 900, de 200 a 1000, de 300 a 320, de 300 a 340, de 300 a 360, de 300 a 380, de 300 a 400, de 300 a 420, de 300 a 440, de 300 a 460, de 300 a 480, de 300 a 500, de 300 a 550, de 300 a 600, de 300 a 650, de 300 a 700, de 300 a 750, de 300 a 800, de 300 a 850, de 300 a 900, de 300 a 1000, de 400 a 420, de 400 a 440, de 400 a 460, de 400 a 480, de 400 a 500, de 400 a 550, de 400 a 600, de 400 a 650, de 400 a 700, de 400 a 750, de 400 a 800, de 400 a 850, de 400 a 900, de 400 a 1000, de 500 a 550, de 500 a 600, de 500 a 650, de 500 a 700, de 500 a 750, de 500 a 800, de 500 a 850, de 500 a 900, de 500 a 1000, de 600 a 650, de 600 a 700, de 600 a 750, de 600 a 800, de 600 a 850, de 600 a 900, de 600 a 1000, de 700 a 750, de 700 a 800, de 700 a 850, de 700 a 900, de 700 a 1000, de 800 a 850, de 800 a 900, de 800 a 1000 y de 900 a 1000 derivatizaciones químicas por μm^2 en la superficie de las cápsulas de hidrogel, en el interior de las cápsulas de hidrogel, o ambos.

En algunas realizaciones, las cápsulas o los productos están en un intervalo de tamaño de 1 mm a 8 mm, de 1 mm a 6 mm, de 1 mm a 5 mm, de 1 mm a 4 mm, de 1 mm a 3 mm, de 1 mm a 2 mm, de 1 mm a 1,5 mm, de 1,5 mm a 8 mm, de 1,5 mm a 6 mm, de 1,5 mm a 5 mm, de 1,5 mm a 4 mm, de 1,5 mm a 3 mm, de 1,5 mm a 2 mm, de 2 mm a 8 mm, de 2 mm a 7 mm, de 2 mm a 6 mm, de 2 mm a 5 mm, de 2 mm a 4 mm, de 2 mm a 3 mm, de 2,5 mm a 8 mm, de 2,5 mm a 7 mm, de 2,5 mm a 6 mm, de 2,5 mm a 5 mm, de 2,5 mm a 4 mm, de 2,5 mm a 3 mm, de 3 mm a 8 mm, de 3 mm a 7 mm, de 3 mm a 6 mm, de 3 mm a 5 mm, de 3 mm a 4 mm, de 3,5 mm a 8 mm, de 3,5 mm a 7 mm, de 3,5 mm a 6 mm, de 3,5 mm a 5 mm, de 3,5 mm a 4 mm, de 3,5 mm a 3 mm, de 4 mm a 8 mm, de 4 mm a 6 mm, de 4 mm a 5 mm, de 4,5 mm a 8 mm, de 4,5 mm a 7 mm, de 4,5 mm a 6 mm, de 4,5 mm a 5 mm, de 5 mm a 8 mm, de 5 mm a 7 mm, de 5 mm a 6 mm, de 5,5 mm a 8 mm, de 5,5 mm a 7 mm, de 5,5 mm a 6 mm, de 6 mm a 8 mm, de 6 mm a 7 mm, de 6,5 mm a 8 mm, de 6,5 mm a 7 mm, de 7 mm a 8 mm, de 7,5 mm a 8 mm, tienen poros en un intervalo de tamaño de 1 μm a 10 μm , de 1 μm a 9 μm , de 1 μm a 8 μm , de 1 μm a 7 μm , de 1 μm a 6 μm , de 1 μm a 5 μm , de 1 μm a 4 μm , de 1 μm a 3 μm , de 1 μm a 2 μm , de 1,5 μm a 10 μm , de 1,5 μm a 9 μm , de 1,5 μm a 8 μm , de 1,5 μm a 7 μm , de 1,5 μm a 6 μm , de 1,5 μm a 5 μm , de 1,5 μm a 4 μm , de 1,5 μm a 3 μm , de 1,5 μm a 2 μm , de 2 μm a 10 μm , de 2 μm a 9 μm , de 2 μm a 8 μm , de 2 μm a 7 μm , de 2 μm a 6 μm , de 2 μm a

ES 2 978 718 T3

	5 μm , de 2 μm a 4 μm , de 2 μm a 3 μm , de 2 μm a 2 μm , de 2,5 μm a 9 μm , de 2,5 μm a 8 μm , de 2,5 μm a 7 μm , de 2,5 μm a 6 μm , de 2,5 μm a 5 μm , de 2,5 μm a 4 μm , de 2,5 μm a 3 μm , de 3 μm a 10 μm , de 3 μm a 9 μm , de 3 μm a 8 μm , de 3 μm a 7 μm , de 3 μm a 6 μm , de 3 μm a 5 μm , de 3 μm a 4 μm , de 3,5 μm a 10 μm , de 3,5 μm a 9 μm , de 3,5 μm a 8 μm , de 3,5 μm a 7 μm , de 3,5 μm a 6 μm , de 3,5 μm a 5 μm , de 3,5 μm a 4 μm , de 4 μm a 10 μm , de 4 μm a 9 μm , de 4 μm a 8 μm , de 4 μm a 7 μm , de 4 μm a 6 μm , de 4 μm a 5 μm , de 4,5 μm a 10 μm , de 4,5 μm a 9 μm , de 4,5 μm a 8 μm , de 4,5 μm a 7 μm , de 4,5 μm a 6 μm , de 4,5 μm a 5 μm , de 5 μm a 10 μm , de 5 μm a 9 μm , de 5 μm a 8 μm , de 5 μm a 7 μm , de 5 μm a 6 μm , de 5,5 μm a 10 μm , de 5,5 μm a 9 μm , de 5,5 μm a 8 μm , de 5,5 μm a 7 μm , de 5,5 μm a 6 μm , de 6 μm a 10 μm , de 6 μm a 9 μm , de 6 μm a 8 μm , de 6 μm a 7 μm , de 6,5 μm a 10 μm , de 6,5 μm a 9 μm , de 6,5 μm a 8 μm , de 6,5 μm a 7 μm , de 7 μm a 10 μm , de 7 μm a 9 μm , de 7 μm a 8 μm , de 7,5 μm a 10 μm , de 7,5 μm a 9 μm , de 7,5 μm a 8 μm , de 8 μm a 10 μm , de 8 μm a 9 μm , de 8,5 μm a 10 μm , de 8,5 μm a 9 μm , de 9 μm a 10 μm o de 9,5 μm a 10 μm , y tienen una concentración de modificaciones superficiales en el intervalo del 0,1 al 0,2, del 0,1 al 0,5, del 0,1 al 1, del 0,1 al 2, del 0,1 al 3, del 0,1 al 4, del 0,1 al 5, del 0,1 al 6, del 0,1 al 7, del 0,1 al 8, del 0,1 al 9, del 0,1 al 10, del 0,1 al 11, del 0,1 al 12, del 0,1 al 13, del 0,1 al 14, del 0,1 al 15, del 0,1 al 16, del 0,1 al 17, del 0,1 al 18, del 0,1 al 19, del 0,1 al 20, del 0,1 al 25, del 0,1 al 30, del 0,1 al 35, del 0,1 al 40, del 0,1 al 45, del 0,1 al 50, del 0,1 al 55, del 0,1 al 60, del 0,1 al 65, del 0,1 al 70, del 0,1 al 75, del 0,1 al 80, del 0,1 al 85, del 0,1 al 90, del 0,1 al 95, del 0,1 al 100, del 0,2 al 0,5, del 0,0 al 1, del 0,2 al 2, del 0,2 al 3, del 0,2 al 4, del 0,2 al 5, del 0,2 al 6, del 0,2 al 7, del 0,2 al 8, del 0,2 al 9, del 0,2 al 10, del 0,2 al 11, del 0,2 al 12, del 0,2 al 13, del 0,2 al 14, del 0,2 al 15, del 0,2 al 16, del 0,2 al 17, del 0,2 al 18, del 0,2 al 19, del 0,2 al 20, del 0,2 al 25, del 0,2 al 30, del 0,2 al 35, del 0,2 al 40, del 0,2 al 45, del 0,2 al 50, del 0,2 al 55, del 0,2 al 60, del 0,2 al 65, del 0,2 al 70, del 0,2 al 75, del 0,2 al 80, del 0,2 al 85, del 0,2 al 90, del 0,2 al 95, del 0,2 al 100, del 0,5 al 1, del 0,5 al 2, del 0,5 al 3, del 0,5 al 4, del 0,5 al 5, del 0,5 al 6, del 0,5 al 7, del 0,5 al 8, del 0,5 al 9, del 0,5 al 10, del 0,5 al 11, del 0,5 al 12, del 0,5 al 13, del 0,5 al 14, del 0,5 al 15, del 0,5 al 16, del 0,5 al 17, del 0,5 al 18, del 0,5 al 19, del 0,5 al 20, del 0,5 al 25, del 0,5 al 30, del 0,5 al 35, del 0,5 al 40, del 0,5 al 45, del 0,5 al 50, del 0,5 al 55, del 0,5 al 60, del 0,5 al 65, del 0,5 al 70, del 0,5 al 75, del 0,5 al 80, del 0,5 al 85, del 0,5 al 90, del 0,5 al 95, del 0,5 al 100, del 1 al 2, del 1 al 3, del 1 al 4, del 1 al 5, del 1 al 6, del 1 al 7, del 1 al 8, del 1 al 9, del 1 al 10, del 1 al 11, del 1 al 12, del 1 al 13, del 1 al 14, del 1 al 15, del 1 al 16, del 1 al 17, del 1 al 18, del 1 al 19, del 1 al 20, del 1 al 25, del 1 al 30, del 1 al 35, del 1 al 40, del 1 al 45, del 1 al 50, del 1 al 55, del 1 al 60, del 1 al 65, del 1 al 70, del 1 al 75, del 1 al 80, del 1 al 85, del 1 al 90, del 1 al 95, del 1 al 100, del 2 al 3, del 2 al 4, del 2 al 5, del 2 al 6, del 2 al 7, del 2 al 8, del 2 al 9, del 2 al 10, del 2 al 11, del 2 al 12, del 2 al 13, del 2 al 14, del 2 al 15, del 2 al 16, del 2 al 17, del 2 al 18, del 2 al 19, del 2 al 20, del 2 al 25, del 2 al 30, del 2 al 35, del 2 al 40, del 2 al 45, del 2 al 50, del 2 al 55, del 2 al 60, del 2 al 65, del 2 al 70, del 2 al 75, del 2 al 80, del 2 al 85, del 2 al 90, del 2 al 95, del 2 al 100, del 3 al 4, del 3 al 5, del 3 al 6, del 3 al 7, del 3 al 8, del 3 al 9, del 3 al 10, del 3 al 11, del 3 al 12, del 3 al 13, del 3 al 14, del 3 al 15, del 3 al 16, del 3 al 17, del 3 al 18, del 3 al 19, del 3 al 20, del 3 al 25, del 3 al 30, del 3 al 35, del 3 al 40, del 3 al 45, del 3 al 50, del 3 al 55, del 3 al 60, del 3 al 65, del 3 al 70, del 3 al 75, del 3 al 80, del 3 al 85, del 3 al 90, del 3 al 95, del 3 al 100, del 4 al 5, del 4 al 6, del 4 al 7, del 4 al 8, del 4 al 9, del 4 al 10, del 4 al 11, del 4 al 12, del 4 al 13, del 4 al 14, del 4 al 15, del 4 al 16, del 4 al 17, del 4 al 18, del 4 al 19, del 4 al 20, del 4 al 25, del 4 al 30, del 4 al 35, del 4 al 40, del 4 al 45, del 4 al 50, del 4 al 55, del 4 al 60, del 4 al 65, del 4 al 70, del 4 al 75, del
--	--

el 40 %, el 45 %, el 50 %, el 55 %, el 60 %, el 65 %, el 70 %, el 75 %, el 80 %, el 85 %, el 90 %, el 95 % o el 100 % de las cápsulas de hidrogel en la preparación tienen una combinación de tamaño o diámetro de cápsula de hidrogel, tamaño de poro y densidad de derivatizaciones o concentración de modificaciones superficiales descritos en el presente documento.

Dado que los alginatos modificados divulgados median en la reducción de fibrosis, las cápsulas constituidas por otros materiales pero recubiertas con o encapsuladas en los alginatos modificados son una forma de cápsula útil para lograr una reducción de fibrosis. Es decir, las cápsulas pueden incluir cápsulas y partículas constituidas por una variedad de materiales que luego se recubren con o encapsulan en alginato que es o incluye un alginato modificado.

Las composiciones divulgadas pueden fabricarse en órganos artificiales, tales como un páncreas artificial que contiene células de los islotes encapsuladas. En algunas de estas realizaciones, las células se encapsulan en un único compartimento de hidrogel. En otras realizaciones, la composición contiene una pluralidad de células encapsuladas dispersas o encapsuladas en una estructura biocompatible.

C. Agentes terapéuticos incluidos en las cápsulas de hidrogel

Las cápsulas de hidrogel divulgadas pueden incluir uno o más agentes terapéuticos. Los agentes terapéuticos son cualquier compuesto, composición, conjugado o constructo que puede usarse para tratar una enfermedad, un trastorno, una afección, un síntoma, etc. Los ejemplos de agentes terapéuticos incluyen células, tejidos, productos celulares, productos tisulares, proteínas, anticuerpos, vacunas, componentes de vacunas, antígenos, epítomos, fármacos, sales, nutrientes, tampones, ácidos y bases. En algunas realizaciones, el agente terapéutico puede ser un material biológico.

En algunas realizaciones, la cápsula de hidrogel puede incluir una célula o un tejido, por ejemplo, una célula o un tejido vivo, que en algunas realizaciones está encapsulado en o recubierto con un polímero. En tales realizaciones, la superficie de la encapsulación o el recubrimiento polimérico se modifica con restos o compuestos divulgados en el presente documento. En algunas realizaciones, la célula puede incluir un ácido nucleico exógeno que codifica para un polipéptido terapéutico o diagnóstico. En algunas realizaciones, la célula o célula modificada por ingeniería es autóloga, alogénica o xenogénica.

En algunas realizaciones, la célula es una célula genéticamente modificada por ingeniería que secreta un agente terapéutico, tal como una proteína u hormona, para tratar una enfermedad u otra afección. En algunas realizaciones, la célula es una célula genéticamente modificada por ingeniería que secreta un agente diagnóstico. En algunas realizaciones, la célula es una célula madre, por ejemplo, una célula madre embrionaria, una célula madre mesenquimatosa, una célula madre hepática o una célula madre de médula ósea.

1. Materiales biológicos

El material biológico para su inclusión en las cápsulas de hidrogel divulgadas puede ser cualquier sustancia biológica. Por ejemplo, el material biológico puede ser tejido, células, micromoléculas biológicas o macromoléculas biológicas. Los ejemplos de macromoléculas biológicas incluyen nucleótidos, aminoácidos, cofactores y hormonas. Los ejemplos de macromoléculas biológicas incluyen ácidos nucleicos, polipéptidos, proteínas y polisacáridos. Los ejemplos de proteínas incluyen enzimas, receptores, proteínas secretoras, proteínas estructurales, proteínas de señalización, hormonas y ligandos. Puede usarse cualquier clase, tipo, forma o material biológico particular junto con cualesquiera otras clases, tipos, formas o materiales biológicos particulares.

a. Células

El tipo de célula elegido para su inclusión en las cápsulas de hidrogel divulgadas depende del efecto terapéutico deseado. Las células pueden ser del paciente (células autólogas), de otro donante de la misma especie (células alogénicas) o de otra especie (xenogénicas). Las células xenogénicas son fácilmente accesibles, pero la posibilidad de rechazo y el peligro de la posible transmisión de virus al paciente restringe su aplicación clínica. Cualquiera de estos tipos de células puede proceder de fuentes naturales, células madre, células derivadas o células genéticamente modificadas por ingeniería.

En algunas realizaciones, las células secretan una sustancia terapéuticamente eficaz, tal como una proteína o un ácido nucleico. En algunas realizaciones, las células producen un producto metabólico. En algunas realizaciones, las células metabolizan sustancias tóxicas. En algunas realizaciones, las células forman tejidos estructurales, tales como piel, hueso, cartílago, vasos sanguíneos o músculo. En algunas realizaciones, las células son naturales, tales como células de los islotes que secretan naturalmente insulina, o hepatocitos que detoxifican naturalmente. En algunas realizaciones, las células están genéticamente modificadas por ingeniería para expresar una proteína o un ácido nucleico heterólogo y/o sobreexpresar una proteína o un ácido nucleico endógeno. En algunas realizaciones, las células están genéticamente modificadas por ingeniería para producir un producto nuevo o diferente, que puede ser un producto de expresión del/de los gen(es) modificado(s) por ingeniería u otro producto, tal como un metabolito, producido debido al/a los gen(es) modificado(s) por ingeniería.

Los tipos de células para su inclusión en las cápsulas de hidrogel divulgadas incluyen células de fuentes naturales, tales como células de xenotejido, células de un cadáver y células primarias; células madre, tales como células madre embrionarias, células madre mesenquimatosas y células madre pluripotentes inducidas; células derivadas, tales como células derivadas de células madre, células de una línea celular, células reprogramadas, células madre reprogramadas y células derivadas de células madre reprogramadas; y células genéticamente modificadas por ingeniería, tales como células genéticamente modificadas por ingeniería para expresar una proteína o un ácido nucleico, células genéticamente modificadas por ingeniería para producir un producto metabólico y células genéticamente modificadas por ingeniería para metabolizar sustancias tóxicas.

Los tipos de células para su inclusión en las cápsulas de hidrogel divulgadas incluyen células neurales, incluyendo neuronas y células gliales (por ejemplo, astrocitos), células ganglionares, células del epitelio retiniano, células de la médula suprarrenal, células pulmonares, células de músculo cardíaco, células de osteoclastos, células de la médula ósea, células del bazo, células del timo, células sanguíneas (por ejemplo, células T, células B, células del linaje de macrófagos, linfocitos o monocitos), células miogénicas, queratinocitos o células de músculo liso.

Las células genéticamente modificadas por ingeniería también son adecuadas para su inclusión en las cápsulas de hidrogel divulgadas. En algunas realizaciones, las células están modificadas por ingeniería para producir una o más hormonas, tales como insulina, hormona paratiroidea, hormona antidiurética, oxitocina, hormona del crecimiento, prolactina, hormona estimulante de la tiroides, hormona adrenocorticotrópica, hormona estimulante de los folículos, hormona luteinizante, tiroxina, calcitonina, aldosterona, cortisol, epinefrina, glucagón, estrógeno, progesterona y testosterona. En algunas realizaciones, las células están modificadas por ingeniería para secretar factores de coagulación de la sangre (por ejemplo, para el tratamiento de hemofilia) o para secretar hormonas del crecimiento. En algunas realizaciones, las células están contenidas en tejido natural o modificado por bioingeniería. Por ejemplo, las células para su inclusión en las cápsulas de hidrogel divulgadas son, en algunas realizaciones, un glomérulo renal bioartificial. En algunas realizaciones, las células son adecuadas para su trasplante al sistema nervioso central para el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa.

Las células pueden obtenerse directamente a partir de un donante, a partir de un cultivo celular de células de un donante o a partir de líneas de cultivo celular establecidas. En las realizaciones preferidas, las células se obtienen directamente a partir de un donante, se lavan y se implantan directamente en combinación con el material polimérico. Las células se cultivan usando técnicas conocidas por los expertos en la técnica de histocultivo.

La viabilidad celular puede evaluarse usando técnicas convencionales, tales como histología y microscopía de fluorescencia. La función de las células implantadas puede determinarse usando una combinación de estas técnicas y ensayos funcionales.

El sitio, o los sitios, donde deben implantarse las células se determina basándose en la necesidad individual, al igual que el número requerido de células. Para las células que reemplazan a o suplementan una función orgánica o glandular (por ejemplo, hepatocitos o células de los islotes), la mezcla puede inyectarse en el mesenterio, el tejido subcutáneo, el retroperitoneo, el espacio properitoneal y el espacio intramuscular.

La cantidad y la densidad de células incluidas en las cápsulas de hidrogel divulgadas variarán dependiendo de la elección de la célula y del sitio de implantación. En algunas realizaciones, las células individuales están presentes en la cápsula de hidrogel a una concentración de $0,1 \times 10^6$ a 4×10^6 células/ml, preferiblemente de $0,5 \times 10^6$ a 2×10^6 células/ml. En otras realizaciones, las células están presentes como agregados de células. Por ejemplo, los agregados de células de los islotes (o islotes completos) preferiblemente contienen aproximadamente 1500-2000 células por cada agregado de 150 μm de diámetro, que se define como un equivalente de islote (IE). Por tanto, en algunas realizaciones, las células de los islotes están presentes a una concentración de 100-10000 IE/ml, preferiblemente de 200-3.000 IE/ml, más preferiblemente de 500-1500 IE/ml.

1. Otras células productoras de insulina

Las células productoras de insulina pueden derivarse de células y líneas de células madre y pueden ser células genéticamente modificadas por ingeniería para producir insulina.

2. Células genéticamente modificadas por ingeniería

En algunas realizaciones, las composiciones divulgadas contienen células genéticamente modificadas por ingeniería para producir una proteína o un ácido nucleico (por ejemplo, una proteína o un ácido nucleico terapéutico). En estas realizaciones, la célula puede ser, por ejemplo, una célula madre (por ejemplo, pluripotente), una célula progenitora (por ejemplo, multipotente u oligopotente) o una célula terminalmente diferenciada (es decir, unipotente). Cualquiera de estos tipos de células divulgados puede estar genéticamente modificado por ingeniería. La célula puede estar modificada por ingeniería, por ejemplo, para contener un ácido nucleico que codifica, por ejemplo, para un polinucleótido tal como miARN o iARN o un polinucleótido que codifica para una proteína. El ácido nucleico puede integrarse, por ejemplo, en el ADN genómico de las células para su expresión estable o puede estar, por ejemplo, en

un vector de expresión (por ejemplo, ADN plasmídico). El polinucleótido o la proteína puede seleccionarse basándose en la enfermedad que va a tratarse (o el efecto que va a lograrse) y el sitio de trasplante o implantación. En algunas realizaciones, el polinucleótido o la proteína es antineoplásico. En otras realizaciones, el polinucleótido o la proteína es una hormona, un factor de crecimiento o una enzima.

Los agentes terapéuticos para su secreción por células genéticamente modificadas por ingeniería incluyen, por ejemplo, hormona estimulante de la tiroides; lipoproteínas beneficiosas tales como Apo1; prostaciclina y otras sustancias vasoactivas, antioxidantes y eliminadores de radicales libres; receptores de citocinas solubles, por ejemplo, receptor de factor de crecimiento transformante (TGF) soluble o antagonistas de receptores de citocinas, por ejemplo, IL1ra; moléculas de adhesión solubles, por ejemplo, ICAM-1; receptores solubles para virus, por ejemplo, CD4, CXCR4, CCR5 para el VIH; citocinas; inhibidores de elastasa; proteínas morfogenéticas óseas (BMP) y receptores de BMP 1 y 2; endoglin; receptores de serotonina; metaloproteinasas inhibitoras de tejidos; canales de potasio o moduladores de los canales de potasio; factores antiinflamatorios; factores angiogénicos incluyendo factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento transformante (TGF), factor de crecimiento hepático y factor inducible por hipoxia (HIF); polipéptidos con actividad neurotrófica y/o antiangiogénica incluyendo factor neurotrófico ciliar (CNTF), factor neurotrófico derivado de la glía (GDNF), factor de crecimiento nervioso (NGF), factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), neurotrofina-3, nurturina, factores de crecimiento de fibroblastos (FGF), endostatina, ATF, fragmentos de trombospondina, variantes de los mismos, y similares. Polipéptidos más preferidos son los FGF, tales como FGF ácido (aFGF), FGF básico (bFGF), FGF-1 y FGF-2, y la endostatina.

En algunas realizaciones, el agente activo es una proteína o un péptido. Los ejemplos de agentes activos proteicos incluyen, pero no se limitan a, citocinas y sus receptores, así como proteínas quiméricas incluyendo citocinas o sus receptores, incluyendo, por ejemplo, factor de necrosis tumoral alfa y beta, sus receptores y sus derivados; renina; lipoproteínas; coluquina; prolactina; corticotrofina; vasopresina; somatostatina; lipresina; pancreocimina; leuprolida; alfa-1-antitripsina; factores de coagulación tales como factor VIIIc, factor IX, factor tisular y factor de von Willebrand; factores anticoagulantes tales como proteína C; factor natriurético auricular; tensioactivo pulmonar; un activador de plasminógeno distinto de un activador de plasminógeno de tipo tisular (t-PA), por ejemplo, una urocinasa; bombesina; trombina; factor de crecimiento hematopoyético; encefalinasa; RANTES (quimiocina de regulación por activación expresada y secretada por las células T); proteína inflamatoria de macrófagos (MIP-1-alfa) humana; una albúmina sérica tal como albúmina sérica humana; sustancia inhibidora mülleriana; cadena A de relaxina; cadena B de relaxina; prorrelaxina; péptido asociado a gonadotropina de ratón; gonadotropina coriónica; una proteína microbiana, tal como beta-lactamasa; ADNasa; inhibina; activina; receptores para hormonas o factores de crecimiento; integrina; proteína A o D; factores reumatoides; factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF); factor de crecimiento epidérmico (EGF); factor de crecimiento transformante (TGF) tal como TGF- α y TGF- β , incluyendo TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3, TGF- β 4 o TGF- β 5; factor de crecimiento insulinoide I y II (IGF-I e IGF-II); des(1-3)-IGF-I (IGF-I de cerebro); proteínas de unión a factores de crecimiento insulinoide; proteínas CD tales como CD-3, CD-4, CD-8 y CD-19; eritropoyetina; factores osteoinductores; inmunotoxinas; un interferón tal como interferón alfa (por ejemplo, interferón alfa-2A), beta, gamma, lambda e interferón de consenso; factores estimulantes de colonias (CSF), por ejemplo, M-CSF, GM-CSF y G-CSF; interleucinas (IL), por ejemplo, IL-1 a IL-10; superóxido dismutasa; receptores de células T; proteínas de membrana superficial; factor de aceleración de la descomposición; proteínas de transporte; receptores de alojamiento; adreínas; inhibidores de la fecundidad tales como las prostaglandinas; promotores de la fecundidad; proteínas reguladoras; anticuerpos (incluyendo fragmentos de los mismos) y proteínas quiméricas, tales como inmunoadhesinas; precursores, derivados, profármacos y análogos de estos compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos, o sus precursores, derivados, profármacos y análogos. Las proteínas o los péptidos adecuados pueden ser nativos o recombinantes e incluyen, por ejemplo, proteínas de fusión.

Los ejemplos de agentes activos proteicos también incluyen CCL1, CCL2 (MCP-1), CCL3 (MIP-1 α), CCL4 (MIP-1 β), CCL5 (RANTES), CCL6, CCL7, CCL8, CCL9 (CCL10), CCL11, CCL12, CCL13, CCL14, CCL15, CCL16, CCL17, CCL18, CCL19, CCL20, CCL21, CCL22, CCL23, CCL24, CCL25, CCL26, CCL27, CCL28, CXCL2 (SDF1a), CXCL3, CXCL4, CXCL5, CXCL6, CXCL7, CXCL8 (IL8), CXCL9, CXCL10, CXCL11, CXCL12, CXCL13, CXCL14, CXCL15, CXCL16, CXCL17, CX3CL1, XCL1, XCL2, TNFA, TNFB (LTA), TNFC (LTB), TNFSF4, TNFSF5 (CD40LG), TNFSF6, TNFSF7, TNFSF8, TNFSF9, TNFSF10, TNFSF11, TNFSF13B, EDA, IL2, IL15, IL4, IL13, IL7, IL9, IL21, IL3, IL5, IL6, IL11, IL27, IL30, IL31, OSM, LIF, CNTF, CTF1, IL12a, IL12b, IL23, IL27, IL35, IL14, IL16, IL32, IL34, IL10, IL22, IL19, IL20, IL24, IL26, IL29, IFNL1, IFNL2, IFNL3, IL28, IFNA1, IFNA2, IFNA4, IFNA5, IFNA6, IFNA7, IFNA8, IFNA10, IFNA13, IFNA14, IFNA16, IFNA17, IFNA21, IFNB1, IFNK, IFNW1, IFNG, IL1A (IL1F1), IL1B (IL1F2), IL1Ra (IL1F3), IL1F5 (IL36RN), IL1F6 (IL36A), IL1F7 (IL37), IL1F8 (IL36B), IL1F9 (IL36G), IL1F10 (IL38), IL33 (IL1F11), IL18 (IL1G), IL17, KITLG, IL25 (IL17E), CSF1 (M-CSF), CSF2 (GM-CSF), CSF3 (G-CSF), SPP1, TGFB1, TGFB2, TGFB3, CCL3L1, CCL3L2, CCL3L3, CCL4L1, CCL4L2, IL17B, IL17C, IL17D, IL17F, AIMP1 (SCYE1), MIF, Areg, BC096441, Bmp1, Bmp10, Bmp15, Bmp2, Bmp3, Bmp4, Bmp5, Bmp6, Bmp7, Bmp8a, Bmp8b, C1qtnf4, Ccl21a, Ccl27a, Cd70, Cer1, Cklf, Clcf1, Cmtm2a, Cmtm2b, Cmtm3, Cmtm4, Cmtm5, Cmtm6, Cmtm7, Cmtm8, Crf1, Ctf2, Ebi3, Edn1, Fam3b, Fasl, Fgf2, Flt31, Gdf10, Gdf11, Gdf15, Gdf2, Gdf3, Gdf5, Gdf6, Gdf7, Gdf9, Gm12597, Gm13271, Gm13275, Gm13276, Gm13280, Gm13283, Gm2564, Gpi1, Grem1, Grem2, Grn, Hmgb1, Ifna11, Ifna12, Ifna9, Ifnab, Ifne, Il17a, Il23a, Il25, Il31, Iltifb, Inhba, Lefty1, Lefty2, Mstn, Nampt, Ndp, Nodal, Pf4, Pglyrp1, Prl7d1, Scg2, Scgb3a1, Slurp1, Spp1, Thpo, Tnfsf10, Tnfsf11, Tnfsf12, Tnfsf13, Tnfsf13b, Tnfsf14, Tnfsf15,

Tnfsf18, Tnfsf4, Tnfsf8, Tnfsf9, Tslp, Vegfa, Wnt1, Wnt2, Wnt5a, Wnt7a, Xcl1, epinefrina, melatonina, triyodotironina, tiroxina, prostaglandinas, leucotrienos, prostaciclina, tromboxano, polipéptido amiloide de los islotes, hormona o factor inhibidor mülleriano, adiponectina, corticotropina, angiotensina, vasopresina, arginina-vasopresina, atriopeptina, péptido natriurético cerebral, calcitonina, colecistocinina, cortistatina, encefalina, endotelina, eritropoyetina, hormona estimulante de los folículos, galanina, polipéptido inhibidor gástrico, gastrina, grelina, glucagón, péptido similar al glucagón 1, hormona liberadora de gonadotropina, hormona liberadora de hormona del crecimiento, hepcidina, gonadotropina coriónica humana, lactógeno placentario humano, hormona del crecimiento, inhibina, insulina, somatomedina, leptina, lipotropina, hormona luteinizante, hormona estimulante de los melanocitos, motilina, orexina, oxitocina, polipéptido pancreático, hormona paratiroidea, péptido activador de adenilato ciclasa hipofisaria, prolactina, hormona liberadora de prolactina, relaxina, renina, secretina, somatostatina, trombopoyetina, tiotropina, hormona liberadora de tiotropina, péptido intestinal vasoactivo, andrógeno, andrógeno, maltasa ácida (alfa-glucosidasa), glicógeno fosforilasa, enzima desramificadora de glicógeno, fosfofructocinasa, fosfoglicerato cinasa, fosfoglicerato mutasa, lactato deshidrogenasa, carnitina palmitoiltransferasa, carnitina y mioadenilato desaminasa.

b. Hormonas

Las hormonas que van a incluirse en las cápsulas de hidrogel divulgadas o, lo más preferiblemente, producirse a partir de las células incluidas en las cápsulas de hidrogel divulgadas pueden ser cualquier hormona de interés.

Los ejemplos de hormonas endocrinas incluyen hormona antidiurética (ADH), que se produce por la hipófisis posterior, se dirige a los riñones y afecta al equilibrio hidroelectrolítico y a la tensión arterial; oxitocina, que se produce por la hipófisis posterior, se dirige al útero y las mamas y estimula las contracciones uterinas y la secreción de leche; hormona del crecimiento (GH), que se produce por la hipófisis anterior, se dirige a las células corporales, los huesos y los músculos y afecta al crecimiento y al desarrollo; prolactina, que se produce por la hipófisis anterior, se dirige a las mamas y mantiene las secreciones de leche; hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH), que es una hormona liberadora de GH y se produce en el núcleo arqueado del hipotálamo; hormona estimulante de la tiroides (TSH), que se produce por la hipófisis anterior, se dirige a la tiroides y regula las hormonas tiroideas; hormona liberadora de tiotropina (TRH), que se produce por el hipotálamo y estimula la liberación de TSH y prolactina a partir de la hipófisis anterior; hormona adrenocorticotrópica (ACTH), que se produce por la hipófisis anterior, se dirige a la corteza suprarrenal y regula las hormonas de la corteza suprarrenal; hormona estimulante de los folículos (FSH), que se produce por la hipófisis anterior, se dirige a los ovarios/testículos y estimula la producción de óvulos y espermatozoides; hormona luteinizante (LH), que se produce por la hipófisis anterior, se dirige a los ovarios/testículos y estimula la ovulación y la liberación de hormonas sexuales; hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), también conocida como hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), que se sintetiza por y libera a partir de neuronas de GnRH dentro del hipotálamo y es una hormona peptídica trófica responsable de la liberación de FSH y LH; tiroxina, que se produce por la tiroides, se dirige a las células corporales y regula el metabolismo; calcitonina, que se produce por la tiroides, se dirige a la corteza suprarrenal y reduce el calcio en sangre; hormona paratiroidea, que se produce por la paratiroides, se dirige a la matriz ósea y aumenta el calcio en sangre; aldosterona, que se produce por la corteza suprarrenal, se dirige al riñón y regula el equilibrio hidroelectrolítico; cortisol, que se produce por la corteza suprarrenal, se dirige a las células corporales y debilita el sistema inmunitario y las respuestas al estrés; epinefrina, que se produce por la médula suprarrenal, se dirige al corazón, los pulmones, el hígado y las células corporales y afecta a las respuestas primarias de "lucha o huida"; glucagón, que se produce por el páncreas, se dirige al cuerpo del hígado y aumenta el nivel de glucemia; insulina, que se produce por el páncreas, se dirige a las células corporales y reduce el nivel de glucemia; estrógeno, que se produce por los ovarios, se dirige al aparato reproductor y afecta a la pubertad, al ciclo menstrual y al desarrollo de las gónadas; progesterona, que se produce por los ovarios, se dirige al aparato reproductor y afecta a la pubertad, al ciclo menstrual y al desarrollo de las gónadas; y testosterona, que se produce por la glándula suprarrenal y los testículos, se dirige al aparato reproductor y afecta a la pubertad, al desarrollo de las gónadas y a los espermatozoides.

En algunas realizaciones, la proteína es una hormona del crecimiento, tal como hormona del crecimiento humana (hGH), hormona del crecimiento humana recombinante (rhGH), hormona del crecimiento bovina, hormona del crecimiento humana-metionina, hormona del crecimiento humana-desfenilalanina y hormona del crecimiento porcina; insulina, cadena A de insulina, cadena B de insulina y proinsulina; o un factor de crecimiento, tal como factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento nervioso (NGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento transformante (TGF) y factor de crecimiento insulinoide I y II (IGF-I e IGF-II).

c. Vacunas

Las cápsulas de hidrogel divulgadas también pueden usarse para proporcionar componentes de vacunas. Por ejemplo, en la cápsula de hidrogel pueden incluirse células que expresan antígenos de vacuna. Una vacuna es una preparación biológica que proporciona inmunidad adquirida activa contra una enfermedad particular. Una vacuna contiene normalmente los mismos antígenos (o partes de antígenos) de un microorganismo que provoca la enfermedad. Por ejemplo, vacuna contra el sarampión contiene el virus del sarampión. Sin embargo, los antígenos

en las vacunas están o bien inactivados o bien debilitados hasta tal punto que no provocan la enfermedad, pero son lo suficientemente fuertes como para estimular el sistema inmunitario del cuerpo de modo que el sistema inmunitario puede reconocer y destruir fácilmente cualquiera de los microorganismos con los que se encuentre posteriormente (inmunidad).

Un antígeno puede incluir cualquier proteína o péptido que es extraño para el organismo del sujeto. Los antígenos preferidos pueden presentarse en la superficie de células presentadoras de antígeno (APC) de un sujeto para la vigilancia por células efectoras inmunitarias, tales como leucocitos que expresan el receptor de CD4 (células T CD4) y células citolíticas naturales (NK). Normalmente, el antígeno es de origen viral, bacteriano, protozoario, fúngico o animal. En algunas realizaciones, el antígeno es un antígeno cancerígeno. Los antígenos cancerígenos pueden ser antígenos expresados únicamente en células tumorales y/o requeridos para la supervivencia de células tumorales.

Los expertos en la técnica reconocen determinados antígenos como inmunoestimuladores (es decir, estimulan el reconocimiento inmunitario eficaz) y proporcionan una inmunidad eficaz al organismo o a la molécula a partir de la cual derivan. Los antígenos pueden ser péptidos, proteínas, polisacáridos, sacáridos, lípidos, ácidos nucleicos o combinaciones de los mismos. El antígeno puede derivar de un virus, una bacteria, un parásito, una planta, un protozoo, un hongo, un tejido o una célula transformada tal como una célula cancerosa o leucémica y puede ser una célula completa o un componente inmunogénico de la misma, por ejemplo, componentes de la pared celular o componentes moleculares de los mismos. En la técnica se conocen antígenos adecuados y están disponibles a partir de fuentes comerciales gubernamentales y científicas. Los antígenos pueden ser polipéptidos purificados o parcialmente purificados derivados de tumores o fuentes virales o bacterianas. Los antígenos pueden ser polipéptidos recombinantes producidos mediante la expresión de ADN que codifica para el antígeno polipeptídico en un sistema de expresión heterólogo. Los antígenos pueden ser ADN que codifica para la totalidad o parte de una proteína antigénica. Los antígenos pueden proporcionarse como antígenos individuales o pueden proporcionarse en combinación. Los antígenos también pueden proporcionarse como mezclas complejas de polipéptidos o ácidos nucleicos.

Antígenos virales

Un antígeno viral puede aislarse a partir de cualquier virus incluyendo, pero sin limitarse a, un virus de cualquiera de las siguientes familias virales: *Arenaviridae*, *Arterivirus*, *Astroviridae*, *Baculoviridae*, *Badnavirus*, *Barnaviridae*, *Birnaviridae*, *Bromoviridae*, *Bunyaviridae*, *Caliciviridae*, *Capillovirus*, *Carlavirus*, *Caulimovirus*, *Circoviridae*, *Closterovirus*, *Comoviridae*, *Coronaviridae* (por ejemplo, *Coronavirus*, tal como virus del síndrome respiratorio agudo grave (SARS)), *Corticoviridae*, *Cystoviridae*, *Deltavirus*, *Dianthovirus*, *Enamovirus*, *Filoviridae* (por ejemplo, virus de Marburg y virus del Ébola (por ejemplo, cepa Zaire, Reston, Ivory Coast o Sudan)), *Flaviviridae*, (por ejemplo, virus de la hepatitis C, virus del dengue 1, virus del dengue 2, virus del dengue 3 y virus del dengue 4), *Hepadnaviridae*, *Herpesviridae* (por ejemplo, virus del herpes humano 1, 3, 4, 5 y 6 y citomegalovirus), *Hypoviridae*, *Iridoviridae*, *Leviviridae*, *Lipothrixviridae*, *Microviridae*, *Orthomyxoviridae* (por ejemplo, virus de la gripe A y B y C), *Papovaviridae*, *Paramyxoviridae* (por ejemplo, virus del sarampión, de las paperas y sincitial respiratorio humano), *Parvoviridae*, *Picornaviridae* (por ejemplo, virus de la poliomielitis, rinovirus, hepatovirus y aftovirus), *Poxviridae* (por ejemplo, virus de la vacuna y de la viruela), *Reoviridae* (por ejemplo, rotavirus), *Retroviridae* (por ejemplo, lentivirus, tal como virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) 1 y VIH 2), *Rhabdoviridae* (por ejemplo, virus de la rabia, virus del sarampión, virus sincitial respiratorio, etc.), *Togaviridae* (por ejemplo, virus de la rubéola, virus del dengue, etc.) y *Totiviridae*. Los antígenos virales adecuados también incluyen la totalidad o parte de la proteína M del dengue, proteína E del dengue, dengue D1NS1, dengue D1NS2 y dengue D1NS3. Los antígenos virales pueden derivar de una cepa particular tal como un virus del papiloma, un virus del herpes, es decir, herpes simple 1 y 2; un virus de la hepatitis, por ejemplo, virus de la hepatitis A (VHA), virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC), virus de la hepatitis D delta (VHD), virus de la hepatitis E (VHE) y virus de la hepatitis G (VHG), los virus de la encefalitis transmitida por garrapatas; paragripal, varicela-zóster, citomegalovirus, Epstein-Barr, rotavirus, rinovirus, adenovirus, virus de Coxsackie, encefalitis equina, encefalitis japonesa, fiebre amarilla, fiebre del Valle del Rift y coriomeningitis linfocítica.

Antígenos bacterianos

Los antígenos bacterianos pueden originarse a partir de cualquier bacteria incluyendo, pero sin limitarse a, *Actinomyces*, *Anabaena*, *Bacillus*, *Bacteroides*, *Bdellovibrio*, *Bordetella*, *Borrelia*, *Campylobacter*, *Caulobacter*, *Chlamydia*, *Chlorobium*, *Chromatium*, *Clostridium*, *Corynebacterium*, *Cytophaga*, *Deinococcus*, *Escherichia*, *Francisella*, *Halobacterium*, *Helibacter*, *Haemophilus*, *Hemophilus influenza* tipo B (HIB), *Hyphomicrobium*, *Legionella*, *Leptospira*, *Listeria*, *Meningococcus* A, B y C, *Methanobacterium*, *Micrococcus*, *Myobacterium*, *Mycoplasma*, *Myxococcus*, *Neisseria*, *Nitrobacter*, *Oscillatoria*, *Prochloron*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Phodospirillum*, *Rickettsia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Spirillum*, *Spirochaeta*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Streptomyces*, *Sulfolobus*, *Thermoplasma*, *Thiobacillus*, *Treponema*, *Vibrio* y *Yersinia*.

Antígenos parasitarios

Los antígenos parasitarios pueden obtenerse a partir de parásitos tales como, pero sin limitarse a, un antígeno

derivado de *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Nocardia asteroides*, *Rickettsia rickettsii*, *Rickettsia typhi*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia trachomatis*, *Plasmodium falciparum*, *Trypanosoma brucei*, *Entamoeba histolytica*, *Toxoplasma gondii*, *Trichomonas vaginalis* y *Schistosoma mansoni*. Estos incluyen antígenos esporozoarios, antígenos de *Plasmodium*, tales como la totalidad o parte de una proteína circunsporozoítica, una proteína de superficie esporozoítica, un antígeno de estadio hepático, una proteína asociada a la membrana apical o una proteína de superficie merozoítica.

Antígenos de alérgenos y medioambientales

El antígeno puede ser un antígeno de alérgeno o medioambiental, tal como, pero sin limitarse a, un antígeno derivado de alérgenos que se producen de manera natural tales como alérgenos de polen (alérgenos de polen de árboles, hierbas, malezas y gramíneas), alérgenos de insectos (alérgenos inhalados, de saliva y de veneno), alérgenos de pelaje y caspa de animales y alérgenos alimentarios. Los alérgenos de polen importantes de árboles, gramíneas y hierbas se originan a partir de los órdenes taxonómicos de *Fagales*, *Oleales*, *Pinales* y *Platanaceae* incluyendo, entre otros, abedul (*Betula*), aliso (*Alnus*), avellano (*Corylus*), carpe (*Carpinus*) y olivo (*Olea*), cedro (*Cryptomeria* y *Juniperus*), platanero (*Platanus*), el orden de *Poales* incluyendo, entre otros, gramíneas de los géneros *Lolium*, *Phleum*, *Poa*, *Cynodon*, *Dactylis*, *Holcus*, *Phalaris*, *Secale* y *Sorghum*, los órdenes de *Asterales* y *Urticales* incluyendo, entre otros, hierbas de los géneros *Ambrosia*, *Artemisia* y *Parietaria*. Otros antígenos de alérgenos que pueden usarse incluyen alérgenos de ácaros del polvo domésticos del género *Dermatophagoides* y *Euroglyphus*, ácaros del almacenamiento, por ejemplo, *Lepidoglyphus*, *Glycyphagus* y *Tyrophagus*, los de cucarachas, mosquitos y pulgas, por ejemplo, *Blatella*, *Periplaneta*, *Chironomus* y *Ctenocephalides*, los de mamíferos tales como gato, perro y caballo, aves, alérgenos de veneno incluyendo los que se originan a partir de insectos urticantes y picadores tales como los del orden taxonómico de *Hymenoptera* incluyendo abejas (superfamilia *Apidae*), avispas (superfamilia *Vespidae*) y hormigas (superfamilia *Formicoidea*). Todavía otros antígenos de alérgenos que pueden usarse incluyen alérgenos inhalados de hongos tales como los de los géneros *Alternaria* y *Cladosporium*.

Antígenos tumorales

El antígeno puede ser un antígeno tumoral, incluyendo un antígeno asociado a tumor o específico de tumor, tal como, pero sin limitarse a, alfa-actinina-4, proteína de fusión Bcr-Abl, Casp-8, beta-catenina, cdc27, cdk4, cdkn2a, coa-1, proteína de fusión dek-can, EF2, proteína de fusión ETV6-AML1, proteína de fusión LDLR-fucosiltransferasa AS, HLA-A2, HLA-A11, hsp70-2, KIAA0205, Mart2, Mum-1, 2 y 3, neo-PAP, miosina de clase I, OS-9, proteína de fusión pml-RARa, PTPRK, K-ras, N-ras, triosa fosfato isomerasa, Bage-1, Gage 3,4,5,6,7, GnTV, Herv-K-mel, Lage-1, Mage-A1,2,3,4,6,10,12, Mage-C2, NA-88, NY-Eso-1/Lage-2, SP17, SSX-2 y TRP2-Int2, MelanA (MART-1), gp100 (Pmel 17), tirosinasa, TRP-1, TRP-2, MAGE-1, MAGE-3, BAGE, GAGE-1, GAGE-2, p15(58), CEA, RAGE, NY-ESO (LAGE), SCP-1, Hom/Mel-40, PRAME, p53, H-Ras, HER-2/neu, BCR-ABL, E2A-PRL, H4-RET, IGH-IGK, MIL-RAR, antígenos del virus de Epstein-Barr, EBNA, antígenos del virus del papiloma humano (VPH) E6 y E7, TSP-180, MAGE-4, MAGE-5, MAGE-6, p185erbB2, p180erbB-3, c-met, nm-23H1, PSA, TAG-72-4, CA 19-9, CA 72-4, CAM 17.1, NuMa, K-ras, b-catenina, CDK4, Mum-1, p16, TAGE, PSMA, PSCA, CT7, telomerasa, 43-9F, 5T4, 791Tgp72, a-fetoproteína, 13HCG, BCA225, BTAA, CA 125, CA 15-3 (CA 27.29/BCAA), CA 195, CA 242, CA-50, CAM43, CD68/KP1, CO-029, FGF-5, G250, Ga733 (EpCAM), HTgp-175, M344, MA-50, MG7-Ag, MOV18, NB/70K, NY-CO-1, RCAS1, SDCCAG16, TA-90 (proteína de unión a Mac-2/proteína asociada a ciclofilina C), TAAL6, TAG72, TLP y TPS.

d. Anticuerpos

Las cápsulas de hidrogel divulgadas también pueden usarse para proporcionar anticuerpos. Por ejemplo, en la cápsula de hidrogel pueden incluirse células que expresan anticuerpos. Se describen anticuerpos que funcionan mediante la unión directa a uno o más epítopos, otros ligandos o moléculas auxiliares en la superficie de células eucariotas. Normalmente, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo tiene afinidad por un receptor en la superficie de un tipo de célula específico, tal como un receptor expresado en la superficie de células de macrófagos.

En algunas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno se une específicamente a un epítipo. El epítipo puede ser un epítipo lineal. El epítipo puede ser específico de un tipo de célula o puede expresarse por múltiples tipos de célula diferentes. En otras realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo puede unirse a un epítipo conformacional que incluye una estructura terciaria, forma o característica de superficie tridimensional en la superficie de la célula diana.

En algunas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno que se une específicamente a un epítipo en la célula diana sólo puede unirse si el epítipo proteico no está unido mediante un ligando o una molécula pequeña.

Pueden usarse diversos tipos de anticuerpos y fragmentos de anticuerpos en las composiciones y los métodos descritos, incluyendo inmunoglobulinas completas de cualquier clase, fragmentos de las mismas y proteínas

5 sintéticas que contienen al menos el dominio variable de unión a antígeno de un anticuerpo. El anticuerpo puede ser un anticuerpo IgG, tal como IgG₁, IgG₂, IgG₃ o IgG₄. Un anticuerpo puede estar en forma de un fragmento de unión a antígeno incluyendo un fragmento Fab, un fragmento F(ab')₂, una región variable de cadena sencilla, y similares. Los anticuerpos pueden ser policlonales o monoclonales (AcM). Los anticuerpos monoclonales incluyen anticuerpos
 10 "quiméricos" en los que una porción de la cadena pesada y/o ligera es idéntica u homóloga a secuencias correspondientes en anticuerpos derivados de una especie particular o pertenecientes a una clase o subclase de anticuerpo particular, mientras que las demás cadenas son idénticas u homólogas a secuencias correspondientes en anticuerpos derivados de otra especie o pertenecientes a otra clase o subclase de anticuerpo, así como fragmentos de tales anticuerpos, siempre que se unan específicamente al antígeno diana y/o muestren la actividad biológica
 15 deseada (patente estadounidense n.º 4.816.567; y Morrison, *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81: 6851-6855 (1984)). Los anticuerpos descritos también pueden modificarse por medios recombinantes, por ejemplo, mediante delecciones, adiciones o sustituciones de aminoácidos, para aumentar la eficacia del anticuerpo en la mediación de la función deseada. Las sustituciones pueden ser sustituciones conservadoras. Por ejemplo, al menos un aminoácido en la región constante del anticuerpo puede reemplazarse por un residuo diferente (véanse, por ejemplo, la patente estadounidense n.º 5.624.821; la patente estadounidense n.º 6.194.551; el documento WO 9958572; y Angal, *et al.*, Mol. Immunol. 30: 105-08 (1993)). En algunos casos se realizan cambios para reducir actividades no deseadas, por ejemplo, citotoxicidad dependiente del complemento. El anticuerpo puede ser un anticuerpo biespecífico que tiene especificidades de unión para al menos dos epítopos antigénicos diferentes. En una realización, los epítopos son del mismo antígeno. En otra realización, los epítopos son de dos antígenos diferentes. Los anticuerpos biespecíficos
 20 pueden incluir fragmentos de anticuerpos biespecíficos (véanse, por ejemplo, Hollinger, *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 90:6444-48 (1993); Gruber, *et al.*, J. Immunol., 152:5368 (1994)).

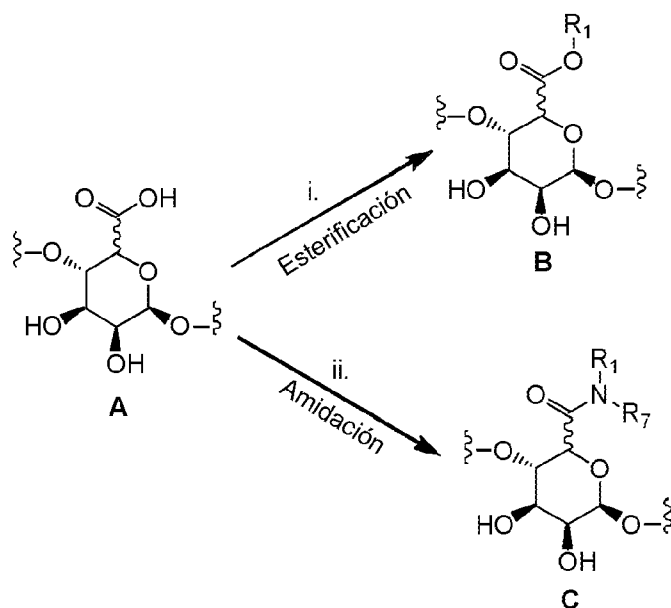
25 Los anticuerpos pueden generarse mediante cualquier medio conocido en la técnica. Las descripciones a modo de ejemplo de medios para la generación y producción de anticuerpos incluyen Delves, Antibody Production: Essential Techniques (Wiley, 1997); Shephard, *et al.*, Monoclonal Antibodies (Oxford University Press, 2000); Goding, Monoclonal Antibodies: Principles And Practice (Academic Press, 1993); y Current Protocols In Immunology (John Wiley & Sons, edición más reciente). Los fragmentos de moléculas de Ig intactas pueden generarse usando métodos bien conocidos en la técnica, incluyendo digestión enzimática y medios recombinantes.

30 D. Preparación de polímeros de alginato modificados

35 Los alginatos modificados pueden prepararse a través de la modificación covalente de cualquier polímero de alginato disponible. Los monómeros covalentemente modificados pueden introducirse en los polímeros de alginato usando una variedad de procedimientos de síntesis conocidos en la técnica. En algunas realizaciones, los monómeros de manuronato y guluronato están covalentemente modificados a través de esterificación y/o amidación de su resto ácido carboxílico. En realizaciones alternativas, los monómeros de manuronato y guluronato están covalentemente modificados a través de fosforilación o formación de acetal. Puede usarse la variación estequiométrica de los reactantes durante la modificación covalente para variar la cantidad de monómero covalentemente modificado incorporado en el alginato modificado.

40 Además de las reacciones comentadas a continuación, en la técnica se conocen metodologías de síntesis alternativas para la modificación covalente de monómeros de manuronato y guluronato (véase, por ejemplo, March, "Advanced Organic Chemistry", 5ª edición, 2001, Wiley-Interscience Publication, Nueva York).

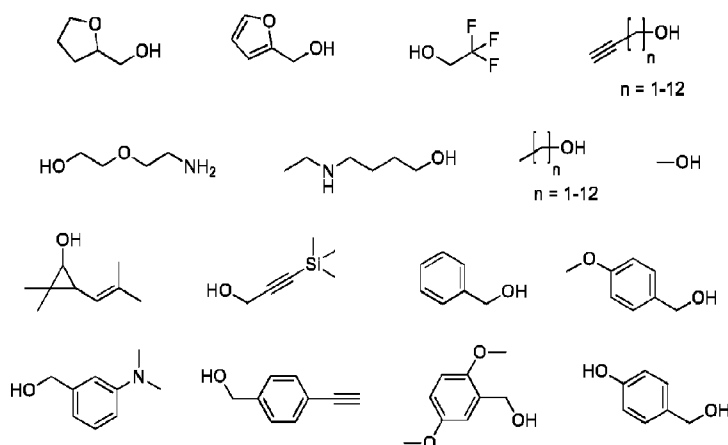
45 1. Modificación a través del resto carboxilato de los monómeros de manuronato y guluronato



Esquema 1. Condiciones de reacción representativas: i. HO-R₁, 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (CDMT), N-metilmorfolina (NMM); ii. HNR₁R₇, CDMT, NMM.

Los monómeros de manuronato y guluronato contienen un resto ácido carboxílico que puede servir como punto de modificación covalente. En realizaciones preferidas, el resto ácido carboxílico presente en uno o más residuos de manuronato y/o guluronato (1) se hace reaccionar tal como se muestra en el esquema 1.

Los residuos de manuronato y guluronato (A) pueden someterse a esterificación fácilmente mediante una variedad de métodos conocidos en la técnica, formando el monómero covalentemente modificado B. Por ejemplo, usando una esterificación de Steglich, los residuos de manuronato y guluronato (A) pueden someterse a esterificación mediante reacción con cualquier alcohol adecuado (HO-R₁) en presencia de una carbodiimida (por ejemplo, N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC), o 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC)) y dimetilaminopiridina (DMAP). En un método preferido, los residuos de manuronato y guluronato (A) se sometieron a esterificación mediante reacción con un gran exceso molar de un alcohol (HO-R₁) en presencia de 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (CDMT) y N-metilmorfolina (NMM). Véase, por ejemplo, Garrett, C. E. *et al.* Tetrahedron Lett. 2002; 43(23): 4161-4164. Los alcoholes preferidos para su uso como reactivos en la esterificación incluyen los mostrados a continuación.



Los residuos de manuronato y guluronato (A) también pueden estar covalentemente modificados a través de amidación, formando el monómero modificado C. Por ejemplo, los residuos de manuronato y guluronato (A) pueden someterse a amidación mediante reacción con cualquier amina adecuada (R₁-NH₂) en presencia de una carbodiimida y DMAP. En un método preferido, los residuos de manuronato y guluronato (A) se sometieron a amidación mediante reacción con una cantidad estequiométrica de una amina adecuada (R₁-NH₂) en presencia de CDMT y NMM. Las aminas preferidas para su uso como reactivos en las reacciones de amidación incluyen las mostradas a continuación.



2. Modificación de monómeros de manuronato y guluronato a través de química clic

10 introducir un grupo funcional que puede hacerse reaccionar adicionalmente mediante química clic.

15 azida se hace reaccionar con una segunda molécula que contiene un alquino terminal o interno. Tal como se muestra a continuación, la azida y los grupos alquino experimentan una reacción de cicloadición 1,3-dipolar intramolecular, acoplando las dos moléculas juntas y formando un anillo de 1,2,3-triazol.



25 triazoles. De manera similar, en presencia de un catalizador de rutenio adecuado, las azidas pueden hacerse reaccionar con alquinos internos o terminales para formar exclusivamente los regioisómeros 1,5 de 1,2,3-triazoles.

30 modificado puede hacerse reaccionar adicionalmente con una segunda molécula que contiene un grupo funcional azida. Tras la reacción, la azida y los grupos alquino experimentan una reacción de cicloadición 1,3-dipolar intramolecular formando un anillo de 1,2,3-triazol, acoplando la segunda molécula al monómero covalentemente modificado.

40 $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$ y $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$, preferiblemente $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3$.

(1) R₇ es hidrógeno.

(A)

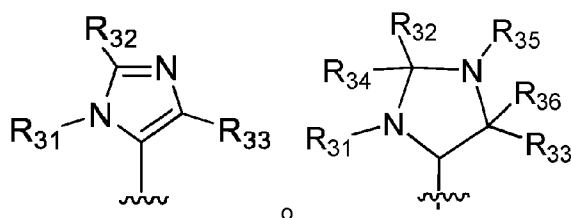


Fórmula IX

en la que y es un número entero desde 1 hasta 11; en la que R^e es U_3 , $U_3 + Q_1$, $U_3 + Q_2$, $U_3 + Q_3$, $U_3 + Q_4$, $U_3 + Q_2 + Q_3$, $U_3 + Q_2 + Q_4$, $U_3 + Q_3 + Q_4$, $U_3 + Q_1 + Q_2 + Q_3$, $U_3 + Q_1 + Q_2 + Q_4$, $U_3 + Q_1 + Q_3 + Q_4$, $U_3 + Q_2 + Q_3 + Q_4$ y $U_3 + Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$, preferiblemente $U_3 + Q_1 + Q_3$; o junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico no sustituido o sustituido de 3 a 8 miembros; en la que una aparición de R^e es o contiene X_a ; en la que R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} son independientemente C, O, N o S, en la que los enlaces entre R_{18} a R_{23} adyacentes son dobles o sencillos según la valencia, y en la que R_{18} a R_{23} están unidos a ninguno, uno o dos hidrógenos según la valencia; y en la que R_{24} es independientemente $-(CR_{25}R_{25})_p-$ o $-(CR_{25}R_{25})_p-X_b-(CR_{25}R_{25})_q-$, en las que p y q son independientemente números enteros desde 0 hasta 5, en la que X_b está ausente, es $-O-$, $-S-$, $-SO_2-$ o NR_4 , en las que cada R_{25} está, según permita la valencia, independientemente ausente, es hidrógeno, $=O$, $=S$, $-OH$, $-SH$, $-NR_4$, en la que R_4 es U_1 , $U_1 + Q_1$, $U_1 + Q_2$, $U_1 + Q_3$, $U_1 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2$, $U_1 + Q_1 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$ y $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$, preferiblemente $U_1 + Q_1 + Q_3$;

(B) $-(CH_2)_s-R_{26}$, en la que s es un número entero desde 0 hasta 20; en la que R_{26} es $-X_a$, $-OR_{27}$, $-S-R_{27}$, $-(CH_2)_r-R_{27}$, $-CO-R_{27}$ o $-CHR_{28}R_{29}$, en la que r es un número entero desde 0 hasta 19; en la que R_{27} es $-X_a$, $-(CH_2)_u-R_{30}$, en la que u es un número entero desde 0 hasta 18; en la que R_{28} es $-(CH_2)_t-R_{30}$, R_{29} es $-(CH_2)_v-R_{30}$ y t y v son números enteros desde 0 hasta 18, en la que t y v juntos son en total de 0 a 18; en la que R_{30} es $-X_a$, metilo, $-OH$, $-SH$ o $-COOH$; o

(C)



Fórmula VII

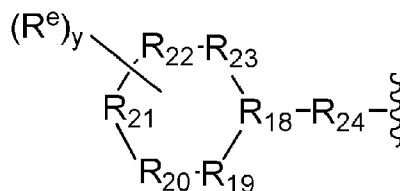
Fórmula VIII

en las que R_{31} , R_{32} , R_{33} , R_{34} , R_{35} y R_{36} son, independientemente, hidrógeno, U_1 , $U_1 + Q_1$, $U_1 + Q_2$, $U_1 + Q_3$, $U_1 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2$, $U_1 + Q_1 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$ y $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$, preferiblemente $U_1 + Q_1 + Q_3$; y en las que una aparición de R_{31} , R_{32} , R_{33} , R_{34} , R_{35} o R_{36} es o contiene X_a ;

en las que R_{31} , R_{34} , R_{35} y R_{36} están independientemente presentes o ausentes según la valencia, y en las que los enlaces del anillo son dobles o sencillos según la valencia;

(2) R_x es hidrógeno,

(A)



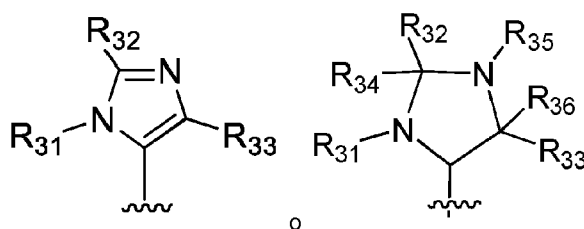
Fórmula IX

en la que y es un número entero desde 0 hasta 11; en la que R^e es independientemente U_3 , $U_3 + Q_1$, $U_3 + Q_2$, $U_3 + Q_3$, $U_3 + Q_4$, $U_3 + Q_2 + Q_3$, $U_3 + Q_2 + Q_4$, $U_3 + Q_3 + Q_4$, $U_3 + Q_1 + Q_2 + Q_3$, $U_3 + Q_1 + Q_2 + Q_4$, $U_3 + Q_1 + Q_3 + Q_4$, $U_3 + Q_2 + Q_3 + Q_4$ y $U_3 + Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$, preferiblemente $U_3 + Q_1 + Q_3$; o junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico no sustituido o sustituido de 3 a 8 miembros; en la que R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} son independientemente C, O, N o S, en la que los enlaces entre R_{18} a R_{23} adyacentes son dobles o sencillos según la valencia, y en la que R_{18} a R_{23} están unidos a ninguno, uno o dos hidrógenos según la valencia; y en la que R_{24} es independientemente $-(CR_{25}R_{25})_p-$ o $-(CR_{25}R_{25})_p-X_b-(CR_{25}R_{25})_q-$, en las que p y q son independientemente números enteros desde 0 hasta 5, en la que X_b está ausente, es $-O-$, $-S-$, $-SO_2-$ o NR_4 , en las que cada R_{25} está, según permita la valencia, independientemente ausente, es hidrógeno, $=O$, $=S$, $-OH$, $-SH$, $-NR_4$, en la que R_4 es U_1 , $U_1 + Q_1$, $U_1 + Q_2$, $U_1 + Q_3$, $U_1 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2$, $U_1 + Q_1 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$ y $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$, preferiblemente $U_1 + Q_1 + Q_3$;

+ Q₃, U₁ + Q₁ + Q₄, U₁ + Q₂ + Q₃, U₁ + Q₂ + Q₄, U₁ + Q₃ + Q₄, U₁ + Q₁ + Q₂ + Q₃, U₁ + Q₁ + Q₂ + Q₄, U₁ + Q₁ + Q₃ + Q₄, U₁ + Q₂ + Q₃ + Q₄ y U₁ + Q₁ + Q₂ + Q₃ + Q₄, preferiblemente U₁ + Q₁ + Q₃;

(B) -(CH₂)_s-R₂₆, en la que s es un número entero desde 0 hasta 20; en la que R₂₆ es -O-R₂₇, -S-R₂₇, -(CH₂)_r-R₂₇, -CO-R₂₇ o -CHR₂₈R₂₉, en la que r es un número entero desde 0 hasta 19; en la que R₂₇ es -(CH₂)_u-R₃₀, en la que u es un número entero desde 0 hasta 18; en la que R₂₈ es -(CH₂)_t-R₃₀, R₂₉ es -(CH₂)_v-R₃₀ y t y v son números enteros desde 0 hasta 18, en la que t y v juntos son en total de 0 a 18; en la que R₃₀ es metilo, -OH, -SH o -COOH; o

(C)



Fórmula VII

Fórmula VIII

en las que R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅ y R₃₆ son, independientemente, hidrógeno, U₁, U₁ + Q₁, U₁ + Q₂, U₁ + Q₃, U₁ + Q₄, U₁ + Q₁ + Q₂, U₁ + Q₁ + Q₃, U₁ + Q₁ + Q₄, U₁ + Q₂ + Q₃, U₁ + Q₂ + Q₄, U₁ + Q₃ + Q₄, U₁ + Q₁ + Q₂ + Q₃, U₁ + Q₁ + Q₂ + Q₄, U₁ + Q₁ + Q₃ + Q₄, U₁ + Q₂ + Q₃ + Q₄ y U₁ + Q₁ + Q₂ + Q₃ + Q₄, preferiblemente U₁ + Q₁ + Q₃;

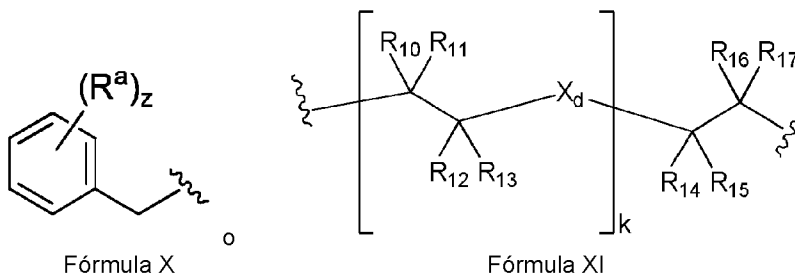
en las que R₃₁, R₃₄, R₃₅ y R₃₆ están independientemente presentes o ausentes según la valencia, y en las que los enlaces del anillo son dobles o sencillos según la valencia; y

(3) en la que R_z y R_x no son ambos hidrógeno.

Los ejemplos de la segunda molécula que contiene azida incluyen R_w-N₃, en la que R_w es U₁, U₁ + Q₁, U₁ + Q₂, U₁ + Q₃, U₁ + Q₄, U₁ + Q₁ + Q₂, U₁ + Q₁ + Q₃, U₁ + Q₁ + Q₄, U₁ + Q₂ + Q₃, U₁ + Q₂ + Q₄, U₁ + Q₃ + Q₄, U₁ + Q₁ + Q₂ + Q₃, U₁ + Q₁ + Q₂ + Q₄, U₁ + Q₁ + Q₃ + Q₄, U₁ + Q₂ + Q₃ + Q₄ y U₁ + Q₁ + Q₂ + Q₃ + Q₄, preferiblemente U₁ + Q₁ + Q₂ + Q₃.

En algunas realizaciones, R_w es

(A)

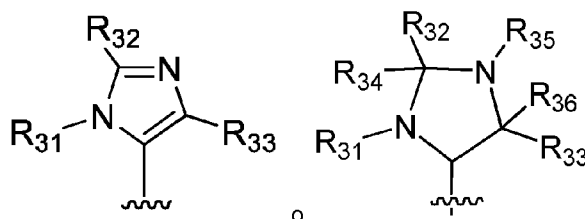


Fórmula X

Fórmula XI

en la que k son independientemente un número entero desde 1 hasta 30; en la que z es un número entero desde 0 hasta 4; en la que X_d es O o S; en la que R^a es independientemente U₃, U₃ + Q₁, U₃ + Q₂, U₃ + Q₃, U₃ + Q₄, U₃ + Q₂ + Q₃, U₃ + Q₁ + Q₄, U₃ + Q₂ + Q₃, U₃ + Q₂ + Q₄, U₃ + Q₃ + Q₄, U₃ + Q₁ + Q₂ + Q₃, U₃ + Q₁ + Q₂ + Q₄, U₃ + Q₁ + Q₃ + Q₄, U₃ + Q₂ + Q₃ + Q₄ y U₃ + Q₁ + Q₂ + Q₃ + Q₄, preferiblemente U₃ + Q₁ + Q₃; o junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico no sustituido o sustituido de 3 a 8 miembros; y en la que R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇ son independientemente hidrógeno, U₁, U₁ + Q₁, U₁ + Q₂, U₁ + Q₃, U₁ + Q₄, U₁ + Q₁ + Q₂, U₁ + Q₁ + Q₃, U₁ + Q₁ + Q₄, U₁ + Q₂ + Q₃, U₁ + Q₂ + Q₄, U₁ + Q₃ + Q₄, U₁ + Q₁ + Q₂ + Q₃, U₁ + Q₁ + Q₂ + Q₄, U₁ + Q₁ + Q₃ + Q₄, U₁ + Q₂ + Q₃ + Q₄ y U₁ + Q₁ + Q₂ + Q₃ + Q₄, preferiblemente U₁ + Q₁ + Q₂ + Q₃; o

(B)



Fórmula VII

Fórmula VIII

5 en las que R_{31} , R_{32} , R_{33} , R_{34} , R_{35} y R_{36} son, independientemente, hidrógeno, U_1 , $U_1 + Q_1$, $U_1 + Q_2$, $U_1 + Q_3$, $U_1 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2$, $U_1 + Q_1 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$ y $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$, preferiblemente $U_1 + Q_1 + Q_3$;

10 en las que R_{31} , R_{34} , R_{35} y R_{36} están independientemente presentes o ausentes según la valencia, y en las que los enlaces del anillo son dobles o sencillos según la valencia.

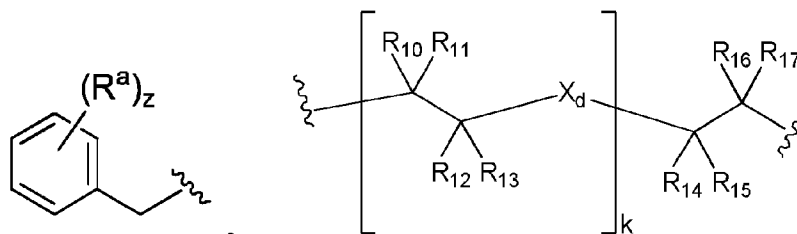
En realizaciones alternativas, se usa amidación y/o esterificación para formar un monómero covalentemente modificado que contiene un resto azida. En estas realizaciones, el resto azida presente en el monómero covalentemente modificado puede hacerse reaccionar adicionalmente con una segunda molécula que contiene un alquino terminal o interno. Tras la reacción, la azida y los grupos alquino experimentan una reacción de cicloadición 1,3-dipolar intramolecular formando un anillo de 1,2,3-triazol, acoplando la segunda molécula al monómero covalentemente modificado.

Los ejemplos del reactante de amidación/esterificación que contiene azida incluyen $X_c-R_w-N_3$, donde X_c es $-OH$ o $-NH_2$ y R_w es U_1 , $U_1 + Q_1$, $U_1 + Q_2$, $U_1 + Q_3$, $U_1 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2$, $U_1 + Q_1 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$ y $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$, preferiblemente $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3$.

En algunas realizaciones, X_c no es $-NH_2$ y R_w no es $-CH_2-Ar-$ ni $-CH_2-CH_2-(O-CH_2-CH_2)_3-$.

En algunas realizaciones, R_w es

(A)

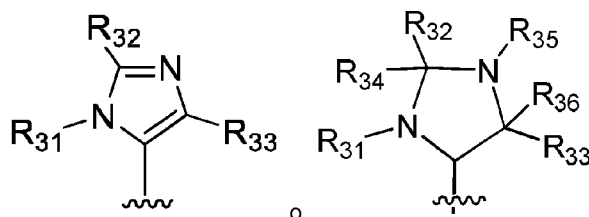


Fórmula X

Fórmula XI

30 en la que k son independientemente un número entero desde 1 hasta 30; en la que z es un número entero desde 0 hasta 4; en la que X_d es O o S; en la que R^a es independientemente U_3 , $U_3 + Q_1$, $U_3 + Q_2$, $U_3 + Q_3$, $U_3 + Q_4$, $U_3 + Q_2 + Q_3$, $U_3 + Q_1 + Q_4$, $U_3 + Q_2 + Q_3$, $U_3 + Q_2 + Q_4$, $U_3 + Q_3 + Q_4$, $U_3 + Q_1 + Q_2 + Q_3$, $U_3 + Q_1 + Q_2 + Q_4$, $U_3 + Q_1 + Q_3 + Q_4$, $U_3 + Q_2 + Q_3 + Q_4$ y $U_3 + Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$, preferiblemente $U_3 + Q_1 + Q_3$; o junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico no sustituido o sustituido de 3 a 8 miembros; en la que una aparición de R^a es o contiene X_c ; en la que R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} son independientemente U_1 , $U_1 + Q_1$, $U_1 + Q_2$, $U_1 + Q_3$, $U_1 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2$, $U_1 + Q_1 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$ y $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$, preferiblemente $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3$; y en la que una aparición de R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} o R_{17} es o contiene X_c ; o

(B)



Fórmula VII

Fórmula VIII

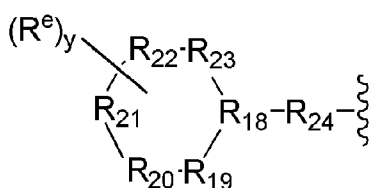
en las que R_{31} , R_{32} , R_{33} , R_{34} , R_{35} y R_{36} son, independientemente, hidrógeno, U_1 , $U_1 + Q_1$, $U_1 + Q_2$, $U_1 + Q_3$, $U_1 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2$, $U_1 + Q_1 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$ y $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$, preferiblemente $U_1 + Q_1 + Q_3$; y en las que una aparición de R_{31} , R_{32} , R_{33} , R_{34} , R_{35} o R_{36} es o contiene X_c ;

en las que R_{31} , R_{34} , R_{35} y R_{36} están independientemente presentes o ausentes según la valencia, y en las que los enlaces del anillo son dobles o sencillos según la valencia.

Los ejemplos de la segunda molécula que contiene alquino incluyen $R_z-C\equiv C-R_x$, en la que R_z y R_x son, independientemente, hidrógeno, U_1 , $U_1 + Q_1$, $U_1 + Q_2$, $U_1 + Q_3$, $U_1 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2$, $U_1 + Q_1 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$ y $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$, preferiblemente $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3$.

En algunas realizaciones, R_z y R_x son independientemente hidrógeno,

(A)

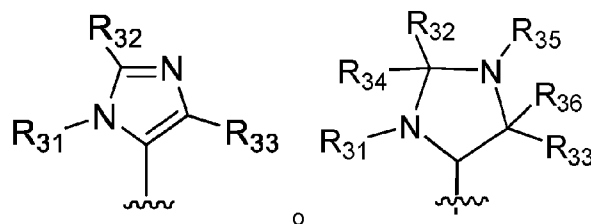


Fórmula IX

en la que y es un número entero desde 0 hasta 11; en la que R^e es independientemente U_3 , $U_3 + Q_1$, $U_3 + Q_2$, $U_3 + Q_3$, $U_3 + Q_4$, $U_3 + Q_2 + Q_3$, $U_3 + Q_2 + Q_4$, $U_3 + Q_3 + Q_4$, $U_3 + Q_1 + Q_2 + Q_3$, $U_3 + Q_1 + Q_2 + Q_4$, $U_3 + Q_1 + Q_3 + Q_4$, $U_3 + Q_2 + Q_3 + Q_4$ y $U_3 + Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$, preferiblemente $U_3 + Q_1 + Q_3$; o junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico no sustituido o sustituido de 3 a 8 miembros; en la que R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} son independientemente C, O, N o S, en la que los enlaces entre R_{18} a R_{23} adyacentes son dobles o sencillos según la valencia, y en la que R_{18} a R_{23} están unidos a ninguno, uno o dos hidrógenos según la valencia; y en la que R_{24} es independientemente $-(CR_{25}R_{25})_p-$ o $-(CR_{25}R_{25})_p-X_b-(CR_{25}R_{25})_q-$, en las que p y q son independientemente números enteros desde 0 hasta 5, en la que X_b está ausente, es $-O-$, $-S-$, $-SO_2-$ o NR_4 , en las que cada R_{25} está, según permita la valencia, independientemente ausente, es hidrógeno, $=O$, $=S$, $-OH$, $-SH$, $-NR_4$, en la que R_4 es U_1 , $U_1 + Q_1$, $U_1 + Q_2$, $U_1 + Q_3$, $U_1 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2$, $U_1 + Q_1 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$ y $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$, preferiblemente $U_1 + Q_1 + Q_3$;

(B) $-(CH_2)_s-R_{26}$, en la que s es un número entero desde 0 hasta 20; en la que R_{26} es $-O-R_{27}$, $-S-R_{27}$, $-(CH_2)_r-R_{27}$, $-CO-R_{27}$ o $-CHR_{28}R_{29}$, en la que r es un número entero desde 0 hasta 19; en la que R_{27} es $-(CH_2)_u-R_{30}$, en la que u es un número entero desde 0 hasta 18; en la que R_{28} es $-(CH_2)_t-R_{30}$, R_{29} es $-(CH_2)_v-R_{30}$ y t y v son números enteros desde 0 hasta 18, en la que t y v juntos son en total de 0 a 18; en la que R_{30} es metilo, $-OH$, $-SH$ o $-COOH$; o

(C)



Fórmula VII

Fórmula VIII

en las que R_{31} , R_{32} , R_{33} , R_{34} , R_{35} y R_{36} son, independientemente, hidrógeno, U_1 , $U_1 + Q_1$, $U_1 + Q_2$, $U_1 + Q_3$, $U_1 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2$, $U_1 + Q_1 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$ y $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$, preferiblemente $U_1 + Q_1 + Q_3$;

en las que R_{31} , R_{34} , R_{35} y R_{36} están independientemente presentes o ausentes según la valencia, y en las que los enlaces del anillo son dobles o sencillos según la valencia; y

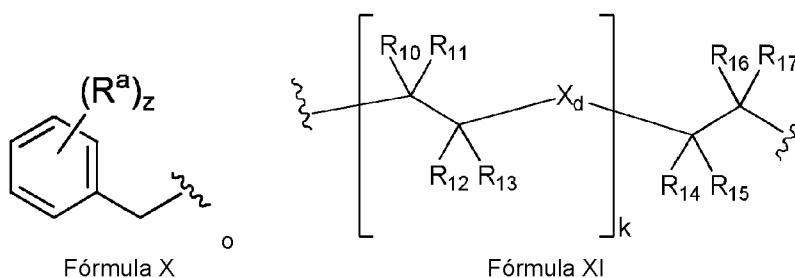
en la que R_z y R_x no son ambos hidrógeno.

En algunas realizaciones, el resto azida puede añadirse a un monómero covalentemente modificado que contiene un grupo saliente, tal como I, Br, OTs, OMs. En algunas realizaciones, se usa amidación y/o esterificación para formar el monómero covalentemente modificado que contiene el grupo saliente. Los ejemplos del reactante de amidación/esterificación que contiene grupo saliente incluyen X_c-R_w-L , donde X_c es $-OH$ o $-NH_2$, L es el grupo saliente y R_w es U_1 , $U_1 + Q_1$, $U_1 + Q_2$, $U_1 + Q_3$, $U_1 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2$, $U_1 + Q_1 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$ y $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$, preferiblemente $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3$.

En algunas realizaciones, X_c no es $-NH_2$ y R_w no es $-CH_2-Ar-$ ni $-CH_2-CH_2-(O-CH_2-CH_2)_3-$.

En algunas realizaciones, R_w es

(A)

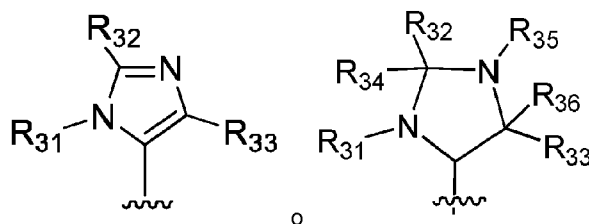


Fórmula X

Fórmula XI

en la que k es independientemente un número entero desde 1 hasta 30; en la que z es un número entero desde 0 hasta 4; en la que X_d es O o S; en la que R^a es independientemente U_1 , $U_1 + Q_1$, $U_1 + Q_2$, $U_1 + Q_3$, $U_1 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2$, $U_1 + Q_1 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$ y $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$, preferiblemente $U_3 + Q_1 + Q_3$; o junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico no sustituido o sustituido de 3 a 8 miembros; en la que una aparición de R^a es o contiene X_c ; en la que R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} son independientemente hidrógeno, U_1 , $U_1 + Q_1$, $U_1 + Q_2$, $U_1 + Q_3$, $U_1 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2$, $U_1 + Q_1 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$ y $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$, preferiblemente $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3$; y en la que una aparición de R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} o R_{17} es o contiene X_c ; o

(B)



Fórmula VII

Fórmula VIII

en las que R_{31} , R_{32} , R_{33} , R_{34} , R_{35} y R_{36} son, independientemente, hidrógeno, U_1 , $U_1 + Q_1$, $U_1 + Q_2$, $U_1 + Q_3$, $U_1 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2$, $U_1 + Q_1 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$ y $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$, preferiblemente $U_1 + Q_1 + Q_3$; y en las que una aparición de R_{31} , R_{32} , R_{33} , R_{34} , R_{35} o R_{36} es o contiene X_c ;

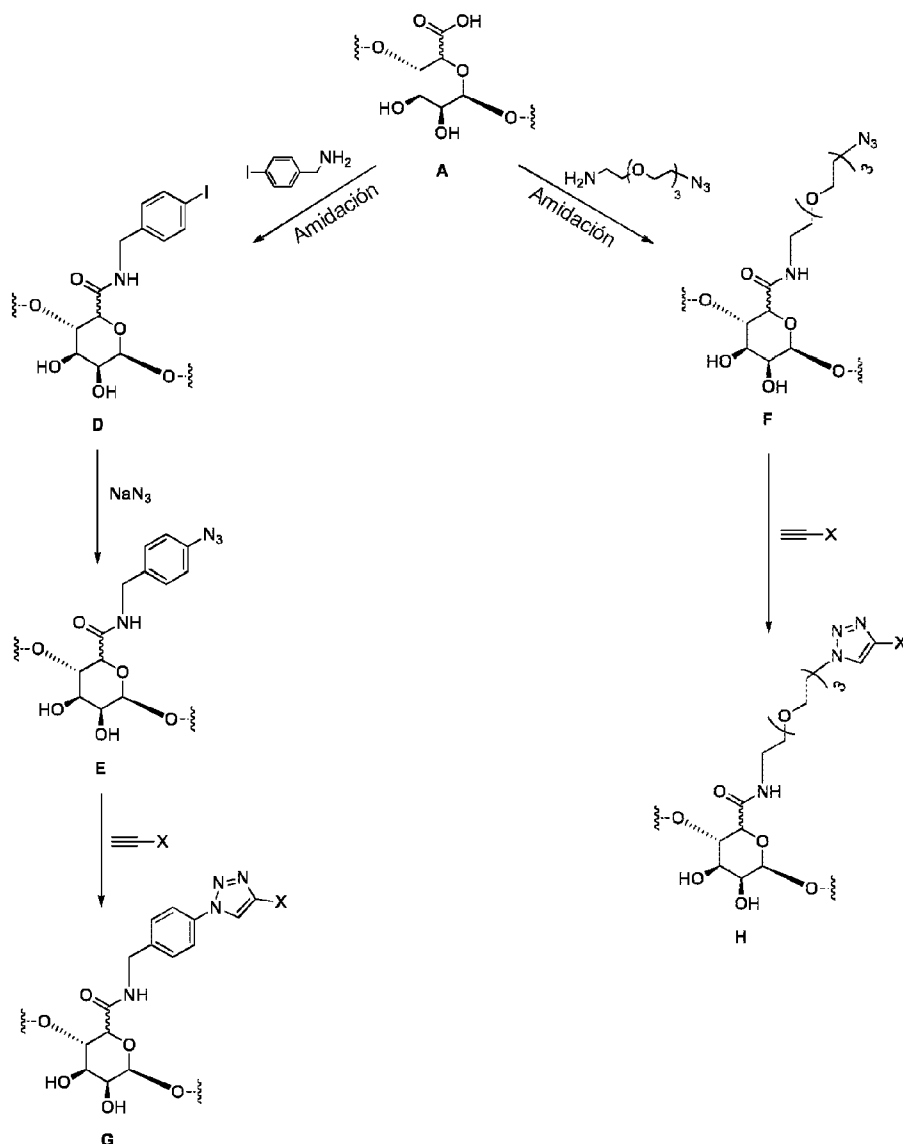
en las que R_{31} , R_{34} , R_{35} y R_{36} están independientemente presentes o ausentes según la valencia, y en las que los enlaces del anillo son dobles o sencillos según la valencia.

En algunas realizaciones, X_c no es $-NH_2$ y R_w no es $-CH_2-Ar-$ ni $-CH_2-CH_2-(O-CH_2-CH_2)_3-$.

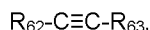
En realizaciones preferidas, se usa amidación para formar un monómero covalentemente modificado que contiene un resto azida. Posteriormente, el resto azida presente en el monómero covalentemente modificado se hace reaccionar con una segunda molécula que contiene un alquino terminal o interno, formando un anillo de 1,2,3-triazol y acoplando la segunda molécula al monómero covalentemente modificado.

Tal como se muestra en el esquema 2, pueden emplearse diferentes estrategias para preparar monómeros covalentemente modificados que contienen un resto azida.

Esquema 2.



- 5 Por ejemplo, los residuos de manuronato y guluronato (A) pueden someterse a amidación mediante reacción con una amina sustituida con un resto azida (por ejemplo, 11-azido-3,6,9-trioxaundecan-1-amina) en presencia de una carbodiimida y DMAP, formando el monómero modificado funcionalizado con azida F en una única etapa de síntesis. Alternativamente, los residuos de manuronato y guluronato (A) pueden someterse a amidación mediante reacción con una amina sustituida con cualquier resto que pueda transformarse fácilmente en una azida. Por ejemplo, los
- 10 residuos de manuronato y guluronato pueden someterse a amidación mediante reacción con 4-yodobencilamina en presencia de una carbodiimida y DMAP, formando el monómero funcionalizado con yodo D. Luego, el resto yodo puede convertirse fácilmente en la azida, por ejemplo, mediante tratamiento con azida de sodio.
- 15 Posteriormente, los monómeros funcionalizados con azida pueden hacerse reaccionar con una molécula que contiene una funcionalidad alquino. Por ejemplo, los monómeros funcionalizados con azida F y E pueden hacerse reaccionar con una molécula que contiene una funcionalidad alquino terminal en presencia de un catalizador de cobre(I) (formado *in situ* mediante la reducción de CuSO₄ con ascorbato de sodio), formando los monómeros covalentemente modificados G y H.
- 20 Los alquinos para su uso como reactivos en reacciones de cicloadición 1,3-dipolar incluyen alquinos que tienen grupos laterales correspondientes a los restos descritos en el presente documento para cualquiera de los grupos orgánicos, grupos R y sustituyentes. Por ejemplo, los alquinos pueden tener grupos laterales correspondientes a los restos descritos en el presente documento para R₈ y R₉.
- 25 En algunas realizaciones, alquinos para su uso como reactivos en reacciones de cicloadición 1,3-dipolar pueden ser



Fórmula XVII

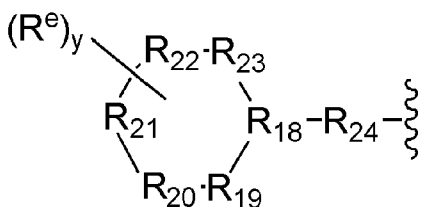
en la que R_{62} y R_{63} son independientemente hidrógeno o una agrupación orgánica que contiene cualquier número de átomos de carbono, 1-30 átomos de carbono, 1-20 átomos de carbono o 1-14 átomos de carbono, y que incluye opcionalmente uno o más heteroátomos tales como oxígeno, azufre o nitrógeno que se agrupan en formatos estructurales lineales, ramificados o cíclicos, siendo agrupaciones orgánicas de R_{62} y R_{63} representativas aquellas presentes en U_1 , $U_1 + Q_1$, $U_1 + Q_2$, $U_1 + Q_3$, $U_1 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2$, $U_1 + Q_1 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$ y $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$, preferiblemente $U_1 + Q_1 + Q_3$.

En algunas realizaciones, R_{62} y R_{63} son independientemente hidrógeno, U_1 , $U_1 + Q_1$, $U_1 + Q_2$, $U_1 + Q_3$, $U_1 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2$, $U_1 + Q_1 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$ y $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$, preferiblemente $U_1 + Q_1 + Q_3$.

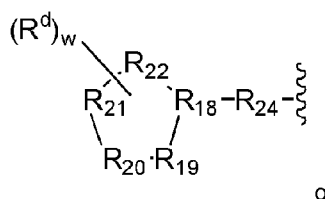
En algunas realizaciones, R_{62} y R_{63} son independientemente hidrógeno, amino, hidroxilo, tiol, oxo, fosfato o J_1 .

En algunas realizaciones, R_{62} y R_{63} son independientemente hidrógeno, amino, hidroxilo, tiol, oxo, fosfato o J_2 .

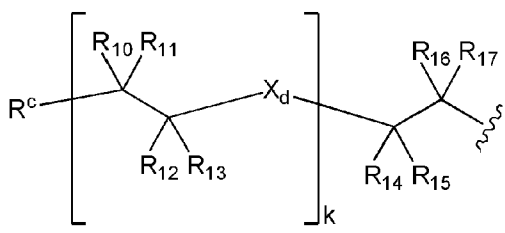
En algunas realizaciones, R_{62} y R_{63} son independientemente



Fórmula IX



Fórmula XIV



Fórmula XII

en la que y es un número entero desde 0 hasta 11; en la que w es un número entero desde 0 hasta 9; en la que k es un número entero desde 0 hasta 20;

En las que R^d y R^e están independientemente ausentes, son U_3 , $U_3 + Q_1$, $U_3 + Q_2$, $U_3 + Q_3$, $U_3 + Q_4$, $U_3 + Q_2 + Q_3$, $U_3 + Q_1 + Q_4$, $U_3 + Q_2 + Q_3$, $U_3 + Q_2 + Q_4$, $U_3 + Q_3 + Q_4$, $U_3 + Q_1 + Q_2 + Q_3$, $U_3 + Q_1 + Q_2 + Q_4$, $U_3 + Q_1 + Q_3 + Q_4$, $U_3 + Q_2 + Q_3 + Q_4$ y $U_3 + Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$, preferiblemente $U_3 + Q_1 + Q_3$, o junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico no sustituido o sustituido de 3 a 8 miembros;

en la que X_d están independientemente ausentes, son O o S ;

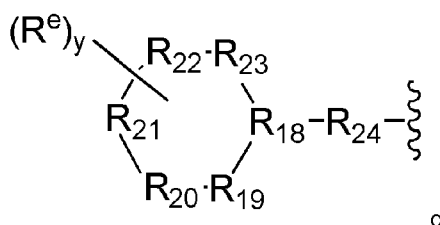
en la que R^e está ausente, es hidrógeno, U_3 , $U_3 + Q_1$, $U_3 + Q_2$, $U_3 + Q_3$, $U_3 + Q_4$, $U_3 + Q_2 + Q_3$, $U_3 + Q_1 + Q_4$, $U_3 + Q_2 + Q_3$, $U_3 + Q_2 + Q_4$, $U_3 + Q_3 + Q_4$, $U_3 + Q_1 + Q_2 + Q_3$, $U_3 + Q_1 + Q_2 + Q_4$, $U_3 + Q_1 + Q_3 + Q_4$, $U_3 + Q_2 + Q_3 + Q_4$ y $U_3 + Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$, preferiblemente $U_3 + Q_1 + Q_3$;

5 en las que R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} son independientemente C, O, N, S, $S(O)$ o $S(O)_2$, en las que los enlaces entre R_{18} a R_{23} adyacentes son dobles o sencillos según la valencia, y en las que R_{18} a R_{23} están unidos a ninguno, uno o dos hidrógenos según la valencia; y

10 en las que R_{24} están independientemente ausentes, son $-(CR_{25}R_{25})_p-$ o $-(CR_{25}R_{25})_p-X_b-(CR_{25}R_{25})_q-$, en las que p y q son independientemente números enteros desde 0 hasta 5, en la que X_b está ausente, es $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ o NR_4 , en las que cada R_{25} está, según permita la valencia, independientemente ausente, es hidrógeno, $=O$, $=S$, $-OH$, $-SH$ o $-NR_4$, en la que R_4 es U_1 , $U_1 + Q_1$, $U_1 + Q_2$, $U_1 + Q_3$, $U_1 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2$, $U_1 + Q_1 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$ y $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$, preferiblemente $U_1 + Q_1 + Q_3$; y

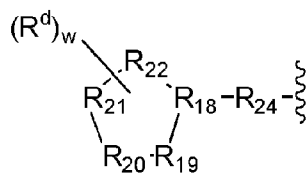
15 en la que R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} y R_{17} son independientemente hidrógeno, U_1 , $U_1 + Q_1$, $U_1 + Q_2$, $U_1 + Q_3$, $U_1 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2$, $U_1 + Q_1 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$ y $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$, preferiblemente $U_1 + Q_1 + Q_3$.

20 En algunas realizaciones, R_{62} y R_{63} son independientemente



Fórmula IX

25



Fórmula XIV

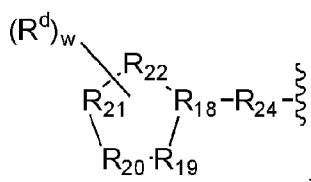
30 en la que y es un número entero desde 0 hasta 11; en la que w es un número entero desde 0 hasta 9;

35 en las que R^d y R^e están independientemente ausentes, son U_3 , $U_3 + Q_1$, $U_3 + Q_2$, $U_3 + Q_3$, $U_3 + Q_4$, $U_3 + Q_2 + Q_3$, $U_3 + Q_1 + Q_4$, $U_3 + Q_2 + Q_3$, $U_3 + Q_2 + Q_4$, $U_3 + Q_3 + Q_4$, $U_3 + Q_1 + Q_2 + Q_3$, $U_3 + Q_1 + Q_2 + Q_4$, $U_3 + Q_1 + Q_3 + Q_4$, $U_3 + Q_2 + Q_3 + Q_4$ y $U_3 + Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$, preferiblemente $U_3 + Q_1 + Q_3$; o junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico no sustituido o sustituido de 3 a 8 miembros;

40 en las que R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} son independientemente C, O, N, S, $S(O)$ o $S(O)_2$, en las que los enlaces entre R_{18} a R_{23} adyacentes son dobles o sencillos según la valencia, y en las que R_{18} a R_{23} están unidos a ninguno, uno o dos hidrógenos según la valencia; y

45 en las que R_{24} están independientemente ausentes, son $-(CR_{25}R_{25})_p-$ o $-(CR_{25}R_{25})_p-X_b-(CR_{25}R_{25})_q-$, en las que p y q son independientemente números enteros desde 0 hasta 5, en la que X_b está ausente, es $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ o NR_4 , en las que cada R_{25} está, según permita la valencia, independientemente ausente, es hidrógeno, $=O$, $=S$, $-OH$, $-SH$ o $-NR_4$, en la que R_4 es U_1 , $U_1 + Q_1$, $U_1 + Q_2$, $U_1 + Q_3$, $U_1 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2$, $U_1 + Q_1 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$ y $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$, preferiblemente $U_1 + Q_1 + Q_3$.

En algunas realizaciones, R_{62} y R_{63} son independientemente



Fórmula XIV

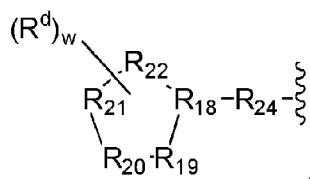
5 en la que w es un número entero desde 0 hasta 9;

en la que R^d y R^e están independientemente ausentes, son U_3 , $U_3 + Q_1$, $U_3 + Q_2$, $U_3 + Q_3$, $U_3 + Q_4$, $U_3 + Q_2 + Q_2$, $U_3 + Q_2 + Q_3$, $U_3 + Q_1 + Q_4$, $U_3 + Q_2 + Q_3$, $U_3 + Q_2 + Q_4$, $U_3 + Q_3 + Q_4$, $U_3 + Q_1 + Q_2 + Q_3$, $U_3 + Q_1 + Q_2 + Q_4$, $U_3 + Q_1 + Q_3 + Q_4$, $U_3 + Q_2 + Q_3 + Q_4$ y $U_3 + Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$, preferiblemente $U_3 + Q_1 + Q_3$; o junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico no sustituido o sustituido de 3 a 8 miembros;

15 en la que R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} y R_{22} son independientemente C, O, N, S, S(O) o S(O)₂, en la que los enlaces entre adyacente R_{18} a R_{22} son dobles o sencillos según la valencia, y en la que R_{18} a R_{22} están unidos a ninguno, uno o dos hidrógenos según la valencia; y

20 en la que R_{24} están independientemente ausentes, son $-(CR_{25}R_{25})_p-$ o $-(CR_{25}R_{25})_p-X_b-(CR_{25}R_{25})_q-$, en las que p y q son independientemente números enteros desde 0 hasta 5, en la que X_b está ausente, es $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ o NR_4 , en las que cada R_{25} está, según permita la valencia, independientemente ausente, es hidrógeno, $=O$, $=S$, $-OH$, $-SH$ o $-NR_4$, en la que R_4 es U_1 , $U_1 + Q_1$, $U_1 + Q_2$, $U_1 + Q_3$, $U_1 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2$, $U_1 + Q_1 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$ y $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$, preferiblemente $U_1 + Q_1 + Q_3$.

En algunas realizaciones, R_{62} y R_{63} son independientemente



Fórmula XIV

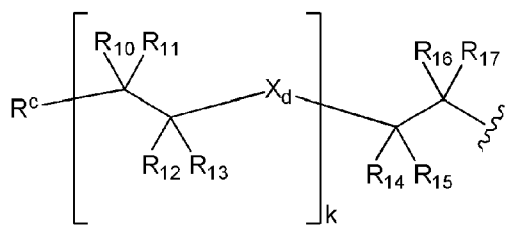
25 en la que w es un número entero desde 0 hasta 9;

30 en la que R^d y R^e son independientemente U_3 , $U_3 + Q_1$, $U_3 + Q_2$, $U_3 + Q_3$, $U_3 + Q_4$, $U_3 + Q_2 + Q_2$, $U_3 + Q_2 + Q_3$, $U_3 + Q_1 + Q_4$, $U_3 + Q_2 + Q_3$, $U_3 + Q_2 + Q_4$, $U_3 + Q_3 + Q_4$, $U_3 + Q_1 + Q_2 + Q_3$, $U_3 + Q_1 + Q_2 + Q_4$, $U_3 + Q_1 + Q_3 + Q_4$, $U_3 + Q_2 + Q_3 + Q_4$ y $U_3 + Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$, preferiblemente $U_3 + Q_1 + Q_3$; o junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico no sustituido o sustituido de 3 a 8 miembros;

35 en la que R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} y R_{22} son independientemente C o N, en la que los enlaces entre adyacente R_{18} a R_{22} son dobles o sencillos según la valencia, en la que uno, dos, tres o cuatro de R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} y R_{22} son N y los demás son C, y en la que R_{18} a R_{22} están unidos a ninguno, uno o dos hidrógenos según la valencia; y

40 en la que R_{24} están independientemente ausentes, son $-(CR_{25}R_{25})_p-$ o $-(CR_{25}R_{25})_p-X_b-(CR_{25}R_{25})_q-$, en las que p y q son independientemente números enteros desde 0 hasta 5, en la que X_b está ausente, es $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ o NR_4 , en las que cada R_{25} está, según permita la valencia, independientemente ausente, es hidrógeno, $=O$, $=S$, $-OH$, $-SH$ o $-NR_4$, en la que R_4 es U_1 , $U_1 + Q_1$, $U_1 + Q_2$, $U_1 + Q_3$, $U_1 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2$, $U_1 + Q_1 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$ y $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$, preferiblemente $U_1 + Q_1 + Q_3$.

45 En algunas realizaciones, R_{62} y R_{63} son independientemente



Fórmula XII

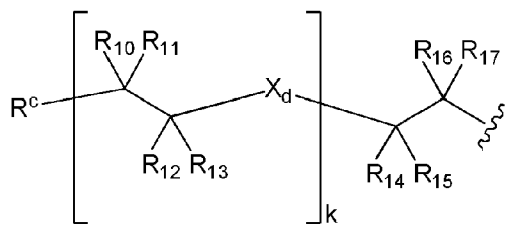
5 en la que k es un número entero desde 0 hasta 20;

en la que X_d están independientemente ausentes, son O o S;

10 en la que R^c es R^b , está ausente, es hidrógeno, U_3 , $U_3 + Q_1$, $U_3 + Q_2$, $U_3 + Q_3$, $U_3 + Q_4$, $U_3 + Q_2 + Q_2$, $U_3 + Q_2 + Q_3$, $U_3 + Q_1 + Q_4$, $U_3 + Q_2 + Q_3$, $U_3 + Q_2 + Q_4$, $U_3 + Q_3 + Q_4$, $U_3 + Q_1 + Q_2 + Q_3$, $U_3 + Q_1 + Q_2 + Q_4$, $U_3 + Q_1 + Q_3 + Q_4$, $U_3 + Q_2 + Q_3 + Q_4$ y $U_3 + Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$, preferiblemente $U_3 + Q_1 + Q_3$; y

15 en la que R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} y R_{17} son independientemente R^b , hidrógeno, U_1 , $U_1 + Q_1$, $U_1 + Q_2$, $U_1 + Q_3$, $U_1 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2$, $U_1 + Q_1 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$ y $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$, preferiblemente $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3$.

En algunas realizaciones, R_{62} y R_{63} son independientemente



Fórmula XII

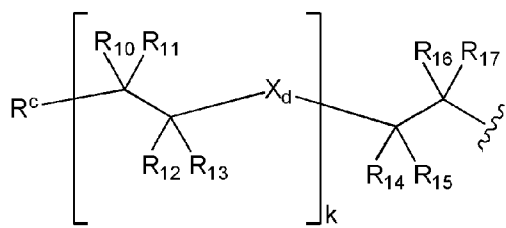
20 en la que k es un número entero desde 1 hasta 20;

25 en la que X_d son independientemente O o S;

30 en la que R^c es R^b , está ausente, es hidrógeno, U_3 , $U_3 + Q_1$, $U_3 + Q_2$, $U_3 + Q_3$, $U_3 + Q_4$, $U_3 + Q_2 + Q_2$, $U_3 + Q_2 + Q_3$, $U_3 + Q_1 + Q_4$, $U_3 + Q_2 + Q_3$, $U_3 + Q_2 + Q_4$, $U_3 + Q_3 + Q_4$, $U_3 + Q_1 + Q_2 + Q_3$, $U_3 + Q_1 + Q_2 + Q_4$, $U_3 + Q_1 + Q_3 + Q_4$, $U_3 + Q_2 + Q_3 + Q_4$ y $U_3 + Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$, preferiblemente $U_3 + Q_1 + Q_3$; y

35 en la que R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} y R_{17} son independientemente R^b , hidrógeno, U_1 , $U_1 + Q_1$, $U_1 + Q_2$, $U_1 + Q_3$, $U_1 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2$, $U_1 + Q_1 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3$, $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_4$, $U_1 + Q_1 + Q_3 + Q_4$, $U_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$ y $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$, preferiblemente $U_1 + Q_1 + Q_2 + Q_3$.

En algunas realizaciones, R_{62} y R_{63} son independientemente



Fórmula XII

40 en la que k es un número entero desde 1 hasta 20;

en la que X_d son O;

en la que R^c es R^b , está ausente, es hidrógeno, U_3 , $U_3 + Q_1$, $U_3 + Q_2$, $U_3 + Q_3$, $U_3 + Q_4$, $U_3 + Q_2 + Q_2$, $U_3 + Q_2 + Q_3$, $U_3 + Q_1 + Q_4$, $U_3 + Q_2 + Q_3$, $U_3 + Q_2 + Q_4$, $U_3 + Q_3 + Q_4$, $U_3 + Q_1 + Q_2 + Q_3$, $U_3 + Q_1 + Q_2 + Q_4$, $U_3 + Q_1 + Q_3 + Q_4$, $U_3 + Q_2 + Q_3 + Q_4$ y $U_3 + Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4$, preferiblemente $U_3 + Q_1 + Q_3$; y

5 en la que R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆ y R₁₇ son independientemente R^b, hidrógeno, U₁, U₁ + Q₁, U₁ + Q₂, U₁ + Q₃, U₁ + Q₄, U₁ + Q₁ + Q₂, U₁ + Q₁ + Q₃, U₁ + Q₁ + Q₄, U₁ + Q₂ + Q₃, U₁ + Q₂ + Q₄, U₁ + Q₃ + Q₄, U₁ + Q₁ + Q₂ + Q₃, U₁ + Q₁ + Q₂ + Q₄, U₁ + Q₁ + Q₃ + Q₄, U₁ + Q₂ + Q₃ + Q₄ y U₁ + Q₁ + Q₂ + Q₃ + Q₄, preferiblemente U₁ + Q₁ + Q₂ + Q₃.

10 En algunas realizaciones de R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅, R₃₆, R₃₈, R₃₉, R₄₀, X_g, e
independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes
relevantes, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅, R₃₆, R₃₈, R₃₉, R₄₀, X_g pueden estar,
independientemente, ausentes, ser hidrógeno o una agrupación orgánica que contiene cualquier número de átomos
de carbono, 1-30 átomos de carbono, 1-20 átomos de carbono o 1-14 átomos de carbono, y que incluye
15 opcionalmente uno o más heteroátomos tales como oxígeno, azufre o nitrógeno que se agrupan en formatos
estructurales lineales, ramificados o cíclicos, siendo agrupaciones orgánicas de R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇,
R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅, R₃₆, R₃₈, R₃₉, R₄₀, X_g representativas aquellas presentes en U₁ + Q₁, U₁ + Q₂, U₁ + Q₃, U₁ +
Q₄, U₁ + Q₅, U₁ + Q₁ + Q₂, U₁ + Q₁ + Q₃, U₁ + Q₁ + Q₄, U₁ + Q₁ + Q₅, U₁ + Q₂ + Q₃, U₁ + Q₂ + Q₄, U₁ + Q₂ + Q₅, U₁ +
Q₃ + Q₄, U₁ + Q₃ + Q₅, U₁ + Q₄ + Q₅, U₁ + Q₁ + Q₂ + Q₃, U₁ + Q₁ + Q₂ + Q₄, U₁ + Q₁ + Q₂ + Q₅, U₁ + Q₁ + Q₃ + Q₄, U₁
20 + Q₁ + Q₃ + Q₅, U₁ + Q₁ + Q₄ + Q₅, U₁ + Q₂ + Q₃ + Q₄, U₁ + Q₂ + Q₃ + Q₅, U₁ + Q₂ + Q₄ + Q₅, U₁ + Q₃ + Q₄ + Q₅, U₁ +
Q₁ + Q₂ + Q₃ + Q₄, U₁ + Q₁ + Q₂ + Q₃ + Q₅, U₁ + Q₁ + Q₂ + Q₄ + Q₅, U₁ + Q₁ + Q₃ + Q₄ + Q₅, U₁ + Q₂ + Q₃ + Q₄ + Q₅
o U₁ + Q₁ + Q₂ + Q₃ + Q₄ + Q₅.

En algunas realizaciones de R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅, R₃₆, R₃₈, R₃₉, R₄₀, X_g, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅, R₃₆, R₃₈, R₃₉, R₄₀, X_g pueden estar, independientemente, ausentes, ser hidrógeno o una agrupación orgánica que contiene cualquier número de átomos de carbono, 1-30 átomos de carbono, 1-20 átomos de carbono o 1-14 átomos de carbono, y que incluye opcionalmente uno o más heteroátomos tales como oxígeno, azufre o nitrógeno que se agrupan en formatos estructurales lineales, ramificados o cíclicos, siendo agrupaciones orgánicas de R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅, R₃₆, R₃₈, R₃₉, R₄₀, X_g representativas aquellas presentes en U₄ + Q₁, U₄ + Q₂, U₄ + Q₃, U₄ + Q₄, U₄ + Q₅, U₄ + Q₆, U₄ + Q₇, U₄ + Q₈, U₄ + Q₉, U₄ + Q₁ + Q₂, U₄ + Q₁ + Q₃, U₄ + Q₁ + Q₄, U₄ + Q₁ + Q₅, U₄ + Q₁ + Q₆, U₄ + Q₁ + Q₇, U₄ + Q₁ + Q₈, U₄ + Q₁ + Q₉, U₄ + Q₂ + Q₃, U₄ + Q₂ + Q₄, U₄ + Q₂ + Q₅, U₄ + Q₂ + Q₆, U₄ + Q₂ + Q₇, U₄ + Q₂ + Q₈, U₄ + Q₂ + Q₉, U₄ + Q₃ + Q₄, U₄ + Q₃ + Q₅, U₄ + Q₃ + Q₆, U₄ + Q₃ + Q₇, U₄ + Q₃ + Q₈, U₄ + Q₃ + Q₉, U₄ + Q₄ + Q₅, U₄ + Q₄ + Q₆, U₄ + Q₄ + Q₇, U₄ + Q₄ + Q₈, U₄ + Q₄ + Q₉, U₄ + Q₅ + Q₆, U₄ + Q₅ + Q₇, U₄ + Q₅ + Q₈, U₄ + Q₅ + Q₉, U₄ + Q₆ + Q₇, U₄ + Q₆ + Q₈, U₄ + Q₆ + Q₉, U₄ + Q₇ + Q₈, U₄ + Q₇ + Q₉, U₄ + Q₈ + Q₉, U₄ + Q₁ + Q₂ + Q₃, U₄ + Q₁ + Q₂ + Q₄, U₄ + Q₁ + Q₂ + Q₅, U₄ + Q₁ + Q₂ + Q₆, U₄ + Q₁ + Q₂ + Q₇, U₄ + Q₁ + Q₂ + Q₈, U₄ + Q₁ + Q₂ + Q₉, U₄ + Q₁ + Q₃ + Q₄, U₄ + Q₁ + Q₃ + Q₅, U₄ + Q₁ + Q₃ + Q₆, U₄ + Q₁ + Q₃ + Q₇, U₄ + Q₁ + Q₃ + Q₈, U₄ + Q₁ + Q₃ + Q₉, U₄ + Q₁ + Q₄ + Q₅, U₄ + Q₁ + Q₄ + Q₆, U₄ + Q₁ + Q₄ + Q₇, U₄ + Q₁ + Q₄ + Q₈, U₄ + Q₁ + Q₄ + Q₉, U₄ + Q₁ + Q₅ + Q₆, U₄ + Q₁ + Q₅ + Q₇, U₄ + Q₁ + Q₅ + Q₈, U₄ + Q₁ + Q₅ + Q₉, U₄ + Q₁ + Q₆ + Q₇, U₄ + Q₁ + Q₆ + Q₈, U₄ + Q₁ + Q₆ + Q₉, U₄ + Q₁ + Q₇ + Q₈, U₄ + Q₁ + Q₇ + Q₉, U₄ + Q₂ + Q₃ + Q₄, U₄ + Q₂ + Q₃ + Q₅, U₄ + Q₂ + Q₃ + Q₆, U₄ + Q₂ + Q₃ + Q₇, U₄ + Q₂ + Q₃ + Q₈, U₄ + Q₂ + Q₃ + Q₉, U₄ + Q₂ + Q₄ + Q₅, U₄ + Q₂ + Q₄ + Q₆, U₄ + Q₂ + Q₄ + Q₇, U₄ + Q₂ + Q₄ + Q₈, U₄ + Q₂ + Q₄ + Q₉, U₄ + Q₂ + Q₅ + Q₆, U₄ + Q₂ + Q₅ + Q₇, U₄ + Q₂ + Q₅ + Q₈, U₄ + Q₂ + Q₅ + Q₉, U₄ + Q₂ + Q₆ + Q₇, U₄ + Q₂ + Q₆ + Q₈, U₄ + Q₂ + Q₆ + Q₉, U₄ + Q₂ + Q₇ + Q₈, U₄ + Q₂ + Q₇ + Q₉, U₄ + Q₂ + Q₈ + Q₉, U₄ + Q₃ + Q₄ + Q₅, U₄ + Q₃ + Q₄ + Q₆, U₄ + Q₃ + Q₄ + Q₇, U₄ + Q₃ + Q₄ + Q₈, U₄ + Q₃ + Q₄ + Q₉, U₄ + Q₃ + Q₅ + Q₆, U₄ + Q₃ + Q₅ + Q₇, U₄ + Q₃ + Q₅ + Q₈, U₄ + Q₃ + Q₅ + Q₉, U₄ + Q₃ + Q₆ + Q₇, U₄ + Q₃ + Q₆ + Q₈, U₄ + Q₃ + Q₆ + Q₉, U₄ + Q₃ + Q₇ + Q₈, U₄ + Q₃ + Q₇ + Q₉, U₄ + Q₃ + Q₈ + Q₉, U₄ + Q₄ + Q₅ + Q₆, U₄ + Q₄ + Q₅ + Q₇, U₄ + Q₄ + Q₅ + Q₈, U₄ + Q₄ + Q₅ + Q₉, U₄

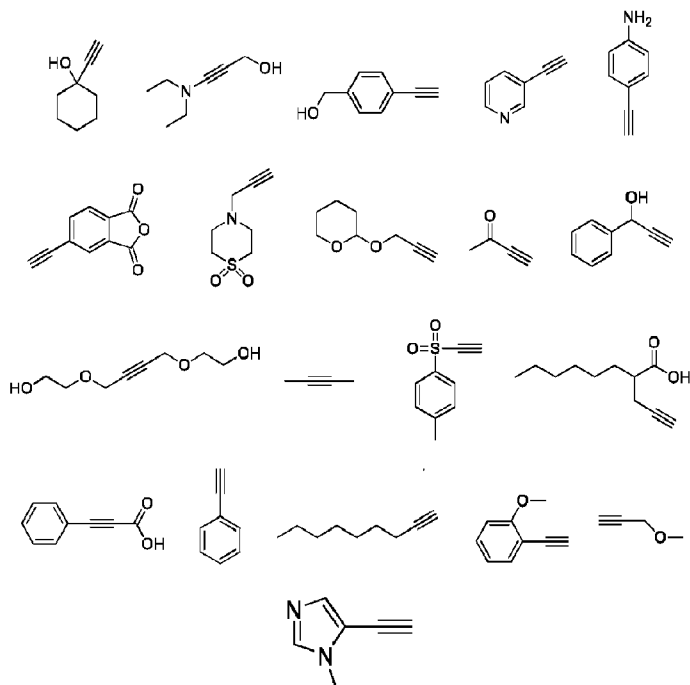
+ Q₄ + Q₅ + Q₆ + Q₇, U₄ + Q₂ + Q₄ + Q₅ + Q₆ + Q₈, U₄ + Q₂ + Q₄ + Q₅ + Q₆ + Q₉, U₄ + Q₂ + Q₅ + Q₆ + Q₇ + Q₈, U₄ + Q₂ + Q₅ + Q₆ + Q₇ + Q₉, U₄ + Q₂ + Q₆ + Q₇ + Q₈ + Q₉, U₄ + Q₃ + Q₄ + Q₅ + Q₆ + Q₇, U₄ + Q₃ + Q₄ + Q₅ + Q₆ + Q₈, U₄ + Q₃ + Q₄ + Q₅ + Q₆ + Q₉, U₄ + Q₃ + Q₅ + Q₆ + Q₇ + Q₈, U₄ + Q₃ + Q₅ + Q₆ + Q₇ + Q₉, U₄ + Q₃ + Q₆ + Q₇ + Q₈ + Q₉, U₄ + Q₄ + Q₅ + Q₆ + Q₇ + Q₈, U₄ + Q₄ + Q₅ + Q₆ + Q₇ + Q₉, U₄ + Q₄ + Q₆ + Q₇ + Q₈ + Q₉, U₄ + Q₅ + Q₆ + Q₇ + Q₈ + Q₉, U₄ + Q₁ + Q₂ + Q₃ + Q₄ + Q₅ + Q₆, U₄ + Q₁ + Q₂ + Q₃ + Q₄ + Q₅ + Q₇, U₄ + Q₁ + Q₂ + Q₃ + Q₄ + Q₅ + Q₈, U₄ + Q₁ + Q₂ + Q₃ + Q₄ + Q₅ + Q₉, U₄ + Q₁ + Q₃ + Q₄ + Q₅ + Q₆ + Q₇, U₄ + Q₁ + Q₃ + Q₄ + Q₅ + Q₆ + Q₈, U₄ + Q₁ + Q₃ + Q₄ + Q₅ + Q₆ + Q₉, U₄ + Q₁ + Q₄ + Q₅ + Q₆ + Q₇ + Q₈, U₄ + Q₁ + Q₄ + Q₅ + Q₆ + Q₇ + Q₉, U₄ + Q₁ + Q₅ + Q₆ + Q₇ + Q₈ + Q₉, U₄ + Q₂ + Q₃ + Q₄ + Q₅ + Q₆ + Q₇, U₄ + Q₂ + Q₃ + Q₄ + Q₅ + Q₆ + Q₈, U₄ + Q₂ + Q₃ + Q₄ + Q₅ + Q₆ + Q₉, U₄ + Q₂ + Q₄ + Q₅ + Q₆ + Q₇ + Q₈, U₄ + Q₂ + Q₄ + Q₅ + Q₆ + Q₇ + Q₉, U₄ + Q₂ + Q₅ + Q₆ + Q₇ + Q₈ + Q₉, U₄ + Q₃ + Q₄ + Q₅ + Q₆ + Q₇ + Q₈, U₄ + Q₃ + Q₄ + Q₅ + Q₆ + Q₇ + Q₉, U₄ + Q₃ + Q₅ + Q₆ + Q₇ + Q₈ + Q₉, U₄ + Q₄ + Q₅ + Q₆ + Q₇ + Q₈ + Q₉, U₄ + Q₁ + Q₂ + Q₃ + Q₄ + Q₅ + Q₆ + Q₇, U₄ + Q₁ + Q₂ + Q₃ + Q₄ + Q₅ + Q₆ + Q₈, U₄ + Q₁ + Q₂ + Q₃ + Q₄ + Q₅ + Q₆ + Q₉, U₄ + Q₁ + Q₃ + Q₄ + Q₅ + Q₆ + Q₇ + Q₈, U₄ + Q₁ + Q₃ + Q₄ + Q₅ + Q₆ + Q₇ + Q₉, U₄ + Q₁ + Q₄ + Q₅ + Q₆ + Q₇ + Q₈ + Q₉, U₄ + Q₂ + Q₃ + Q₄ + Q₅ + Q₆ + Q₇ + Q₈, U₄ + Q₂ + Q₃ + Q₄ + Q₅ + Q₆ + Q₇ + Q₉, U₄ + Q₂ + Q₃ + Q₄ + Q₅ + Q₆ + Q₈ + Q₉, U₄ + Q₂ + Q₄ + Q₅ + Q₆ + Q₇ + Q₈ + Q₉, U₄ + Q₃ + Q₄ + Q₅ + Q₆ + Q₇ + Q₈ + Q₉, U₄ + Q₁ + Q₂ + Q₃ + Q₄ + Q₅ + Q₆ + Q₇ + Q₈, U₄ + Q₁ + Q₂ + Q₃ + Q₄ + Q₅ + Q₆ + Q₇ + Q₉, U₄ + Q₂ + Q₃ + Q₄ + Q₅ + Q₆ + Q₇ + Q₈ + Q₉ o U₄ + Q₁ + Q₂ + Q₃ + Q₄ + Q₅ + Q₆ + Q₇ + Q₈ + Q₉.

En algunas realizaciones de R₉, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, R₉ puede ser -CH₂-OH, -CH₃, -O-CH₃ o -CO-CH₃, preferiblemente -CH₂-OH. Preferiblemente en estas realizaciones, R₈ es hidrógeno.

En algunas realizaciones de C, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, C puede ser -CH₂-OH, -CH₃, -O-CH₃ o -CO-CH₃, preferiblemente -CH₂-OH. Preferiblemente en estas realizaciones, C es la fórmula XVI, B es triazol y δ es 1.

En algunas realizaciones de R^d, e independientemente en combinación con cualesquiera realizaciones de cualesquiera otras clases de sustituyentes relevantes, R^d puede ser -CH₂-OH, -CH₃, -O-CH₃ o -CO-CH₃, preferiblemente -CH₂-OH. Preferiblemente en estas realizaciones, R₁₈, R₁₉ y R₂₀ son N, R₂₁ y R₂₂ son C y w es 1.

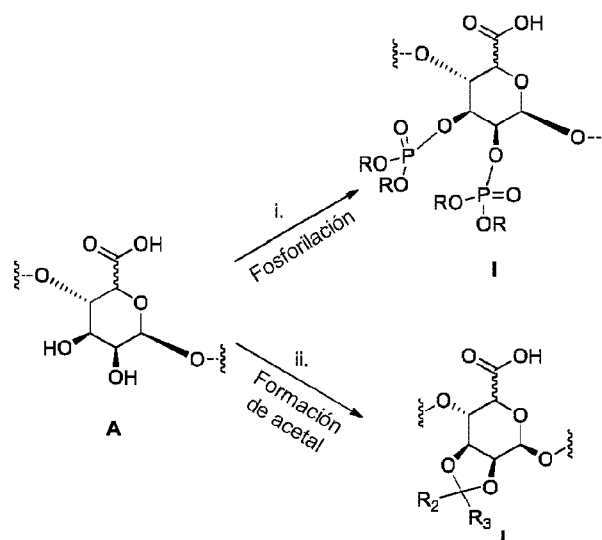
Los alquinos preferidos para su uso como reactivos en reacciones de cicloadición 1,3-dipolar incluyen los mostrados a continuación.



3. Modificación a través del resto hidroxilo de los monómeros de manuronato y guluronato

Los monómeros de manuronato y guluronato contienen restos hidroxilo que pueden servir como punto de modificación covalente. En realizaciones preferidas, los restos hidroxilo de los residuos de manuronato y guluronato (1) se hacen reaccionar tal como se muestra en el esquema 3.

Esquema 3.



5 Condiciones de reacción representativas: i. I-PO(OR)_5_2 , piridina; ii. $\text{R}_2\text{-CO-R}_3$, H^+ .

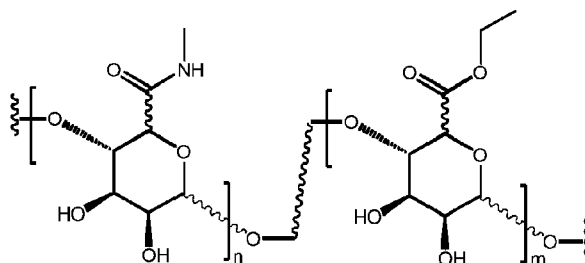
Los residuos de manuronato y guluronato (A) pueden someterse a fosforilación mediante una variedad de métodos conocidos en la técnica, formando el monómero covalentemente modificado I. Por ejemplo, los residuos de manuronato y guluronato pueden someterse a fosforilación mediante reacción con I-PO(OR)_5_2 en presencia de piridina (Stowell, J. K. y Widlanski, T. S. Tetrahedron Lett. 1995; 36(11): 1825-1826).

Los residuos de manuronato y guluronato (A) también pueden convertirse en un acetal cíclico usando procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, puede formarse un acetal cíclico mediante reacción de los residuos de manuronato y guluronato con cualquier cetona adecuada ($\text{R}_2\text{-CO-R}_3$) en condiciones ácidas.

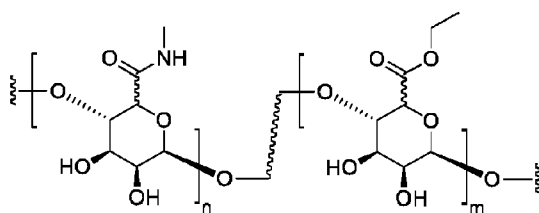
15 4. Métodos para preparar polímeros de alginato modificados de manera múltiple

En el caso de polímeros de alginato modificados de manera individual, sólo se realiza una única reacción o secuencia de reacciones, introduciendo un tipo de monómero covalentemente modificado.

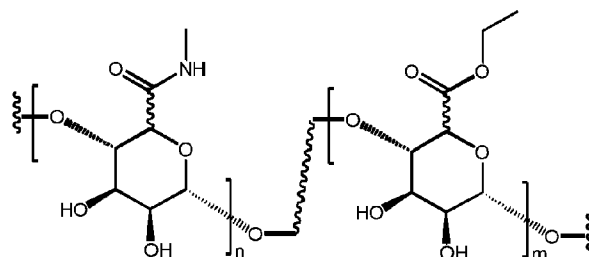
En el caso de polímeros de alginato modificados de manera múltiple, se realizan una o más reacciones para introducir múltiples tipos diferentes de monómeros covalentemente modificados en el polímero de alginato modificado. En algunas realizaciones, los polímeros de alginato modificados de manera múltiple se preparan usando múltiples reacciones de síntesis secuenciales. Por ejemplo, el polímero de alginato modificado de manera múltiple mostrado a continuación puede prepararse usando dos reacciones secuenciales: (1) amidación de los monómeros de manuronato y guluronato con metilamina en presencia de CDMT y NMM; y (2) esterificación de los residuos de manuronato y guluronato con etanol en presencia de CDMT y NMM.



Derivado de la fórmula I



Derivado de la fórmula Ia



Derivado de la fórmula Ib

En realizaciones alternativas, los polímeros de alginato modificados de manera múltiple pueden prepararse usando una síntesis "en un solo recipiente". En estas realizaciones, se introducen múltiples monómeros covalentemente modificados en el polímero de alginato en una única etapa de síntesis. Por ejemplo, el polímero de alginato modificado de manera múltiple mostrado anteriormente puede prepararse alternativamente en una única etapa de síntesis haciendo reaccionar un polímero de alginato con metilamina y etanol en presencia de CDMT y NMM.

Cualquier tipo o forma de alginato modificado, cualquier tipo o forma de modificación de alginato y cualquier tipo o forma de reactivo para modificar el alginato pueden incluirse o excluirse específicamente, de manera independiente y en cualquier combinación, en cualquiera de los alginatos modificados, las modificaciones de alginato, los reactivos para las modificaciones de alginato, los métodos y los kits divulgados, y en cualquier contexto, combinación o uso. Por ejemplo, cualquier tipo o forma de reactivo de esterificación, reactivo de amidación, reactivo de química clic, reactivo que contiene alquino, reactivo que contiene azida, reactivo de fosforilación y reactivo de cetona, tales como los descritos anteriormente y en los ejemplos, puede incluirse o excluirse específicamente, de manera independiente y en cualquier combinación, del uso para modificar los alginatos, y cualesquiera modificaciones de alginato y cualesquiera alginatos modificados que incluyen o están basados en tales reactivos pueden incluirse o excluirse específicamente, de manera independiente y en cualquier combinación, en cualquiera de los alginatos modificados, las modificaciones de alginato, los reactivos para las modificaciones de alginato, los métodos y los kits divulgados, y en cualquier contexto, combinación o uso.

Como otro ejemplo, cualquiera de los reactivos descritos en la tabla 4 pueden incluirse o excluirse específicamente, de manera independiente y en cualquier combinación, del uso para modificar los alginatos, y cualesquiera modificaciones de alginato y cualesquiera alginatos modificados que incluyen o están basados en los reactivos descritos en la tabla 4 pueden incluirse o excluirse específicamente, de manera independiente y en cualquier combinación, en cualquiera de los alginatos modificados, las modificaciones de alginato, los reactivos para las modificaciones de alginato, los métodos y los kits divulgados, y en cualquier contexto, combinación o uso. Por ejemplo, la totalidad de los reactivos descritos en la tabla 4 en combinación pero excluyendo el reactivo Y3 puede incluirse o excluirse específicamente del uso para modificar los alginatos, y cualesquiera modificaciones de alginato y cualesquiera alginatos modificados que incluyen o están basados en la totalidad de los reactivos descritos en la tabla 4 en combinación pero excluyendo el reactivo Y3 puede incluirse o excluirse específicamente en cualquiera de los alginatos modificados, las modificaciones de alginato, los reactivos para las modificaciones de alginato, los métodos y los kits divulgados, y en cualquier contexto, combinación o uso.

Como otro ejemplo, cualquiera alginato modificado, modificación de alginato o reactivo para la modificación de alginato descrito en la solicitud de patente estadounidense n.º 20120308650 puede incluirse o excluirse específicamente, de manera independiente y en cualquier combinación. Cualquiera de los sustituyentes de grupo R para cualquiera de los grupos R descritos en el presente documento puede incluirse o excluirse específicamente, de manera independiente y en cualquier combinación, como una opción o como la elección para el grupo R respectivo.

En algunas realizaciones, al menos el 1 %, el 2 %, el 3 %, el 4 %, el 5 %, el 10 %, el 15 %, el 20 %, el 25 %, el 30 %, el 35 %, el 40 %, el 45 %, el 50 %, el 55 %, el 60 %, el 65 %, el 70 %, el 75 %, el 80 %, el 85 %, el 90 % o el 100 % de los residuos de los alginatos se modifican de manera individual usando los alcoholes, los alquinos, las aminas o combinaciones de los mismos descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, al menos el 1 %, el

2 %, el 3 %, el 4 %, el 5 %, el 10 %, el 15 %, el 20 %, el 25 %, el 30 %, el 35 %, el 40 %, el 45 %, el 50 %, el 55 %, el 60 %, el 65 %, el 70 %, el 75 %, el 80 %, el 85 %, el 90 % o el 100 % de los residuos de los alginatos se modifican de manera múltiple usando los alcoholes, los alquinos, las aminas o combinaciones de los mismos descritos en el presente documento.

D. Purificación de alginatos

Los alginatos comerciales se obtienen generalmente a partir de algas. Los alginatos en bruto procedentes de algas marinas contienen numerosos contaminantes, incluyendo polifenoles, proteínas y endotoxinas (de Vos, P, *et al.* Biomaterials 2006; 27: 5603-5617). Se ha demostrado que la presencia de estas impurezas limita la biocompatibilidad de los alginatos implantados.

Para optimizar la biocompatibilidad de los alginatos químicamente modificados descritos en el presente documento, se desarrolló una metodología de purificación rigurosa para eliminar las impurezas potencialmente irritantes. En realizaciones preferidas, se usó alginato ultrapuro de baja viscosidad (UPVLVG, FMC Biopolymer) como sustrato para la modificación covalente. Después de cada modificación covalente, los alginatos modificados se filtraron a través de columnas de sílice modificada, por ejemplo, columnas de sílice modificada con ciano, con el objetivo de capturar las impurezas orgánicas a granel. Finalmente, después de completarse la modificación covalente del polímero de alginato, los alginatos modificados se someten a diálisis para retirar cualquier impureza de bajo peso molecular o molécula pequeña restante. En un método preferido, los alginatos modificados se someten a diálisis frente a una membrana con un corte de peso molecular (MWCO) de 10.000 para retirar cualquier impureza de molécula pequeña restante.

La pureza de los alginatos modificados puede determinarse mediante análisis por ¹H-RMN. En un análisis de este tipo, se recogen espectros de ¹H-RMN del polímero de alginato modificado y se integran los picos correspondientes al polímero de alginato modificado y a cualquier impureza para determinar la cantidad relativa de cada especie en la muestra. En algunas realizaciones, la pureza del polímero de alginato modificado, tal como se determina mediante ¹H-RMN, es mayor del 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 %. En realizaciones preferidas, la pureza del polímero de alginato modificado, tal como se determina mediante ¹H-RMN, es mayor del 90 %, más preferiblemente mayor del 95 %.

III. Métodos de evaluación de la biocompatibilidad

La biocompatibilidad de las cápsulas de hidrogel divulgadas puede evaluarse usando cualquier técnica adecuada. A continuación se describen ejemplos de técnicas útiles.

A. Evaluación de la citotoxicidad

La citotoxicidad de las cápsulas de hidrogel con superficie modificada divulgadas puede evaluarse en células HeLa. Las cápsulas de hidrogel con superficie modificada pueden cargarse en recipientes, tales como pocillos de placas de 96 pocillos. Los recipientes pueden recubrirse con una molécula de unión, tal como poli-L-lisina, según sea apropiado. Pueden cargarse solución salina y material y cápsula de hidrogel no modificada en los recipientes como controles. Luego pueden sembrarse las células HeLa en los pocillos e incubarse durante 3 días a 37 °C en una cámara humidificada.

Luego puede realizarse un ensayo de viabilidad celular usando bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT), en el que se aspira el medio de todos los recipientes y se añaden un volumen apropiado (tal como 100 µl para los pocillos de placas de 96 pocillos) de medio DMEM sin rojo de fenol y un volumen apropiado (tal como 10 µl para los pocillos de placas de 96 pocillos) de MTT (5 mg/ml) a todos los recipientes. Luego se incuban los recipientes durante 4 horas a 37 °C en una cámara humidificada. Después de la incubación, se aspira un volumen apropiado (tal como 85 µl para los pocillos de placas de 96 pocillos) de disolución y se añade un volumen apropiado (tal como 100 µl para los pocillos de placas de 96 pocillos) de DMSO. Se forman cristales de formazano de color púrpura durante el ensayo en proporción al número de células HeLa viables presentes en cada recipiente. El contenido de cada recipiente puede pipetearse hacia arriba y hacia abajo para solubilizar los cristales de formazano antes de la medición. Luego pueden incubarse los recipientes a 37 °C durante 10 minutos, tras lo cual se eliminan las burbujas procedentes de la agitación. La placa puede leerse usando un lector de UV/Vis a 540 nm con una referencia a 700 nm. La viabilidad puede normalizarse con respecto a las células sembradas en recipientes sin ningún material o cápsula de hidrogel.

B. Evaluación de la respuesta a cuerpos extraños/respuesta inflamatoria

La actividad catepsina, que puede detectarse mediante fluorescencia, puede usarse como indicador de la respuesta a cuerpos extraños (una forma de respuesta inflamatoria). Pueden usarse ratones, tales como ratones SKH1 macho de 8-12 semanas de edad, para evaluar la respuesta a cuerpos extraños de las cápsulas de hidrogel divulgadas. Después de la inyección o implantación del material o cápsula de hidrogel, puede medirse la actividad catepsina usando un ensayo de fluorescencia *in vivo* en diversos momentos después de la inyección o implantación. Por

ejemplo, pueden tomarse imágenes 7 días después de la inyección o implantación. 24 horas antes de la obtención de imágenes por fluorescencia *in vivo*, pueden disolverse 2 nmol de ProSense-680 (VisEn Medical, Woburn, MA, longitud de onda de excitación: 680 ± 10 nm, emisión: 700 ± 10 nm) en 150 μ l de PBS estéril e inyectarse en la vena de la cola de cada ratón para obtener imágenes de la actividad catepsina.

La obtención de imágenes por fluorescencia *in vivo* puede realizarse con un sistema de obtención de imágenes por fluorescencia *in vivo*, tal como el sistema de medición IVIS-Spectrum (Xenogen, Hopkinton, MA). Pueden mantenerse bajo anestesia inhalada durante la obtención de imágenes usando, por ejemplo, isoflurano al 1-4 % en oxígeno al 100 % a una velocidad de flujo de 2,5 l/min. Pueden recogerse imágenes y datos según sea apropiado para el dispositivo de obtención de imágenes que está en uso. Como un ejemplo, las imágenes pueden presentarse en cuanto a eficiencia de fluorescencia, que se define como la razón de la intensidad de fluorescencia recogida con respecto a un patrón interno de intensidad incidente en la configuración de obtención de imágenes seleccionada. Las regiones de interés (ROI) pueden designarse alrededor del sitio de cada inyección.

Pueden obtenerse imágenes de la actividad catepsina relativa en el punto de inyección o implantación de las cápsulas de hidrogel. La intensidad de fluorescencia puede medirse y normalizarse con respecto a la respuesta de fluorescencia medida usando la forma no modificada del material o cápsula de hidrogel con el fin de cuantificar la biocompatibilidad de las cápsulas de hidrogel con superficie modificada en comparación con las cápsulas de hidrogel no modificadas.

La respuesta inflamatoria también puede evaluarse detectando y midiendo una serie de citocinas. El nivel de citocina puede indicar una respuesta inflamatoria alta o baja. Por ejemplo, bajos niveles de proteína de, por ejemplo, TNF- α , IL-13, IL-6, G-CSF, GM-CSF, IL-4, CCL2 y CCL4, que son mediadores conocidos de la respuesta a cuerpos extraños y la fibrosis (Rodríguez *et al.*, J. Biomed. Mater. Res. A 89:152-159 (2009)), pueden indicar una respuesta a cuerpos extraños deficiente o inferior.

C. Evaluación de la fibrosis

Puede realizarse análisis por FACS en cápsulas de hidrogel recuperadas y momentos apropiados después de la implantación para caracterizar las diferentes poblaciones inmunitarias que se reclutan a las cápsulas de hidrogel en comparación con un material o cápsula de hidrogel de control. Por ejemplo, la presencia de macrófagos, neutrófilos, miofibroblastos o una combinación de los mismos en las cápsulas de hidrogel o en la ubicación de las cápsulas de hidrogel indica una respuesta fibrótica. Las células se etiquetaron con marcadores para macrófagos (CD11b+, CD68+), neutrófilos (CD11b+, Ly6g+) o miofibroblastos (SMA). Se usó FACS para determinar los niveles de estos tipos de células asociados a fibrosis en proximidad al material o cápsula de hidrogel.

D. Análisis por qPCR de marcadores de fibrosis e inmunitarios innatos

El ARN total se aísla a partir de una fuente, tal como cápsulas o productos recuperados a partir de un animal después de la implantación durante un periodo de tiempo, mediante ultracongelación en nitrógeno líquido inmediatamente después de la extirpación usando, por ejemplo, TRIzol (Invitrogen, Carlsbad, CA) según las instrucciones del fabricante. Además, para ayudar a garantizar una disgregación completa del tejido, también puede emplearse una fuerte disgregación mecánica con un homogeneizador Polytron. Mediante este procedimiento, las firmas de expresión génica son proporcionales y representativas de toda la población celular presente en y/o alrededor de los materiales recuperados. Antes de la transcripción inversa usando, por ejemplo, el kit de transcripción inversa de ADNc de alta capacidad (n.º de cat. 4368814; Applied Biosystems, Foster City, CA), en primer lugar se normalizan todas las muestras para su comparación cargando el mismo ARN total de entrada en un volumen establecido (1 μ g de ARN total en un volumen de 20 μ l, por ejemplo) para cada muestra. El ADNc (4,8 μ l; dilución 1:20 en un volumen total de 16 μ l, por ejemplo), incluyendo un colorante de ácido nucleico, tal como SYBR Green, y cebadores de PCR, se amplifica mediante qPCR con los siguientes cebadores apropiados (tales como los cebadores mostrados en la tabla 1). Estos cebadores (tabla 1) se diseñaron usando el software Primer Express (Applied Biosystems, Carlsbad, CA, EE. UU.) y se evaluaron usando el software LaserGene (DNASar, Madison, WI, EE. UU.) para garantizar la especificidad de ratón o rata (huésped). Otros cebadores pueden diseñarse mediante un análisis similar o equivalente. Las muestras se incuban, por ejemplo, a 95 °C durante 10 min seguido de 40 ciclos de 95 °C durante 15 s y 60 °C durante 1 min, por ejemplo, en un sistema de detección de secuencias ABI PRISM 7900HT (Applied Biosystems). Los resultados se analizan usando un método adecuado, tal como el método de C_T comparativo (DDC_T) tal como describe Applied Biosystems. Los resultados se presentan, por ejemplo, como niveles relativos de ARN en comparación con la expresión de ARN en muestras de células de control implantadas de forma simulada (tejido adiposo intraperitoneal periférico o células de lavado intraperitoneal flotantes libres) después de la normalización con respecto al contenido de ARN de β -actina de cada muestra.

Tabla 1. Conjuntos de cebadores directos e inversos específicos de ratón (m) o rata (r) (huésped) usados para el análisis por qPCR de los niveles de ARN. Entre paréntesis también se muestran los nombres de los genes.

Gen	Cebadores (de 5' a 3'): sentido y antisentido
-----	---

Colágeno 1a1 de ratón (<i>mCol1a1</i>)	Directo: 5'-CATGTTTCAGCTTTGTGGACCT-3' (SEQ ID NO:1)
	Inverso: 5'-GCAGCTGACTTCAGGGATGT-3' (SEQ ID NO:2)
Colágeno 1a2 de ratón (<i>mCol1a2</i>)	Directo: 5'-GCAGGTTTCACCTACTCTGTCCT-3' (SEQ ID NO:3)
	Inverso: 5'-CTTGCCCCATTTCATTTGTCT-3' (SEQ ID NO:4)
Actina de músculo liso alfa de ratón (<i>mActa2</i>)	Directo: 5'-CGCTTCCGCTGCCCAGAGACT-3' (SEQ ID NO:5)
	Inverso: 5'-TATAGGTGGTTTCGTGGATGCCCGCT-3' (SEQ ID NO:6)
Marcador CD11b de células mieloides de ratón (<i>mltgam</i>)	Directo: 5'-CCAAGAGAATGCAAAAGGCTTT-3' (SEQ ID NO:7)
	Inverso: 5'-GGGGGGCTGCAACAACCACA-3' (SEQ ID NO:8)
Marcador CD68 de macrófagos de ratón (<i>mCd68</i>)	Directo: 5'-GCCCCGAGTACAGTCTACCTGG-3' (SEQ ID NO:9)
	Inverso: 5'-AGAGATGAATTCTGCGCCAT-3' (SEQ ID NO: 10)
Marcador Gr1 de neutrófilos de ratón (<i>mLy6g</i>)	Directo: 5'-TGCCCCCTTCTCTGATGGATT-3' (SEQ ID NO:11)
	Inverso: 5'-TGCTCTTGACTTGCTTCTGTGA-3' (SEQ ID NO:12)
β -actina de ratón (<i>mActB</i>)	Directo: 5'-GCTTCTTTGCAGCTCCTTCGTT-3' (SEQ ID NO:13)
	Inverso: 5'-CGGAGCCGTTCTCGACGACC-3' (SEQ ID NO:14)
Colágeno 1a1 de rata (<i>rCol1a1</i>)	Directo: 5'-CATGTTTCAGCTTTGTGGACCT-3' (SEQ ID NO:15)
	Inverso: 5'-GCAGCTGACTTCAGGGATGT-3' (SEQ ID NO:16)
Colágeno 1a2 de rata (<i>rCol1a2</i>)	Directo: 5'-CCTGGCTCTCGAGGTGAAC-3' (SEQ ID NO:17)
	Inverso: 5'-CAATGCCAGAGGACCAG-3' (SEQ ID NO:18)
Actina de músculo liso alfa de rata (<i>rActa2</i>)	Directo: 5'-TGCCATGTATGTGGCTATTCA-3' (SEQ ID NO:19)
	Inverso: 5'-ACCAGTTGTACGTCCAGAAGC-3' (SEQ ID NO:20)
Pdx1 de rata (<i>rPdx1</i>)	Directo: 5'-CTCTCGTGCCATGTGAACC-3' (SEQ ID NO:21)
	Inverso: 5'-TTCTCTAAATTGGTCCCAGGAA-3' (SEQ ID NO:22)
β -actina de rata (<i>rActB</i>)	Directo: 5'-ACCTTCTTGCAGCTCCTCCGTC-3' (SEQ ID NO:23)
	Inverso: 5'-CGGAGCCGTTGTGACGACG-3' (SEQ ID NO:24)

E. Análisis por FACS

- Las suspensiones de célula individual procedentes de cápsulas o productos recién extirpados a partir de un animal después de la implantación durante un periodo de tiempo (o de tejidos recién extirpados a partir de un animal) se preparan usando, por ejemplo, un disociador gentleMACS (Miltenyi Biotec, Auburn, CA) según el protocolo del fabricante. Las suspensiones de célula individual se preparan en un tampón de disociación PEB pasivo (PBS 1X, pH 7,2, BSA al 0,5 % y EDTA) 2 mM y las suspensiones se hacen pasar a través de filtros de 70 μ m (por ejemplo, n.º de cat. 22363548, Fisher Scientific, Pittsburgh, PA). Este procedimiento retira la mayor parte de las células adheridas a la superficie (>90 %). Luego, las poblaciones de célula individual así derivadas se someten a lisis de glóbulos rojos con 5 ml de tampón de lisis de RBC 1X (n.º de cat. 00-4333, eBioscience, San Diego, CA, EE. UU.) durante 5 min a 4 °C. La reacción se termina mediante la adición de 20 ml de PBS estéril 1X. Las células restantes se centrifugan a 300-400 g a 4 °C y se resuspenden en un volumen mínimo (~50 μ l) de, por ejemplo, tampón de tinción eBioscience (n.º de cat. 00-4222) para la incubación de anticuerpos. Luego, se tiñen conjuntamente todas las muestras en la oscuridad durante 25 min a 4 °C con anticuerpos monoclonales etiquetados de manera fluorescente específicos para los marcadores celulares apropiados, tales como para CD68 (por ejemplo, CD68-Alexa647, clon FA-11, n.º de cat. 11-5931, BioLegend a 1 μ l (0,5 μ g) por muestra), Ly-6G (Gr-1) (por ejemplo, Ly-6G-Alexa-647, clon RB6-8C5, n.º de cat. 108418, BioLegend a 1 μ l (0,5 μ g) por muestra) o CD11b (por ejemplo, CD11b-Alexa-488, clon M1/70, n.º de cat. 101217, BioLegend a 1 μ l (0,2 μ g) por muestra). Luego se añaden 2 ml de, por ejemplo, tampón de tinción de citometría de flujo eBioscience (n.º de cat. 00-4222, eBioscience) y se centrifugan las muestras a 400-500 g durante 5 min a 4 °C. Se retiran los sobrenadantes mediante aspiración y se repite esta etapa de lavado dos veces más con tampón de tinción. Después del tercer lavado, se resuspende cada muestra en 500 μ l de, por ejemplo, tampón de tinción de citometría de flujo y se hace pasar a través de un filtro de 40 μ m (por ejemplo, n.º de cat. 22363547, Fisher Scientific) para el eventual análisis por FACS usando una máquina de FACS (por ejemplo, BD FACSCalibur (n.º de cat. 342975), BD Biosciences, San José, CA, EE. UU.). Para unos ajustes apropiados del fondo y la intensidad del láser, también se hacen pasar controles de anticuerpo individual no teñido e IgG (marcada con, por ejemplo, Alexa-488 o Alexa-647, BioLegend).

F. Fabricación de cápsulas de hidrogel de alginato y encapsulación de células

Todos los tampones se esterilizan mediante autoclave y las disoluciones de alginato se esterilizan mediante filtración

a través de un filtro de 0,2 μm . Después de esterilizar las disoluciones, se implementa un procesamiento aséptico realizando la formación de cápsulas en una cámara de bioseguridad de clase A2 de tipo II para mantener la esterilidad de las microcápsulas/esferas fabricadas para su posterior implantación. Las cápsulas de hidrogel se forman mediante el siguiente protocolo.

Para solubilizar los alginatos, se disuelve SLG20 (NovaMatrix, Sandvika, Noruega) al 1,4 % en peso con respecto a volumen en solución salina al 0,8 %. El alginato de TMTD se disuelve inicialmente al 5 % en peso con respecto a volumen en solución salina al 0,8 % y luego se mezcla con SLG100 al 3 % en peso con respecto a volumen (también disuelto en solución salina al 0,8 %) en una razón en volumen del 80 % de alginato de TMTD con respecto al 20 % de SLG100.

Formación de cápsulas de diferentes tamaños: para las cápsulas de 300 μm de diámetro, se usa una aguja de punta roma de calibre 30 (SAI Infusion Technologies) con una tensión de 7-8 kV. Para las cápsulas de 500 μm de diámetro, se usa una aguja de punta roma de calibre 25 (SAI Infusion Technologies) con una tensión de 5-7 kV. Para las cápsulas de 1,5 mm, se usa una aguja de punta roma de calibre 18 (SAI Infusion Technologies) con una tensión de 5-7 kV.

Las células, tales como células de los islotes humanas o células humanas cultivadas, se usan para la encapsulación. Inmediatamente antes de la encapsulación, los agrupamientos de células humanas cultivadas se centrifugan a 1.400 rpm durante 1 minuto y se lavan con tampón de Krebs-Henseleit (KH) libre de Ca (KCl 4,7 mM, HEPES 25 mM, KH_2PO_4 1,2 mM, $\text{MgSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ 1,2 mM, NaCl 135 mM, $\text{pH} \approx 7,4$, ≈ 290 mOsm). Después del lavado, se centrifugan nuevamente las células humanas y se aspira todo el sobrenadante. Luego se resuspende el sedimento de células humanas en disoluciones de SLG20 o alginato de TMTD a densidades de agrupamiento de 1.000, 250 y 100 agrupamientos por 0,5 ml de disolución de alginato.

Se configura un generador electrostático de gotitas de la siguiente manera: se conecta un generador de potencia de alta tensión 0-100 kV, 20 Watt de la serie ES (serie Gamma ES, Gamma High Voltage Research, FL, EE. UU.) a la parte superior y a la parte inferior de una aguja de punta roma (SAI Infusion Technologies, IL, EE. UU.). Se une esta aguja a una jeringa Luer-Lock de 5 ml (BD, NJ, EE. UU.) que se sujeta con pinzas a una bomba de jeringa (bomba 11 PicoPlus, Harvard Apparatus, MA, EE. UU.) que está orientada verticalmente. La bomba de jeringa bombea el alginato hacia una placa de vidrio que contiene una disolución en manitol al 5 % de bario 20 mM (Sigma Aldrich, MO, EE. UU.). Los ajustes de la bomba de jeringa PicoPlus son un diámetro de 12,06 mm y una velocidad de flujo de 0,2 ml/min. Inmediatamente después de la reticulación, los agrupamientos de células humanas encapsulados se lavan 4 veces con 50 ml de medio CMRLM y se cultivan durante la noche en un matraz de centrifugación a 37 °C antes del trasplante. Debido a una pérdida inevitable de agrupamientos de células humanas durante el procedimiento de encapsulación, vuelve a contarse el número total de agrupamientos encapsulados después de la encapsulación.

G. Análisis de la viabilidad celular de células encapsuladas y/o proteína secretada a partir de células encapsuladas

Las células encapsuladas se añaden en 3 ml de medio nuevo a cada pocillo de una placa de poliestireno de histocultivo de seis pocillos. El cultivo de las células encapsuladas se mantiene durante cuatro días. Después de eso, pueden recogerse muestras de sobrenadante y congelarse a -20 °C para su futuro análisis, tal como mediante inmunotransferencia de tipo Western o ELISA. Las células encapsuladas se recogen en placas nuevas. Ambas células encapsuladas se lavan en tampón HEPES y se someten a tinción fluorescente con Live-Dead (Invitrogen) para la evaluación de la viabilidad. Puede calcularse la proporción de células encapsuladas que son viables (vivas). Puede evaluarse el nivel de secreción de una o más proteínas de interés, tales como insulina procedente de las células de los islotes o una proteína de interés secretada por una célula recombinante, analizando el sobrenadante mediante inmunotransferencia de tipo Western o ELISA. Puede evaluarse el nivel de secreción, por ejemplo, mediante el nivel sin procesar, el nivel normalizado (normalizado con respecto al nivel de una proteína secretada de mantenimiento, por ejemplo) o cualquiera de los mismos en comparación con el nivel medido a partir de células de control.

H. Análisis de la secreción de insulina

Las respuestas a la insulina de células de los islotes encapsuladas se evalúan cargando las cápsulas o el producto que contiene las células de los islotes encapsuladas en un dispositivo microfluídico modificado para los islotes encapsulados (Nourmohammadzadeh *et al.*, Analytical Chem. 85:11240-11249 (2013)). Por ejemplo, las células de los islotes encapsuladas pueden recuperarse o encapsularse nuevamente después de la implantación en un sujeto, tal como un ratón. Se recogen muestras de perfundido cada minuto (500 $\mu\text{l}/\text{min}$) mediante un colector de fracciones automático (Gilson, modelo 203B, WI, EE. UU.). Se cuantifican las concentraciones de insulina cada dos minutos usando, por ejemplo, un ELISA de insulina quimioluminiscente (Alpco, NH, EE. UU.). Se usa el siguiente protocolo de perfusión: (1) KRB2 (0-20 min); (2) glucosa 20 mM o KCl 30 mM (20-55 min); (3) KRB2 (55-100 min). Puede calcularse una medida apropiada de la insulina secretada. Por ejemplo, puede calcularse el área bajo la curva para cada curva de insulina con el fin de comparar estadísticamente los grupos usando ANOVA unilaterial ($p < 0,05$ como significativo).

Las características biológicas y temporales de las cápsulas divulgadas pueden evaluarse mediante cualquier análisis adecuado. Por ejemplo, puede evaluarse la duración que una cápsula implantada en un sujeto permanece aceptablemente libre de efectos fibróticos, produce un efecto deseado, mantiene la viabilidad de las células encapsuladas o combinaciones de los mismos. De manera análoga, puede evaluarse de manera similar la idoneidad de las modificaciones superficiales para facilitar las características biológicas y temporales deseables de las cápsulas divulgadas. En algunas realizaciones, una cápsula con modificaciones superficiales tal como se describe en el presente documento, si se implanta en y se recupera a partir de un animal inmunocompetente, tal como un ratón C57BL/6J, tal como se describe en el presente documento, puede tener una o más de las siguientes propiedades:

(a) la expresión de uno o más marcadores de fibrosis e inmunitarios en la cápsula será menor de 3 veces mayor, 2,5 veces mayor, 2 veces mayor o 1,5 veces mayor que en tejido de control sin tratar al menos 14 días, 30 días, 60 días, 120 días, 240 días o 360 días después de la implantación en el animal inmunocompetente tal como se determina mediante, por ejemplo, análisis por inmunotransferencia de tipo Western, ELISA o análisis por qPCR tal como se conoce en la técnica o tal como se describe en el presente documento;

(b) la expresión de uno o más marcadores de fibrosis e inmunitarios en la cápsula será menor de 3 veces mayor, 2,5 veces mayor, 2 veces mayor o 1,5 veces mayor que en tejido de control sin tratar al menos 14 días, 30 días, 60 días, 120 días, 240 días o 360 días después de la implantación en el animal inmunocompetente tal como se determina mediante, por ejemplo, análisis por inmunotransferencia de tipo Western, ELISA o análisis por qPCR tal como se conoce en la técnica o tal como se describe en el presente documento;

(c) la población de células de una o más células asociadas a la fibrosis e inmunitarias en la cápsula será menor del 20 %, 18 %, 15 %, 12 %, 10 % o 5 % de la población de células observada para una cápsula similar de control que carece de la modificación superficial al menos 14 días, 30 días, 60 días, 120 días, 240 días o 360 días después de la implantación en el animal inmunocompetente tal como se determina mediante, por ejemplo, análisis por FACS o ELISA tal como se conoce en la técnica o tal como se describe en el presente documento;

(d) la expresión de un marcador de viabilidad celular a partir de células encapsuladas en la cápsula será mayor de 2 veces mayor, 3 veces mayor, 3,5 veces mayor, 4 veces mayor, 5 veces mayor o 10 veces mayor que la observada para células encapsuladas similares comprendidas en una cápsula similar de control que carece de la modificación superficial al menos 14 días, 30 días, 60 días, 120 días, 240 días o 360 días después de la implantación en el animal inmunocompetente tal como se determina mediante, por ejemplo, análisis por FACS, análisis por inmunotransferencia de tipo Western, ELISA, histología o análisis por qPCR tal como se conoce en la técnica o tal como se describe en el presente documento;

(e) la secreción de una proteína de interés a partir de células encapsuladas en la cápsula será detectable al menos 14 días, 30 días, 60 días, 120 días, 240 días o 360 días después de la implantación en el animal inmunocompetente tal como se determina mediante, por ejemplo, análisis por inmunotransferencia de tipo Western o ELISA tal como se conoce en la técnica o tal como se describe en el presente documento;

(f) la secreción de insulina a partir de células de los islotes encapsuladas en la cápsula será detectable al menos 14 días, 30 días, 60 días, 120 días, 240 días o 360 días después de la implantación en el animal inmunocompetente tal como se determina mediante, por ejemplo, análisis por inmunotransferencia de tipo Western o ELISA tal como se conoce en la técnica o tal como se describe en el presente documento; y

(g) al menos el 50 %, el 45 %, el 40 %, el 35 %, el 30 %, el 25 %, el 20 %, el 15 % o el 10 % de las células encapsuladas en la cápsula serán viables durante al menos 14 días, 30 días, 60 días, 120 días, 240 días o 360 días después de la implantación en el animal inmunocompetente tal como se determina mediante, por ejemplo, análisis de la viabilidad celular tal como se conoce en la técnica o tal como se describe en el presente documento.

Los compuestos usados para la modificación superficial pueden evaluarse para facilitar las características biológicas y temporales deseables de las cápsulas, por ejemplo, fabricando cápsulas de alginato modificadas con el compuesto para encapsular células de los islotes humanas, implantando las cápsulas de alginato en y recuperando las cápsulas de alginato a partir de un ratón C57BL/6J tal como se describe en el presente documento y evaluando una propiedad adecuada de las cápsulas de alginato recuperadas. En algunas realizaciones, las cápsulas de alginato recuperadas pueden tener una o más de las siguientes propiedades:

(a) la expresión de un marcador de viabilidad de células de los islotes a partir de las cápsulas de alginato será mayor de 2 veces mayor, 3 veces mayor, 3,5 veces mayor, 4 veces mayor, 5 veces mayor o 10 veces mayor que la observada para una cápsula de alginato similar de control que carece de la modificación superficial al menos 14 días, 30 días, 60 días, 120 días, 240 días o 360 días después de la implantación en el animal inmunocompetente tal como se determina mediante, por ejemplo, análisis por FACS, análisis por inmunotransferencia de tipo Western, ELISA, histología o análisis por qPCR tal como se conoce en la técnica o tal como se describe en el presente documento;

(b) la secreción de insulina a partir de las células de los islotes encapsuladas en la cápsula de alginato será detectable al menos 14 días, 30 días, 60 días, 120 días, 240 días o 360 días después de la implantación en el animal inmunocompetente tal como se determina mediante, por ejemplo, análisis por inmunotransferencia de tipo Western o ELISA tal como se conoce en la técnica o tal como se describe en el presente documento;

(c) la expresión de uno o más marcadores de fibrosis e inmunitarios en la cápsula de alginato será menor de 3 veces mayor, 2,5 veces mayor, 2 veces mayor, o 1,5 veces mayor que en tejido de control sin tratar al menos 14 días, 30 días, 60 días, 120 días, 240 días o 360 días después de la implantación en el animal inmunocompetente tal como se determina mediante, por ejemplo, análisis por inmunotransferencia de tipo Western, ELISA o análisis por qPCR tal como se conoce en la técnica o tal como se describe en el presente documento;

(b) la expresión de uno o más marcadores de fibrosis e inmunitarios en la cápsula de alginato será menor de 3 veces mayor, 2,5 veces mayor, 2 veces mayor, o 1,5 veces mayor que en tejido de control sin tratar al menos 14 días, 30 días, 60 días, 120 días, 240 días o 360 días después de la implantación en el animal inmunocompetente tal como se determina mediante, por ejemplo, análisis por inmunotransferencia de tipo Western, ELISA o análisis por qPCR tal como se conoce en la técnica o tal como se describe en el presente documento;

(c) la población de células de una o más células asociadas a la fibrosis e inmunitarias en la cápsula de alginato será menor del 20 %, del 18 %, del 15 %, del 12 %, del 10 % o del 5 % de la población de células observada para una cápsula similar de control que carece de la modificación superficial al menos 14 días, 30 días, 60 días, 120 días, 240 días o 360 días después de la implantación en el animal inmunocompetente tal como se determina mediante, por ejemplo, análisis por FACS o ELISA tal como se conoce en la técnica o tal como se describe en el presente documento;

(d) la expresión de un marcador de viabilidad celular a partir de las células de los islotes encapsuladas en la cápsula de alginato será mayor de 2 veces mayor, 3 veces mayor, 3,5 veces mayor, 4 veces mayor, 5 veces mayor o 10 veces mayor que la observada para células encapsuladas similares comprendidas en una cápsula similar de control que carece de la modificación superficial al menos 14 días, 30 días, 60 días, 120 días, 240 días o 360 días después de la implantación en el animal inmunocompetente tal como se determina mediante, por ejemplo, análisis por FACS, análisis por inmunotransferencia de tipo Western, ELISA, histología o análisis por qPCR tal como se conoce en la técnica o tal como se describe en el presente documento;

(e) la secreción de una proteína de interés a partir de las células de los islotes encapsuladas en la cápsula de alginato será detectable al menos 14 días, 30 días, 60 días, 120 días, 240 días o 360 días después de la implantación en el animal inmunocompetente tal como se determina mediante, por ejemplo, análisis por inmunotransferencia de tipo Western o ELISA tal como se conoce en la técnica o tal como se describe en el presente documento; y

(g) al menos el 50 %, el 45 %, el 40 %, el 35 %, el 30 %, el 25 %, el 20 %, el 15 % o el 10 % de las células de los islotes encapsuladas en la cápsula serán viable durante al menos 14 días, 30 días, 60 días, 120 días, 240 días o 360 días después de la implantación en el animal inmunocompetente tal como se determina mediante, por ejemplo, análisis de la viabilidad celular tal como se conoce en la técnica o tal como se describe en el presente documento.

En algunas realizaciones de la cápsula, una cápsula similar, si se implanta en y se recupera a partir de un ratón C57BL/6J tal como se describe en el presente documento, tiene la siguiente propiedad: la expresión de uno o más marcadores de fibrosis e inmunitarios en la cápsula será menor de 3 veces mayor que en tejido de control sin tratar al menos 30 días después de la implantación en el ratón C57BL/6J tal como se determina mediante, por ejemplo, análisis por inmunotransferencia de tipo Western, ELISA o análisis por qPCR tal como se conoce en la técnica o tal como se describe en el presente documento.

En algunas realizaciones de la cápsula, una cápsula similar, si se implanta en y se recupera a partir de un ratón C57BL/6J tal como se describe en el presente documento, tiene la siguiente propiedad: la población de células de una o más células asociadas a la fibrosis e inmunitarias en la cápsula será menor del 20 % de la población de células observada para una cápsula idéntica que carece de la modificación superficial al menos 14 días después de la implantación en el ratón C57BL/6J tal como se determina mediante, por ejemplo, análisis por FACS, análisis por inmunotransferencia de tipo Western, ELISA o histología tal como se conoce en la técnica o tal como se describe en el presente documento.

En algunas realizaciones de la cápsula, las cápsulas de alginato, (a) fabricadas tal como se describe en el presente documento para encapsular células de los islotes humanas y (b) que tienen la modificación superficial de la cápsula en la superficie exterior de las cápsulas de alginato a una densidad similar a la de la superficie de la cápsula, proporcionan células de los islotes humanas encapsuladas que, si se implantan en y se recuperan a partir de un ratón C57BL/6J tal como se describe en el presente documento, tienen la siguiente propiedad: la expresión de un marcador de viabilidad de células de los islotes a partir de las cápsulas de alginato será mayor de 2 veces mayor que la observada para una cápsula de alginato idéntica que carece de la modificación superficial al menos 30 días

después de la implantación en el ratón C57BL/6J tal como se determina mediante, por ejemplo, análisis por FACS, análisis por inmunotransferencia de tipo Western, ELISA, histología o análisis por qPCR tal como se conoce en la técnica o tal como se describe en el presente documento.

En algunas realizaciones de la cápsula, las cápsulas de alginato, (a) fabricadas tal como se describe en el presente documento para encapsular células de los islotes humanos y (b) que tienen la modificación superficial de la cápsula en la superficie exterior de las cápsulas de alginato a una densidad similar a la de la superficie de la cápsula, proporcionan células de los islotes humanas encapsuladas que, si se implantan en y se recuperan a partir de un ratón C57BL/6J tal como se describe en el presente documento, tienen la siguiente propiedad: las células de los islotes encapsuladas serán capaces de secretar niveles detectables de insulina al menos 30 días después de la implantación en el ratón C57BL/6J tal como se determina mediante, por ejemplo, análisis por inmunotransferencia de tipo Western o ELISA tal como se conoce en la técnica o tal como se describe en el presente documento.

En algunas realizaciones de la cápsula, la cápsula incluye células encapsuladas, donde las células encapsuladas, si se implantan, a través de la implantación de la cápsula, en y se recuperan a partir de un ratón C57BL/6J tal como se describe en el presente documento, tienen la siguiente propiedad: la expresión de un marcador de viabilidad celular a partir de las células encapsuladas será mayor de 2 veces mayor que la observada para células encapsuladas similares incluidas en una cápsula idéntica que carece de la modificación superficial al menos 30 días después de la implantación en el ratón C57BL/6J tal como se determina mediante, por ejemplo, análisis por FACS, análisis por inmunotransferencia de tipo Western, ELISA, histología o análisis por qPCR tal como se conoce en la técnica o tal como se describe en el presente documento.

En algunas realizaciones de la cápsula, la cápsula incluye células encapsuladas que expresan y secretan una proteína de interés, donde las células encapsuladas, si se implantan, a través de la implantación de la cápsula, en y se recuperan a partir de un ratón C57BL/6J tal como se describe en el presente documento, tienen la siguiente propiedad: las células de los islotes encapsuladas serán capaces de secretar niveles detectables de la proteína de interés al menos 30 días después de la implantación en el ratón C57BL/6J tal como se determina mediante, por ejemplo, análisis por inmunotransferencia de tipo Western o ELISA tal como se conoce en la técnica o tal como se describe en el presente documento.

Para someter a prueba una cápsula de interés, las cápsulas adecuadas pueden ser, por ejemplo, una cápsula idéntica a la cápsula de interés, una cápsula correspondiente a la cápsula de interés, una cápsula similar a la cápsula de interés, una cápsula que tiene una modificación superficial idéntica a la cápsula de interés, una cápsula que tiene una modificación superficial correspondiente a la cápsula de interés o una cápsula que tiene una modificación superficial similar a la cápsula de interés. Para someter a prueba un compuesto, una modificación química o una modificación superficial de interés, las cápsulas adecuadas pueden ser, por ejemplo, una cápsula superficie modificada con el compuesto de interés, una cápsula con la modificación química de interés o una cápsula con la modificación superficial de interés.

IV. Materiales biológicos

El material biológico para su encapsulación en los alginatos divulgados puede ser cualquier sustancia biológica. Por ejemplo, el material biológico puede ser tejido, células, micromoléculas biológicas o macromoléculas biológicas. Los ejemplos de macromoléculas biológicas incluyen nucleótidos, aminoácidos, cofactores y hormonas. Los ejemplos de macromoléculas biológicas incluyen ácidos nucleicos, polipéptidos, proteínas y polisacáridos. Los ejemplos de proteínas incluyen enzimas, receptores, proteínas secretoras, proteínas estructurales, proteínas de señalización, hormonas y ligandos. Puede usarse cualquier clase, tipo, forma o material biológico particular junto con cualesquiera otras clases, tipos, formas o materiales biológicos particulares.

A. Células

El tipo de célula elegido para su encapsulación en las composiciones divulgadas depende del efecto terapéutico deseado. Las células pueden ser del paciente (células autólogas), de otro donante de la misma especie (células alogénicas) o de otra especie (xenogénicas). Las células xenogénicas son fácilmente accesibles, pero la posibilidad de rechazo y el peligro de la posible transmisión de virus al paciente restringe su aplicación clínica. Cualquiera de estos tipos de células puede proceder de fuentes naturales, células madre, células derivadas o células genéticamente modificadas por ingeniería.

En algunas realizaciones, las células secretan una sustancia terapéuticamente eficaz, tal como una proteína o un ácido nucleico. En algunas realizaciones, las células producen un producto metabólico. En algunas realizaciones, las células metabolizan sustancias tóxicas. En algunas realizaciones, las células están genéticamente modificadas por ingeniería para expresar una proteína o un ácido nucleico heterólogo y/o sobreexpresar una proteína o un ácido nucleico endógeno.

Los tipos de células para su encapsulación en las composiciones divulgadas incluyen células de fuentes naturales, tales como células de xenotejido, células de un cadáver y células primarias; células madre, tales como células

madre embrionarias, células madre mesenquimatosas y células madre pluripotentes inducidas; células derivadas, tales como células derivadas de células madre, células de una línea celular, células reprogramadas, células madre reprogramadas y células derivadas de células madre reprogramadas; y células genéticamente modificadas por ingeniería, tales como células genéticamente modificadas por ingeniería para expresar una proteína o un ácido nucleico, células genéticamente modificadas por ingeniería para producir un producto metabólico y células genéticamente modificadas por ingeniería para metabolizar sustancias tóxicas.

Las células productoras de hormonas pueden producir una o más hormonas, tales como insulina, hormona paratiroidea, hormona antidiurética, oxitocina, hormona del crecimiento, prolactina, hormona estimulante de la tiroides, hormona adrenocorticotrópica, hormona estimulante de los folículos, hormona luteinizante, tiroxina, calcitonina, aldosterona, cortisol, epinefrina, glucagón, estrógeno, progesterona y testosterona. Las células genéticamente modificadas por ingeniería también son adecuadas para su encapsulación según los métodos divulgados. En algunas realizaciones, las células están modificadas por ingeniería para producir una o más hormonas, tales como insulina, hormona paratiroidea, hormona antidiurética, oxitocina, hormona del crecimiento, prolactina, hormona estimulante de la tiroides, hormona adrenocorticotrópica, hormona estimulante de los folículos, hormona luteinizante, tiroxina, calcitonina, aldosterona, cortisol, epinefrina, glucagón, estrógeno, progesterona y testosterona. En algunas realizaciones, las células están modificadas por ingeniería para secretar factores de coagulación de la sangre (por ejemplo, para el tratamiento de hemofilia) o para secretar hormonas del crecimiento. En algunas realizaciones, las células están contenidas en tejido natural o modificado por bioingeniería. Por ejemplo, las células para su encapsulación en las cápsulas de hidrogel divulgadas son, en algunas realizaciones, un glomérulo renal bioartificial. En algunas realizaciones, las células son adecuadas para su trasplante al sistema nervioso central para el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa.

Las células pueden obtenerse directamente a partir de un donante, a partir de un cultivo celular de células de un donante o a partir de líneas de cultivo celular establecidas. En las realizaciones preferidas, las células se obtienen directamente a partir de un donante, se lavan y se implantan directamente en combinación con el material polimérico. Las células se cultivan usando técnicas conocidas por los expertos en la técnica de histocultivo.

La viabilidad celular puede evaluarse usando técnicas convencionales, tales como histología y microscopía de fluorescencia. La función de las células implantadas puede determinarse usando una combinación de estas técnicas y ensayos funcionales.

El sitio, o los sitios, donde deben implantarse las células se determina basándose en la necesidad individual, al igual que el número requerido de células. Para las células que reemplazan a o suplementan una función orgánica o glandular (por ejemplo, hepatocitos o células de los islotes), la mezcla puede inyectarse en el mesenterio, el tejido subcutáneo, el retroperitoneo, el espacio properitoneal y el espacio intramuscular.

La cantidad y la densidad de células encapsuladas en las composiciones divulgadas, tales como cápsulas y microcápsulas, variará dependiendo de la elección de la célula, del hidrogel y del sitio de implantación. En algunas realizaciones, las células individuales están presentes en el hidrogel a una concentración de $0,1 \times 10^6$ a 4×10^6 células/ml, preferiblemente de $0,5 \times 10^6$ a 2×10^6 células/ml. En otras realizaciones, las células están presentes como agregados de células. Por ejemplo, los agregados de células de los islotes (o islotes completos) preferiblemente contienen aproximadamente 1500-2000 células por cada agregado de 150 μm de diámetro, que se define como un equivalente de islote (IE). Por tanto, en algunas realizaciones, las células de los islotes están presentes a una concentración de 100-10000 IE/ml, preferiblemente de 200-3.000 IE/ml, más preferiblemente de 500-1500 IE/ml.

1. Células productoras de insulina

Las células productoras de insulina también pueden derivarse de células y líneas de células madre y pueden ser células genéticamente modificadas por ingeniería para producir insulina.

2. Células genéticamente modificadas por ingeniería

En algunas realizaciones, las composiciones divulgadas contienen células genéticamente modificadas por ingeniería para producir una proteína o un ácido nucleico (por ejemplo, una proteína o un ácido nucleico terapéutico). En estas realizaciones, la célula puede ser, por ejemplo, una célula madre (por ejemplo, pluripotente), una célula progenitora (por ejemplo, multipotente u oligopotente) o una célula terminalmente diferenciada (es decir, unipotente). Cualquiera de estos tipos de células divulgadas puede estar genéticamente modificado por ingeniería. La célula puede estar modificada por ingeniería, por ejemplo, para contener un ácido nucleico que codifica, por ejemplo, para un polinucleótido tal como miARN o iARN o un polinucleótido que codifica para una proteína. El ácido nucleico puede integrarse, por ejemplo, en el ADN genómico de las células para su expresión estable o puede estar, por ejemplo, en un vector de expresión (por ejemplo, ADN plasmídico). El polinucleótido o la proteína puede seleccionarse basándose en la enfermedad que va a tratarse (o el efecto que va a lograrse) y el sitio de trasplante o implantación. En algunas realizaciones, el polinucleótido o la proteína es antineoplásico. En otras realizaciones, el polinucleótido o la proteína es una hormona, un factor de crecimiento o una enzima.

B. Hormonas

Las hormonas que van a incluirse en las cápsulas divulgadas o, lo más preferiblemente, producirse a partir de las células encapsuladas en las cápsulas divulgadas pueden ser cualquier hormona de interés.

Los ejemplos de hormonas endocrinas incluyen hormona antidiurética (ADH), que se produce por la hipófisis posterior, se dirige a los riñones y afecta al equilibrio hidroelectrolítico y a la tensión arterial; oxitocina, que se produce por la hipófisis posterior, se dirige al útero y las mamas y estimula las contracciones uterinas y la secreción de leche; hormona del crecimiento (GH), que se produce por la hipófisis anterior, se dirige a las células corporales, los huesos y los músculos y afecta al crecimiento y al desarrollo; prolactina, que se produce por la hipófisis anterior, se dirige a las mamas y mantiene las secreciones de leche; hormona estimulante de la tiroides (TSH), que se produce por la hipófisis anterior, se dirige a la tiroides y regula las hormonas tiroideas; hormona adrenocorticotrópica (ACTH), que se produce por la hipófisis anterior, se dirige a la corteza suprarrenal y regula las hormonas de la corteza suprarrenal; hormona estimulante de los folículos (FSH), que se produce por la hipófisis anterior, se dirige a los ovarios/testículos y estimula la producción de óvulos y espermatozoides; hormona luteinizante (LH), que se produce por la hipófisis anterior, se dirige a los ovarios/testículos y estimula la ovulación y la liberación de hormonas sexuales; tiroxina, que se produce por la tiroides, se dirige a las células corporales y regula el metabolismo; calcitonina, que se produce por la tiroides, se dirige a la corteza suprarrenal y reduce el calcio en sangre; hormona paratiroidea, que se produce por la paratiroides, se dirige a la matriz ósea y aumenta el calcio en sangre; aldosterona, que se produce por la corteza suprarrenal, se dirige al riñón y regula el equilibrio hidroelectrolítico; cortisol, que se produce por la corteza suprarrenal, se dirige a las células corporales y debilita el sistema inmunitario y las respuestas al estrés; epinefrina, que se produce por la médula suprarrenal, se dirige al corazón, los pulmones, el hígado y las células corporales y afecta a las respuestas primarias de "lucha o huida"; glucagón, que se produce por el páncreas, se dirige al cuerpo del hígado y aumenta el nivel de glucemia; insulina, que se produce por el páncreas, se dirige a las células corporales y reduce el nivel de glucemia; estrógeno, que se produce por los ovarios, se dirige al aparato reproductor y afecta a la pubertad, al ciclo menstrual y al desarrollo de las gónadas; progesterona, que se produce por los ovarios, se dirige al aparato reproductor y afecta a la pubertad, al ciclo menstrual y al desarrollo de las gónadas; y testosterona, que se produce por la glándula suprarrenal y los testículos, se dirige al aparato reproductor y afecta a la pubertad, al desarrollo de las gónadas y a los espermatozoides.

V. Ensayos para la caracterización de polímeros de alginato modificados

La modificación covalente de los polímeros de alginato altera las propiedades fisicoquímicas y la compatibilidad biológica del polímero de alginato.

En algunas realizaciones, se usa un ensayo de formación de hidrogel para cuantificar la estabilidad de los hidrogeles formados a partir de alginatos o alginatos modificados. En realizaciones preferidas, el ensayo de formación de hidrogel se usa como herramienta de cribado para identificar alginatos modificados capaces de formar hidrogeles estables.

Los ensayos *in vivo* pueden ser útiles para caracterizar la biocompatibilidad de polímeros de alginato modificados. En algunas realizaciones, el ensayo de biocompatibilidad *in vivo* de alto rendimiento descrito en el presente documento se usa para identificar alginatos modificados que inducen una menor respuesta a cuerpos extraños que el alginato no modificado.

Además, en el presente documento se describe un método *in vivo* para cuantificar la biocompatibilidad de alginatos modificados.

Los ensayos pueden usarse para evaluar la idoneidad y la biocompatibilidad de alginatos tanto modificados como no modificados para determinadas aplicaciones.

A. Ensayo de formación de hidrogel de alto rendimiento

La modificación covalente de los alginatos afecta a las propiedades físicas del alginato, incluyendo la capacidad del alginato de formar hidrogeles adecuados para la encapsulación de células y biomoléculas.

El ensayo de formación de gel aprovecha la capacidad de los hidrogeles de atrapar compuestos fluorescentes y retener de manera diferente los fluoróforos tras el lavado basándose en la estabilidad del hidrogel. En este ensayo, se forma un hidrogel mediante la reticulación iónica de un alginato modificado candidato en disolución acuosa que contiene un fluoróforo disuelto. Pueden usarse una variedad de fluoróforos en este ensayo. En realizaciones preferidas, los fluoróforos presentan máximos de emisión entre 480 y 750 nm. En realizaciones preferidas, el fluoróforo es un colorante de rodamina que presenta un máximo de emisión entre 550 y 600 nm.

Después de la reticulación, el hidrogel se lava repetidamente con agua. Los alginatos modificados candidatos que no se reticulan eficientemente se eliminan por lavado junto con cualquier fluoróforo presente. Los alginatos modificados

que se reticulan eficientemente retienen el fluoróforo durante los lavados. Por consiguiente, midiendo la fluorescencia de los hidrogeles de alginato modificado después del lavado, pueden identificarse fácilmente alginatos modificados capaces de formar hidrogeles estables.

En algunas realizaciones, los valores de intensidad de fluorescencia relativa medidos para un alginato modificado se comparan con respecto a los niveles de fluorescencia medidos para el control negativo y el alginato no modificado para determinar si el alginato modificado es capaz de formar hidrogeles. En realizaciones alternativas, el ensayo de formación de hidrogel descrito en el presente documento se usa para cuantificar la estabilidad de hidrogeles formados a partir de alginatos o alginatos modificados. En estas realizaciones, la intensidad de fluorescencia medida para un alginato modificado se usa para indicar la estabilidad del hidrogel formado por el alginato.

En realizaciones preferidas, el polímero de alginato modificado forma hidrogeles de manera que la intensidad de fluorescencia medida usando el ensayo de formación de hidrogel de alto rendimiento descrito en el presente documento es mayor de 10.000, 15.000, 20.000, 25.000, 30.000, 35.000, 40.000, 45.000, 50.000 ó 55.000. En realizaciones preferidas, el polímero de alginato modificado forma hidrogeles de manera que la intensidad de fluorescencia medida usando el ensayo de formación de hidrogel de alto rendimiento descrito en el presente documento es mayor de 15.000. En realizaciones preferidas, el polímero de alginato modificado forma hidrogeles de manera que la intensidad de fluorescencia medida usando el ensayo de formación de hidrogel de alto rendimiento descrito en el presente documento es de entre 15.000 y 55.000, más preferiblemente de entre 25.000 y 55.000.

B. Ensayo de biocompatibilidad *in vivo* de alto rendimiento

Los métodos de análisis de biocompatibilidad actuales son lentos y requieren un análisis histológico. En el presente documento se describe un ensayo de biocompatibilidad *in vivo* de alto rendimiento útil para evaluar la biocompatibilidad relativa de polímeros de alginato.

En el ensayo de biocompatibilidad *in vivo* de alto rendimiento descrito en el presente documento, los polímeros de alginato modificados y un control de alginato no modificado se inyectan en un formato de matriz en el lomo de un sujeto de prueba animal para facilitar el cribado de alto rendimiento. En realizaciones preferidas, el sujeto de prueba animal es un ratón. Después de la inyección, la actividad catepsina en el punto de inyección de los alginatos modificados se comparó con la actividad catepsina en el punto de inyección del alginato no modificado para comparar la respuesta a cuerpos extraños con respecto a los alginatos implantados usando obtención de imágenes de fluorescencia *in vivo*. En realizaciones preferidas, la biocompatibilidad de los materiales se evaluó 14 días después de la inyección usando obtención de imágenes de fluorescencia *in vivo*.

En realizaciones preferidas, el ensayo de biocompatibilidad *in vivo* de alto rendimiento descrito en el presente documento se usa para identificar alginatos modificados que inducen una menor respuesta a cuerpos extraños que el alginato no modificado. La intensidad de fluorescencia medida en el sitio de implantación de alginatos modificados se comparó con la intensidad de fluorescencia medida en el sitio de implantación de un alginato no modificado. En realizaciones preferidas, los alginatos modificados que muestran una intensidad de fluorescencia más pequeña en el sitio de implantación que la intensidad de fluorescencia medida en el sitio de implantación de alginatos no modificados se caracterizaron cualitativamente como biocompatibles. A la inversa, los alginatos modificados que muestran una intensidad de fluorescencia más alta en el sitio de implantación que la intensidad de fluorescencia medida en el sitio de implantación de alginatos no modificados se caracterizaron como no biocompatibles.

El ensayo de biocompatibilidad *in vivo* de alto rendimiento descrito anteriormente también puede usarse para caracterizar la capacidad de los alginatos modificados de formar hidrogeles mecánicamente estables *in vivo*. En realizaciones preferidas, se evaluó la estabilidad *in vivo* de los geles de alginato 28 días después de la inyección.

En realizaciones preferidas, los geles de alginato modificado que permanecieron en el sitio de inyección después de 28 días se caracterizaron como capaces de formar hidrogeles mecánicamente estables *in vivo*. A la inversa, los geles de alginato modificado que no estaban presentes en el sitio de inyección después de 28 días se consideraron incapaces de formar hidrogeles mecánicamente estables *in vivo*.

C. Cribado *in vivo* de alginatos modificados para cuantificar la biocompatibilidad

Además, en el presente documento se describe un método *in vivo* para cuantificar la biocompatibilidad de alginatos modificados.

En este método, se inyecta un polímero de alginato modificado en el lomo de un sujeto de prueba animal. En realizaciones preferidas, el sujeto de prueba animal es un ratón. Después de la inyección, se midió la actividad catepsina en el punto de inyección de los alginatos modificados usando un ensayo de fluorescencia *in vivo*. En realizaciones preferidas, el ensayo de fluorescencia se llevó a cabo 7 días después de la inyección usando obtención de imágenes de fluorescencia *in vivo*. En realizaciones preferidas, la intensidad de fluorescencia se midió y normalizó con respecto a la respuesta de fluorescencia medida usando alginato no modificado con el fin de cuantificar la biocompatibilidad de los alginatos modificados.

En realizaciones preferidas, el polímero de alginato modificado induce una menor respuesta a cuerpos extraños que el alginato no modificado (es decir, la respuesta de fluorescencia normalizada con respecto al alginato no modificado es menor del 100 %). En algunas realizaciones, el polímero de alginato modificado es biocompatible de manera que la respuesta de fluorescencia normalizada con respecto al alginato no modificado medida usando el ensayo de biocompatibilidad *in vivo* descrito en el presente documento es menor del 95 %, del 90 %, del 85 %, del 80 %, del 75 %, del 70 %, del 65 %, del 60 %, del 55 %, del 50 %, del 45 % o del 40 %. En realizaciones preferidas, el polímero de alginato modificado es biocompatible de manera que la respuesta de fluorescencia normalizada con respecto al alginato no modificado medida usando el ensayo de biocompatibilidad *in vivo* descrito en el presente documento es menor del 75 %, más preferiblemente menor del 65 % y lo más preferiblemente menor del 50 %.

V. Métodos de uso

Los alginatos se usan en una variedad de aplicaciones en las industrias alimentaria, farmacéutica, cosmética, agrícola, gráfica y textil. Los alginatos se emplean ampliamente en la industria alimentaria como agentes espesantes, gelificantes, estabilizantes, engrosantes, de suspensión y emulsionantes. Los alginatos pueden usarse como matriz para controlar la administración de agentes terapéuticos, profilácticos y/o diagnósticos. Los alginatos pueden incorporarse en composiciones farmacéuticas como excipientes, donde actúan como viscosificantes, agentes de suspensión, emulsionantes, cargas y disgregantes. El alginato también puede usarse como material de impresión dental, como componente de apósitos para heridas y como agente de impresión. Un experto habitual en la técnica reconocerá que los alginatos modificados divulgados en el presente documento pueden usarse en cualquier aplicación para la que se empleen actualmente los alginatos.

Se contempla específicamente que los alginatos modificados descritos en el presente documento pueden usarse en aplicaciones donde se prefieren una biocompatibilidad y propiedades físicas mejoradas (tales como ser antifibróticos), en comparación con los alginatos disponibles comercialmente.

Los alginatos modificados y los productos recubiertos descritos en el presente documento pueden usarse para tratar un amplio espectro de enfermedades, trastornos y afecciones. Por ejemplo, las cápsulas que incluyen células o tejidos pueden usarse para tratar trastornos caracterizados por la necesidad de un producto producido por la célula o el tejido o de una reacción mediada por un producto de la célula. Por ejemplo, la célula o el producto celular puede metabolizar glucocerebrósido o detoxificar compuestos. Para la enfermedad de Gaucher de tipo I y III, el tratamiento de reemplazo de enzimas con glucocerebrosidasa recombinante intravenosa se usa generalmente para hidrolizar el enlace beta-glucosídico de un producto intermedio en el metabolismo de glicolípidos. Pueden usarse anticuerpos específicos de toxina en la profilaxis o el tratamiento de infecciones provocadas por bacterias tales como *Bacillus anthracis* y *Clostridium difficile*. En algunas realizaciones, la célula o el tejido puede producir un producto útil para tratar un trastorno. Por ejemplo, cuando la célula es una célula de los islotes y el trastorno es diabetes. En algunas realizaciones, el producto puede incluir una célula que metaboliza o modifica un sustrato producido por el sujeto.

Tabla 2. Lista de trastornos y células o sustancia producida por las células que pueden usarse para tratar el trastorno

Célula o sustancia producida por la célula	Trastorno
Células madre	Enfermedades neurodegenerativas, diabetes, cardiopatías y muchas otras afecciones
Células de los islotes pancreáticos	Diabetes
Trasplante de células madre hematopoyéticas autólogas	Enfermedades autoinmunitarias inflamatorias crónicas incluyendo formas graves de esclerodermia, esclerosis múltiple y lupus
Células T con receptor de antígeno quimérico	Los cánceres que van a tratarse incluyen cánceres no sólidos y cánceres sólidos, por ejemplo, carcinoma, blastoma y sarcoma, y leucemia o neoplasias malignas linfoides, tumores benignos y malignos, y neoplasias malignas, por ejemplo, sarcomas, carcinomas y melanomas
Terapia con células de hepatocitos	Hepatopatías tales como cirrosis, cáncer de hígado y hepatitis
Células osteoblásticas diferenciadas alogénicas	Afecciones ortopédicas incluyendo fractura alterada, fractura de unión retardada, osteonecrosis y osteoporosis

Células neuronales químicamente inducidas a partir de células pluripotentes	Trastorno neurodegenerativo seleccionado del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Huntington (EH), enfermedad de Parkinson (EP), esclerosis lateral amiotrófica (ELA), esclerosis múltiples (EM) y parálisis cerebral (PC), atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana (DRPLA), enfermedad de inclusiones hialinas intranucleares neuronales (NIHID), demencia con cuerpos de Lewy, síndrome de Down, enfermedad de Hallervorden-Spatz, enfermedades priónicas, demencia de granos argirófilos, degeneración corticobasal, demencia pugilística, ovillos neurofibrilares difusos, enfermedad de Gerstman-Straussler-Scheinker, enfermedad de Hallervorden-Spatz, enfermedad de Jakob-Creutzfeldt, enfermedad de Niemann-Pick de tipo 3, parálisis supranuclear progresiva, panencefalitis esclerosante subaguda, ataxia espinocerebelosa, enfermedad de Pick y atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana
	Trastornos del metabolismo de aminoácidos
fenilalanina hidroxilasa	Fenilcetonuria (PKU)
cofactor de bipterina	PKU maligna
fumarilacetoacetato hidrolasa	Tirosinemia de tipo 1
tirosina aminotransferasa	Tirosinemia de tipo 2
proteína(s) implicada(s) en la descomposición de tirosina	Alcaptonuria
cistationina-β-sintasa o metilentetrahidrofolato reductasa o proteína(s) implicada(s) en la formación de la forma metilcobalamina de la vitamina B ₁₂	Homocistinuria e hiperhomocisteinemia
complejo de cetoácido deshidrogenasa de cadena ramificada	Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce
	Trastornos del metabolismo de ácidos orgánicos
propionil-CoA carboxilasa	Acidemia propiónica
piruvato carboxilasa y 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa	Deficiencia múltiple de carboxilasas
metilmalonil-CoA mutasa; proteína(s) implicada(s) en el metabolismo de la vitamina B ₁₂	Acidemia metilmalónica
	Trastornos del metabolismo de ácidos grasos
proteína(s) implicada(s) en la regulación o utilización de lipoproteínas	Hiperlipidemia e hipercolesterolemia
acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga; hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga; deshidrogenasa; acil-CoA deshidrogenasa de cadena media; acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta; hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena corta	Trastornos por oxidación de ácidos grasos
proteína(s) implicada(s) en la glicogenólisis	Enfermedades de almacenamiento de glicógeno
galactosa-1-fosfato uridiltransferasa	Galactosemia
enzima(s) que constituye(n) las cadenas laterales de hidratos de carbono en las proteínas	Trastornos congénitos de glicosilación
	Trastornos del metabolismo de purina y pirimidina

proteína(s) implicada(s) en el equilibrio entre la síntesis y la eliminación de purina	Sobreproducción de purina
hipoxantina fosforribosiltransferasa	Síndrome de Lesch-Nyhan
	Trastornos de almacenamiento lisosómico
cerebrosidasa	Enfermedad de Gaucher, tipos I y II
beta-hexosaminidasa A	Enfermedad de Tay-Sachs
α -galactosidasa	Enfermedad de Fabry
α -iduronidasa (síndrome de Hurler); iduronato sulfatasa (síndrome de Hunter); iduronato sulfatasa (síndrome de Hunter)	Síndrome de Hurler, síndrome de Hunter
enzima(s) implicada(s) en la degradación de sulfato de heparano	Síndrome de Sanfilippo
aril sulfatasa B	Síndrome de Maroteaux-Lamy
galactosa 6-sulfatasa; β -galactosidasa	Síndrome de Morquio
carbamoil fosfato sintetasa; ornitina transcarbamilasa; citrulinemia; aciduria argininosuccínica	Trastornos de la formación de urea
	Trastornos de metabolismo peroxisómico
proteína(s) implicada(s) en la producción y/o descomposición de ácidos grasos de cadena ramificada	Enfermedad de Refsum
alanina-glioxilato transaminasa	Deficiencia en alanina-glioxilato transaminasa
Enzimas metabólicas celulares	Enfermedades por deficiencia enzimática
Enzimas metabólicas de músculo liso	Trastornos metabólicos de los músculos (por ejemplo, enfermedad de Pompe)

A. Encapsulación de células

- 5 El alginato puede reticularse iónicamente con cationes divalentes, en agua, a temperatura ambiente, para formar una matriz de hidrogel. Véase, por ejemplo, la patente estadounidense n.º 4.352.883 concedida a Lim. En el procedimiento de Lim, una disolución acuosa que contiene los materiales biológicos que van a encapsularse se suspende en una disolución de un polímero soluble en agua, con la suspensión se forman gotitas que están configuradas en cápsulas discretas mediante el contacto con cationes multivalentes, luego la superficie de las microcápsulas se reticula con poliaminoácidos para formar una membrana semipermeable alrededor de los
- 10 materiales encapsulados.
- 15 El polímero soluble en agua con grupos laterales cargados se reticula haciendo reaccionar el polímero con una disolución acuosa que contiene iones multivalentes de la carga opuesta, ya sean cationes multivalentes si el polímero tiene grupos laterales ácidos o aniones multivalentes si el polímero tiene grupos laterales básicos. Los cationes preferidos para la reticulación de los polímeros con grupos laterales ácidos para formar un hidrogel son cationes divalentes y trivalentes tales como cobre, calcio, aluminio, magnesio, estroncio, bario y estaño, aunque también pueden usarse cationes orgánicos difuncionales, trifuncionales o tetrafuncionales tales como sales de alquilamonio, por ejemplo, $R_3N^+-VVV^--NR_3$. Las disoluciones acuosas de las sales de estos cationes se añaden a los polímeros para formar hidrogeles y membranas blandos altamente hinchados. Cuanto mayor es la concentración de catión o mayor es la valencia, mayor es el grado de reticulación del polímero. Se ha demostrado que
- 20 concentraciones tan bajas como de 0,005 M reticulan el polímero. Mayores concentraciones están limitadas por la solubilidad de la sal.
- 25 Los aniones preferidos para la reticulación de polímeros que contienen cadenas laterales básicas para formar un hidrogel son aniones divalentes y trivalentes tales como ácidos dicarboxílicos de bajo peso molecular, por ejemplo, ácido tereftálico, iones sulfato e iones carbonato. Las disoluciones acuosas de las sales de estos aniones se añaden a los polímeros para formar hidrogeles y membranas blandos altamente hinchados, tal como se describe con respecto a los cationes.
- 30 Pueden usarse una variedad de policationes para complejar y estabilizar de ese modo el hidrogel polimérico en una membrana de superficie semipermeable. Los ejemplos de materiales que pueden usarse incluyen polímeros que tienen grupos reactivos básicos tales como grupos amina o imina, que tienen un peso molecular preferido de entre 3.000 y 100.000, tales como polietilenimina y polilisina. Éstos están disponibles comercialmente. Un policación es

poli(L-lisina); ejemplos de poliaminas sintéticas son: polietilenimina, poli(vinilamina) y poli(alilamina). También hay policaciones naturales tales como el polisacárido quitosano.

5 Los polianiones que pueden usarse para formar una membrana semipermeable mediante reacción con grupos superficiales básicos en el hidrogel polimérico incluyen polímeros y copolímeros de ácido acrílico, ácido metacrílico y otros derivados del ácido acrílico, polímeros con grupos SO_3H colgantes tales como poliestireno sulfonado, y poliestireno con grupos ácido carboxílico.

10 En un método preferido, las células se encapsulan en un polímero de alginato modificado. En una realización preferida, las cápsulas de alginato modificado se fabrican a partir de una disolución de alginato modificado que contiene células suspendidas usando el dispositivo de encapsulación (tal como un dispositivo de encapsulación Inotech). En algunas realizaciones, los alginatos modificados se reticulan iónicamente con un catión polivalente tal como Ca^{2+} , Ba^{2+} o Sr^{2+} . En realizaciones particularmente preferidas, el alginato modificado se reticula usando BaCl_2 .
15 En algunas realizaciones, las cápsulas se purifican adicionalmente después de la formación. En realizaciones preferidas, las cápsulas se lavan con, por ejemplo, disolución de HEPES, disolución de Krebs y/o medio RPMI-1640.

20 Las células pueden obtenerse directamente a partir de un donante, a partir de un cultivo celular de células de un donante o a partir de líneas de cultivo celular establecidas. En las realizaciones preferidas, las células se obtienen directamente a partir de un donante, se lavan y se implantan directamente en combinación con el material polimérico. Las células se cultivan usando técnicas conocidas por los expertos en la técnica de histocultivo. En la realización preferida, las células son autólogas, es decir, derivan del individuo al que van a trasplantarse las células, pero pueden ser alogénicas o heterólogas.

25 La unión y la viabilidad celular pueden evaluarse usando microscopía electrónica de barrido, histología y evaluación cuantitativa con radioisótopos. La función de las células implantadas puede determinarse usando una combinación de las técnicas anteriores y ensayos funcionales. Pueden realizarse estudios que usan glucosa marcada así como estudios que usan ensayos de proteínas para cuantificar la masa celular en los armazones poliméricos. Luego, estos estudios de la masa celular pueden correlacionarse con estudios funcionales celulares para determinar cuál es la masa celular apropiada. En el caso de condrocitos, la función se define como proporcionar un soporte estructural
30 apropiado para los tejidos unidos circundantes.

Esta técnica puede usarse para proporcionar múltiples tipos de células, incluyendo células genéticamente alteradas, dentro de un armazón tridimensional para la transferencia eficiente de un gran número de células y el fomento del injerto de trasplante con el propósito de crear un nuevo tejido o equivalente de tejido. También puede usarse para la
35 inmunoprotección de trasplantes de células mientras está creciendo un nuevo tejido o equivalente de tejido excluyendo el sistema inmunitario del huésped.

40 Determinados ejemplos de células que pueden implantarse incluyen condrocitos y otras células que forman cartílago, osteoblastos y otras células que forman hueso, células musculares, fibroblastos y células orgánicas. Tal como se usa en el presente documento, "células orgánicas" incluye hepatocitos, células de los islotes, células de origen intestinal, células derivadas del riñón y otras células que actúan principalmente para sintetizar y secretar o para metabolizar materiales.

45 La matriz polimérica puede combinarse con factores humorales para fomentar el trasplante y el injerto de células. Por ejemplo, la matriz polimérica puede combinarse con factores angiogénicos, antibióticos, antiinflamatorios, factores de crecimiento, compuestos que inducen la diferenciación y otros factores que son conocidos por los expertos en la técnica de cultivo celular.

50 Por ejemplo, pueden mezclarse factores humorales en una forma de liberación lenta con la suspensión de células-alginato antes de la formación del implante para el trasplante. Alternativamente, puede modificarse el hidrogel para unir factores humorales o secuencias de reconocimiento de señales antes de la combinación con la suspensión de células aisladas.

55 Las técnicas descritas en el presente documento pueden usarse para la administración de muchos tipos de células diferentes para lograr diferentes estructuras de tejidos. En la realización preferida, las células se mezclan con la disolución de hidrogel y se inyectan directamente en un sitio donde se desea implantar las células, antes del endurecimiento del hidrogel. Sin embargo, la matriz también puede moldearse e implantarse en una o más zonas diferentes del cuerpo para adaptarse a una aplicación particular. Esta aplicación es particularmente relevante cuando se desea un diseño estructural específico o cuando la zona en la que deben implantarse las células carece
60 de estructura o soporte específico para facilitar el crecimiento y la proliferación de las células.

El sitio, o los sitios, donde deben implantarse las células se determina basándose en la necesidad individual, al igual que el número requerido de células. Para las células que tienen una función orgánica, por ejemplo, hepatocitos o células de los islotes, la mezcla puede inyectarse en el mesenterio, el tejido subcutáneo, el retroperitoneo, el espacio
65 properitoneal y el espacio intramuscular. Para la formación de cartílago, las células se inyectan en el sitio donde se desea la formación de cartílago. También podría aplicarse un molde externo para conformar la disolución inyectada.

Adicionalmente, controlando la tasa de polimerización, es posible moldear el implante al cual se le han inyectado células-hidrogel como si se moldeara arcilla. Alternativamente, puede inyectarse la mezcla en un molde, dejar que se endurezca el hidrogel, luego implantarse el material.

5 B. Productos y superficies de recubrimiento

Los productos médicos pueden recubrirse con los polímeros de alginato modificados divulgados usando una variedad de técnicas, cuyos ejemplos incluyen pulverización, inmersión y recubrimiento con cepillo. Los recubrimientos poliméricos se aplican normalmente a la superficie que va a recubrirse mediante disolución un polímero en un disolvente apropiado, preferiblemente orgánico, y aplicación por pulverización, cepillado, inmersión, pintado u otra técnica similar. Los recubrimientos se depositan sobre la superficie y se asocian con las superficies a través de interacciones no covalentes. Se contemplan y divulgan específicamente los productos y las superficies recubiertos resultantes.

En algunas realizaciones, la superficie puede tratarse previamente con una disolución o suspensión apropiada para modificar las propiedades de la superficie, reforzando de ese modo las interacciones no covalentes entre la superficie modificada y el recubrimiento.

La disolución polimérica se aplica a una superficie a una temperatura apropiada y durante un periodo de tiempo suficiente para formar un recubrimiento sobre la superficie, en la que el recubrimiento es eficaz para formar una superficie antifibrótica. Las temperaturas típicas incluyen temperatura ambiente, aunque pueden usarse temperaturas más altas. Los periodos de tiempo típicos incluyen 5 minutos o menos, 30 minutos o menos, 60 minutos o menos y 120 minutos o menos. En algunas realizaciones, la disolución puede aplicarse durante 120 minutos o más para formar un recubrimiento con la actividad antifibrótica deseada. Sin embargo, preferiblemente se usan periodos de tiempo más cortos. La actividad antifibrótica puede medirse de cualquiera de las maneras divulgadas en el presente documento o conocidas en la técnica. Preferiblemente, la actividad antifibrótica puede ser la respuesta a cuerpos extraños determinada tal como se describe en el presente documento.

Los polímeros de alginato modificados divulgados pueden asociarse de manera covalente o no covalente con los productos, los dispositivos y las superficies. Para aquellas realizaciones donde el polímero de alginato modificado se asocia de manera covalente con el producto, el dispositivo o la superficie, el polímero puede unirse al producto, al dispositivo o a la superficie, por ejemplo, funcionalizando el producto, el dispositivo o la superficie con un grupo funcional de reacción, tal como un grupo nucleófilo, y haciendo reaccionar el grupo nucleófilo con un grupo funcional de reacción del polímero, tal como un grupo electrófilo. Alternativamente, el polímero puede funcionalizarse con un grupo nucleófilo que se hace reaccionar con un grupo electrófilo del producto, del dispositivo o de la superficie.

En realizaciones particulares, el polímero de alginato modificado se asocia de manera no covalente con el producto, el dispositivo o la superficie. El polímero puede aplicarse al producto, al dispositivo o a la superficie pulverizando, humectando, sumiendo, sumergiendo, pintando, uniendo, adhiriendo o proporcionando de otro modo un producto, un dispositivo o una superficie con un compuesto con el polímero de alginato modificado. En una realización, el polímero se aplica mediante pulverización, pintado, sumersión o inmersión. Por ejemplo, una pintura polimérica puede prepararse disolviendo el polímero de alginato modificado en un disolvente adecuado (generalmente acuoso) y opcionalmente sometiendo a sonicación la disolución para garantizar la completa disolución del polímero. El producto, el dispositivo o la superficie que va a recubrirse puede sumergirse en la disolución polimérica durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo, 5 segundos, seguido de secado, tal como secado al aire. El procedimiento puede repetirse tantas veces como sea necesario para lograr una cobertura adecuada. El grosor del recubrimiento es generalmente de desde aproximadamente 1 nm hasta aproximadamente 1 cm, preferiblemente de desde aproximadamente 10 nm hasta 1 mm, más preferiblemente de desde aproximadamente 100 nm hasta aproximadamente 100 micrómetros.

El recubrimiento puede aplicarse en el momento de fabricación del producto, del dispositivo o de la superficie o puede aplicarse después de la fabricación del producto, del dispositivo o de la superficie. En algunas realizaciones, el recubrimiento se aplica al producto, al dispositivo o a la superficie inmediatamente antes del uso del producto, del dispositivo o de la superficie. Esto se denomina recubrimiento intraoperatorio. "Inmediatamente antes", tal como se usa en el presente documento, significa en el plazo de 1, 2, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 75, 90, 120, 150, 180 minutos o más de la implantación o del uso. En algunas realizaciones, el producto, el dispositivo o la superficie se recubre en el hospital, por ejemplo, en el quirófano, con 20, 15, 10 ó 5 minutos de implantación o uso. Recubrir inmediatamente antes del uso puede superar las limitaciones de los productos, los dispositivos y las superficies recubiertos en el momento de fabricación, tales como el daño del recubrimiento durante el almacenamiento y/o el transporte del producto, del dispositivo o de la superficie y/o la disminución de la eficacia del recubrimiento a lo largo del tiempo a medida que se expone el recubrimiento a las condiciones medioambientales, que pueden ser rigurosas (por ejemplo, altas temperaturas, humedad, exposición a luz UV, etc.).

Los productos médicos recubiertos pueden usarse para los usos y propósitos conocidos de las formas no recubiertas o recubiertas de manera diferente de los productos médicos.

1. Hidrogeles

Los productos médicos también pueden estar realizados o hacer uso de hidrogeles. Los polímeros de alginato modificados divulgados pueden formar hidrogeles para estos y otros propósitos. Los productos realizados de otros hidrogeles también pueden recubrirse con los polímeros de alginato modificados divulgados. Por tanto, los polímeros de alginato modificados divulgados pueden usarse como recubrimiento sobre un producto o una superficie o pueden usarse como el propio producto. Los hidrogeles son redes poliméricas hidrófilas y tridimensionales capaces de incorporar grandes cantidades de agua o líquidos biológicos (Peppas *et al.* Eur. J. Pharm. Biopharm. 2000, 50, 27-46). Estas redes están compuestas por homopolímeros o copolímeros y son insolubles debido a la presencia de reticulaciones químicas o reticulaciones físicas, tales como enmarañamientos o cristalitas. Los hidrogeles pueden clasificarse como neutros o iónicos, basándose en la naturaleza de los grupos laterales. Además, pueden ser amorfos, semicristalinos, estructuras con enlaces de hidrógeno, estructuras supermoleculares y agregados hidrocoloidales (Peppas, N.A. Hydrogels. En: Biomaterials science: an introduction to materials in medicine; Ratner, B.D., Hoffman, A.S., Schoen, F.J., Lemons, J.E., Eds; Academic Press, 1996, págs. 60-64; Peppas *et al.*, Eur. J. Pharm. Biopharm. 2000, 50, 27-46). Los hidrogeles pueden prepararse a partir de monómeros o polímeros sintéticos o naturales. Los hidrogeles preferidos en el presente documento son los polímeros de alginato modificados divulgados.

Los hidrogeles pueden prepararse a partir de polímeros sintéticos tales como poli(ácido acrílico) y sus derivados [por ejemplo, poli(metacrilato de hidroxietilo) (pHEMA)], poli(N-isopropilacrilamida), poli(etilenglicol) (PEG) y sus copolímeros y poli(alcohol vinílico) (PVA), entre otros (Bell y Peppas, Adv. Polym. Sci. 122:125-175 (1995); Peppas *et al.*, Eur. J. Pharm. Biopharm. 50:27-46 (2000); Lee y Mooney, Chem. Rev. 101:1869-1879 (2001)). En general, los hidrogeles preparados a partir de polímeros sintéticos no son degradables en condiciones fisiológicas. Los hidrogeles también pueden prepararse a partir de polímeros naturales incluyendo, pero sin limitarse a, polisacáridos, proteínas y péptidos. Los polímeros de alginato modificados divulgados son un ejemplo preferido. En general, estas redes se degradan en condiciones fisiológicas por medios químicos o enzimáticos.

En algunas realizaciones, el hidrogel no es degradable en condiciones *in vitro* e *in vivo* relevantes. Son necesarios recubrimientos de hidrogel estables para determinadas aplicaciones incluyendo recubrimientos de catéteres venosos centrales, válvulas cardíacas, marcapasos y recubrimientos de endoprótesis vasculares. En otros casos, la degradación del hidrogel puede ser un enfoque preferente tal como en constructos de ingeniería de tejidos.

En algunas realizaciones, el hidrogel puede estar formado por dextrano. El dextrano es un polisacárido bacteriano, que consiste esencialmente en residuos de D-glucopiranososa con uniones α -1,6 con un bajo porcentaje de cadenas laterales con uniones α -1,2, α -1,3 o α -1,4. El dextrano se usa ampliamente para aplicaciones biomédicas debido a su biocompatibilidad, baja toxicidad, coste relativamente bajo y modificación simple. Este polisacárido se ha usado clínicamente durante más de cinco décadas como expansor del volumen plasmático, promotor del flujo periférico y agente antitrombótico (Mehvar, R. J. Control. Release 2000, 69, 1-25). Además, se ha usado como portador macromolecular para la administración de fármacos y proteínas, principalmente para aumentar la longevidad de los agentes terapéuticos en la circulación. El dextrano puede modificarse con grupos vinilo usando medios químicos o enzimáticos para preparar geles (Ferreira *et al.* Biomaterials 2002, 23, 3957-3967).

Los hidrogeles a base de dextrano impiden la adhesión de células endoteliales vasculares, células de músculo liso y fibroblastos (Massia, S.P.; Stark, J. J. Biomed. Mater. Res. 2001, 56, 390-399. Ferreira *et al.* 2004, J. Biomed. Mater. Res. 68A, 584-596) y las superficies del dextrano impiden la adsorción de proteínas (Österberg *et al.* J. Biomed. Mat. Res. 1995, 29, 741-747).

Tal como se describe en el presente documento, los polímeros de alginato modificados divulgados pueden usarse para encapsular células. En algunas realizaciones, las células encapsuladas pueden fabricarse en un macrodispositivo. Por ejemplo, en algunas realizaciones, puede recubrirse una superficie, tal como una superficie plana, con las células encapsuladas en hidrogel de alginato modificado. En algunas realizaciones, las cápsulas que contienen células pueden adherirse al tejido de un sujeto usando un adhesivo biocompatible. En otras realizaciones, puede recubrirse un dispositivo médico adecuado para la implantación con las cápsulas que contienen células.

C. Tratamiento de enfermedades o trastornos

Las células encapsuladas pueden trasplantarse a un paciente que lo necesita para tratar una enfermedad o un trastorno. En algunas realizaciones, las células encapsuladas se obtienen a partir de un miembro genéticamente no idéntico de la misma especie. En realizaciones alternativas, las células encapsuladas se obtienen a partir de una especie diferente a la del paciente. En realizaciones preferidas, las células secretoras de hormonas o proteínas se encapsulan y trasplantan a un paciente para tratar una enfermedad o un trastorno.

En realizaciones preferidas, la enfermedad o el trastorno está provocado por o implica la disfunción de células secretoras de hormonas o proteínas en un paciente. En una realización preferida, la enfermedad o el trastorno es diabetes.

Los productos médicos, los dispositivos y las superficies recubiertos con un polímero de alginato modificado pueden trasplantarse a o implantarse en un paciente que lo necesita para tratar una enfermedad o un trastorno.

Las cápsulas, los productos, los dispositivos y las superficies divulgados pueden permanecer sustancialmente libres de efectos fibróticos o pueden continuar mostrando una respuesta a cuerpos extraños reducida durante 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8, meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 1 año, 2 años o más después de la administración o implantación.

Las cápsulas, los productos, los dispositivos y las superficies divulgados pueden administrarse o implantarse solos o en combinación con cualquier fármaco adecuado u otra terapia. Tales fármacos y terapias también pueden administrarse por separado (es decir, usarse en paralelo) durante el tiempo que las cápsulas, los productos, los dispositivos y las superficies están presentes en un paciente. Aunque las cápsulas, los productos, los dispositivos y las superficies divulgados reducen la fibrosis y la reacción inmunitaria a las cápsulas, los productos, los dispositivos y las superficies, no se excluye el uso de fármacos antiinflamatorios y supresores del sistema inmunitario junto con o en paralelo a las cápsulas, los productos, los dispositivos y las superficies. En realizaciones preferidas, sin embargo, las cápsulas, los productos, los dispositivos y las superficies divulgados se usan sin el uso de fármacos antiinflamatorios y supresores del sistema inmunitario. En realizaciones preferidas, la fibrosis permanece reducida después de que el uso, la concentración, el efecto o una combinación de los mismos de cualquier fármaco antiinflamatorio o supresor del sistema inmunitario que se usa se encuentre por debajo de un nivel eficaz. Por ejemplo, la fibrosis puede permanecer reducida durante 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8, meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 1 año, 2 años o más después de que el uso, la concentración, el efecto o una combinación de los mismos de cualquier fármaco antiinflamatorio o supresor del sistema inmunitario que se usa se encuentre por debajo de un nivel eficaz.

La presente invención se entenderá adicionalmente por referencia a los siguientes ejemplos no limitativos. Determinados ejemplos son bastante ilustrativos para demostrar las propiedades antifibróticas de los alginatos modificados.

Ejemplos

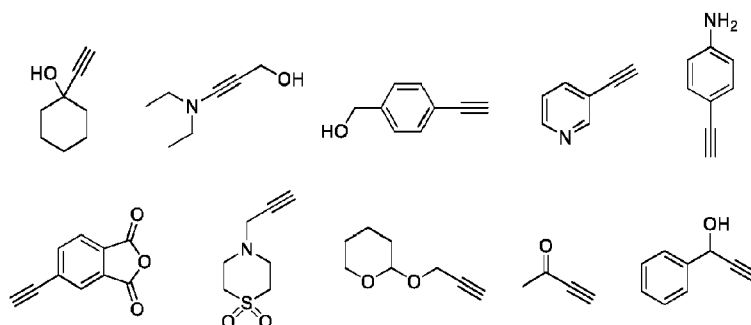
Ejemplo 1: Síntesis combinatoria de alginatos químicamente modificados

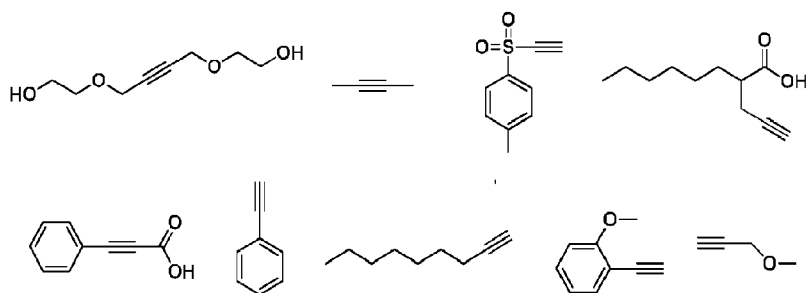
Los parámetros determinados que rigen la biocompatibilidad del material se entienden escasamente. Por consiguiente, el diseño racional y la síntesis de alginatos modificados que presentan una biocompatibilidad mejorada son un desafío. En un esfuerzo por identificar alginatos modificados con una biocompatibilidad y propiedades físicas mejoradas, se usó un enfoque combinatorio para preparar una biblioteca de alginatos modificados que presentan una gama de modificaciones covalentes.

1. Estrategia combinatoria general

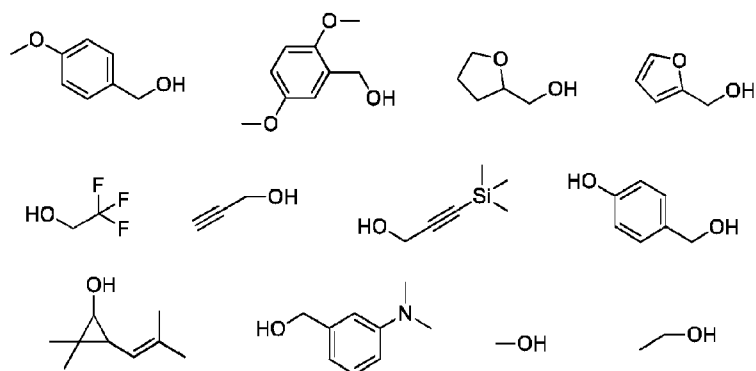
Como reactivos para la síntesis combinatoria de alginatos modificados se seleccionaron un conjunto de doce alcoholes, nueve aminas, dos aminas usadas para introducir un resto azida (una amina que contiene un resto azida y una amina que contiene un resto yoduro que va a convertirse en un resto azida después de la amidación) y diecinueve alquinos con una gama de estructuras químicas, hidrofobicidades/hidrofiliidades, potenciales de enlace de hidrógeno y estados de carga diferentes. Con el conocimiento de que se ha demostrado que las impurezas presentes en los polímeros de alginato limitan la biocompatibilidad de los alginatos implantados, se seleccionó un alginato ultrapuro de baja viscosidad (UPLVG, FMC Biopolymers) como material de partida para los experimentos de modificación.

Alquinos usados como reactivos para la cicloadición 1,3-dipolar

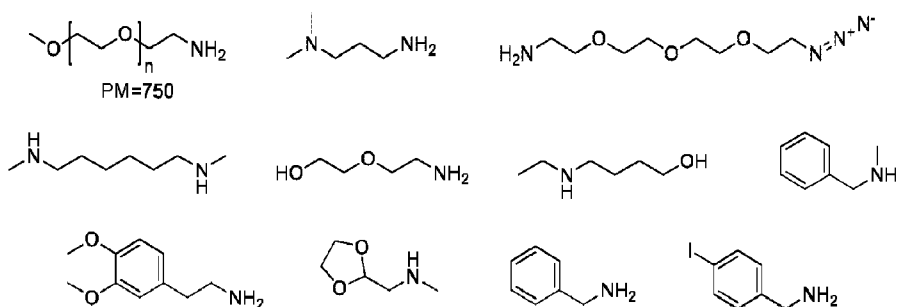




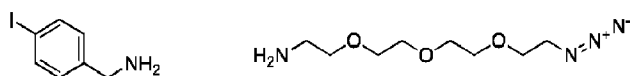
5 Alcoholes usados como reactivos para la esterificación



Aminas usadas como reactivos para la amidación



Aminas usadas como reactivos para introducir restos azida



25 El polímero de alginato no modificado se modificó covalentemente mediante reacción con uno, dos o tres los ésteres, las aminas y/o los alquinos mostrados anteriormente de manera combinatoria. La figura 1 muestra la estructura general de los alginatos modificados obtenidos usando este método.

2. Condiciones de reacción representativas

Debido a la naturaleza paralela y combinatoria del procedimiento de modificación, las reacciones de síntesis se realizaron usando un módulo central robótico. Se seleccionó el alginato UPLVG como material de partida para los experimentos de modificación. En la primera reacción combinatoria, el alginato no modificado se hizo reaccionar con uno de los alcoholes, las aminas y las aminas usadas para introducir un resto azida en presencia de 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (CDMT) y N-metil morfolina (NMM). En una segunda etapa combinatoria, cada uno de los polímeros de alginato modificados formados anteriormente se hizo reaccionar con otro de los alcoholes, las aminas o las aminas usadas para introducir un resto azida en presencia de 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (CDMT) y N-metil morfolina (NMM). En una etapa combinatoria final, todos los miembros de la biblioteca que se hicieron reaccionar con una amina usada para introducir un resto azida se funcionalizaron adicionalmente usando una reacción de cicloadición 1,3-dipolar. Esos miembros de la biblioteca que se habían hecho reaccionar con 4-yodobencilamina se hicieron reaccionar en primer lugar con azida de sodio para convertir los restos yoduro en restos azida. Posteriormente, todos los miembros de la biblioteca que se hicieron reaccionar con una amina usada

para introducir un resto azida se hicieron reaccionar con uno de los alquinos usados como reactivos para la cicloadición 1,3-dipolar en presencia de CuSO_4 /ascorbato de sodio.

Para optimizar la biocompatibilidad de los alginatos químicamente modificados, se desarrolló una metodología de purificación rigurosa para eliminar las impurezas potencialmente irritantes. Después de cada modificación covalente, los alginatos modificados se filtraron a través de columnas de sílice modificada con ciano con el objetivo de capturar las impurezas orgánicas a granel. Finalmente, después de completarse todas las etapas de modificación covalente, los alginatos modificados se sometieron a diálisis frente a una membrana con un MWCO de 10.000 para retirar cualquier impureza de bajo peso molecular o molécula pequeña restante.

La pureza de los alginatos modificados se determinó mediante análisis por ^1H -RMN. Se recogieron los espectros de ^1H -RMN de cada polímero de alginato modificado y se integraron los picos correspondientes al polímero de alginato modificado y a cualquier impureza para determinar la cantidad relativa de cada especie en la muestra.

Ejemplo 2: Cribado de alto rendimiento de alginatos modificados usando un ensayo de formación de hidrogel

La modificación covalente de los alginatos afecta a las propiedades físicas del alginato, incluyendo la capacidad del alginato de formar hidrogeles adecuados para la encapsulación de células y biomoléculas. Para eliminar los alginatos modificados que han perdido su capacidad de formar hidrogeles y centrar adicionalmente los presentes esfuerzos de cribado en los candidatos más fuertes, se usó un ensayo de reticulación basado en fluorescencia para cuantificar la capacidad de los alginatos modificados de formar hidrogeles.

El ensayo de formación de hidrogel descrito en el presente documento aprovecha la capacidad de los hidrogeles de atrapar compuestos fluorescentes y retener de manera diferente los fluoróforos tras el lavado basándose en la estabilidad del hidrogel. Se disolvió en agua cada uno de los alginatos modificados preparados usando el enfoque combinatorio descrito en el ejemplo 1. Se añadió a cada muestra un colorante de rodamina que tiene fluorescencia a 580 nm. Luego se reticuló la muestra de alginato modificado mediante la adición de una sal de bario o calcio, por ejemplo, BaCl_2 , para inducir la formación de un hidrogel. Después de la incubación durante 10 minutos, se lavó repetidamente cada muestra con agua. Se midió la intensidad de fluorescencia de cada muestra usando un fluorímetro.

Se cribó cada alginato modificado tres veces y se promediaron los resultados obtenidos en los tres ensayos. Los valores de intensidad de fluorescencia promedio para cada alginato modificado se compararon con los niveles de fluorescencia del control negativo (agua) y del alginato no modificado (UPLVG). Los alginatos modificados que produjeron valores de fluorescencia inferiores al control negativo se consideraron inutilizables para aplicaciones donde la formación de hidrogel es crítica (es decir, la encapsulación de células).

Ejemplo 3: Cribado *in vitro* de alginatos modificados para determinar la biocompatibilidad

Se evaluó la citotoxicidad de los polímeros de alginato modificados en células HeLa para analizar la biocompatibilidad *in vitro*. Se cargaron los alginatos modificados identificados en el ejemplo 2 como capaces de formar hidrogeles en los pocillos de placas de 96 pocillos que se recubrieron con poli-L-lisina. También se cargaron como controles alginato no modificado y solución salina en los pocillos de placas de 96 pocillos que se recubrieron con poli-L-lisina. Se dispuso una disolución de reticulación de BaCl_2 100 mM en todos los pocillos de la placa de 96 pocillos. Luego se aspiró el exceso de agente de reticulación. Se sembraron células HeLa en los pocillos y se incubaron durante 3 días a 37 °C en una cámara humidificada.

Se realizó un ensayo de viabilidad celular usando bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT), en el que se aspiró el medio de todos los pocillos y se añadieron 100 μl de medio DMEM sin rojo de fenol y 10 μl de MTT (5 mg/ml) a todos los pocillos de la placa de 96 pocillos. Se incubó la placa durante 4 horas a 37 °C en una cámara humidificada. Después de la incubación, se aspiraron 85 μl de disolución y se añadieron 100 μl de DMSO. Se forman cristales de formazano de color púrpura durante el ensayo en proporción al número de células HeLa viables presentes en cada pocillo. Se pipeteó el contenido de cada pocillo hacia arriba y hacia abajo para solubilizar los cristales de formazano antes de la medición. Se incubó la placa a 37 °C durante 10 minutos, tras lo cual se eliminaron las burbujas procedentes de la agitación. Se leyó la placa usando un lector de placas de UV/Vis a 540 nm con una referencia a 700 nm. La viabilidad se normalizó con respecto a las células sembradas en pocillos sin alginato.

Los resultados de la viabilidad celular se muestran en la figura 3, que representa gráficamente el efecto de alginatos modificados seleccionados sobre la viabilidad de la línea celular HeLa en comparación con el control positivo (sin alginato). El alginato (Alg) tiene una viabilidad del 53 %. El ensayo identificó polímeros de alginato modificados que mostraban una citotoxicidad disminuida con respecto al alginato no modificado. Éstos se seleccionaron para su posterior análisis.

Ejemplo 4: Cribado *in vivo* de alto rendimiento de alginatos modificados para evaluar la biocompatibilidad

Los métodos de análisis de biocompatibilidad actuales son lentos y requieren un análisis histológico. Con el fin de cribar el gran número de alginatos modificados preparados usando los métodos de síntesis combinatoria descritos en el presente documento, se usó un ensayo de biocompatibilidad *in vivo* de alto rendimiento útil para evaluar la biocompatibilidad relativa de polímeros de alginato.

1. *Protocolo de cribado in vivo de alto rendimiento*

Se obtuvieron ratones SKH1 macho de 8-12 semanas de edad de Charles River Laboratories (Wilmington, MA). Los ratones se mantuvieron en las instalaciones para animales del Instituto de Tecnología de Massachusetts, acreditado por la Asociación Americana para el Cuidado de Animales de Laboratorio, y se alojaron en condiciones convencionales con un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas. Se proporcionaron tanto agua como pienso a voluntad.

Las inyecciones se realizaron según la norma ISO 10993-6: 2001. Antes de la inyección, todos los materiales se esterilizaron a través de filtración de 0,22 μm . Los ratones se anestesiaron a través de inhalación de isoflurano a una concentración del 1-4 % de isoflurano/resto de O_2 para minimizar el movimiento. Se lavaron sus lomos con alcohol isopropílico al 70 % y se inyectaron a los animales los alginatos modificados en un formato de matriz en el lomo de los animales para el cribado de alto rendimiento. Se realizaron seis inyecciones en cada ratón, siendo una de las inyecciones un control de alginato no modificado. Los volúmenes de inyección fueron de 100 μl .

Los días 1, 3, 7, 14, 21 y 28 después de la inyección, se obtuvieron imágenes cinéticamente de la actividad de células huésped en respuesta a la implantación de alginatos modificados usando obtención de imágenes de fluorescencia del animal completo. 24 horas antes de la obtención de imágenes de fluorescencia *in vivo*, se disolvieron 2 nmol de ProSense-680 (VisEn Medical, Woburn, MA, longitud de onda de excitación: 680 ± 10 nm, emisión: 700 ± 10 nm) en 150 μl de PBS estéril y se inyectaron en la vena de la cola de cada ratón para obtener imágenes de la actividad catépsina.

Se realizó obtención de imágenes de fluorescencia *in vivo* con un sistema de medición IVIS-Spectrum (Xenogen, Hopkinton, MA). Los animales se mantuvieron bajo anestesia inhalada usando isoflurano al 1-4 % en oxígeno al 100 % a una velocidad de flujo de 2,5 l/min. Se usaron una agrupación de 8×8 y un campo de visión de 13,1 cm para la obtención de imágenes. Se optimizaron el tiempo de exposición y f/stop, que es el tamaño relativo del orificio de la abertura, para cada imagen adquirida. Se adquirieron datos y se analizaron usando el software Living Image 3.1 propiedad del fabricante. Todas las imágenes se presentan en cuanto a eficiencia de fluorescencia, que se define como la razón de la intensidad de fluorescencia recogida con respecto a un patrón interno de intensidad incidente en la configuración de obtención de imágenes seleccionada. Las regiones de interés (ROI) se designaron alrededor del sitio de cada inyección.

Se examinó la biocompatibilidad de los materiales 14 días después de la inyección. La intensidad de fluorescencia medida en el sitio de implantación de alginatos modificados se comparó con la intensidad de fluorescencia medida en el sitio de implantación de alginatos no modificados. Los alginatos modificados que muestran una intensidad de fluorescencia más pequeña en el sitio implantación que la intensidad de fluorescencia medida en el sitio de implantación de alginatos no modificados se caracterizaron como biocompatibles. Los alginatos modificados que muestran una intensidad de fluorescencia más alta en el sitio de implantación que la intensidad de fluorescencia medida en el sitio de implantación de alginatos no modificados se caracterizaron como no biocompatibles.

Se evaluó la estabilidad *in vivo* de los geles de alginato 28 días después de la inyección. Los alginatos modificados que permanecieron en el sitio de inyección después de 28 días se caracterizaron como capaces de formar hidrogeles mecánicamente estables *in vivo*. Los alginatos modificados que no estaban presentes en el sitio de inyección después de 28 días se consideraron incapaces de formar hidrogeles mecánicamente estables *in vivo* y se clasificaron como "fracasos".

Los alginatos modificados caracterizados tanto como biocompatibles como capaces de formar hidrogeles mecánicamente estables *in vivo* se identificaron como "aciertos" y se seleccionaron para su estudio posterior.

2. *Validación del protocolo de cribado in vivo de alto rendimiento*

Con el fin de validar el ensayo de cribado *in vivo* de alto rendimiento descrito anteriormente, se inyectaron por vía subcutánea los alginatos modificados a ratones en un formato de matriz y se reticularon *in situ* tal como se describió anteriormente. Se obtuvieron imágenes de los ratones los días 1, 3, 7, 14, 21 y 28 después de la inyección usando obtención de imágenes de fluorescencia del animal completo y se recogieron muestras de tejido después de la obtención de imágenes para el análisis histológico. Para obtener muestras de tejido para el análisis histológico, se sacrificaron los ratones a través de asfixia con CO_2 y se extirparon el biomaterial inyectado y el tejido circundante. Luego se fijaron los tejidos en formalina al 10 %, se incrustaron en parafina, se cortaron en cortes de 5 μm y se tiñeron usando hematoxilina y eosina (H&E) para el análisis histológico por parte de un patólogo certificado.

Se clasificó la fibrosis en una escala donde un cero no implicaba fibrosis, un uno indicaba una cobertura parcial con una o dos capas de fibrosis, un dos indicaba una capa fibrótica más gruesa que prácticamente cubría el implante y

un tres indicaba una cobertura fibrótica concéntrica del polímero. Se clasificaron tanto las células polimorfonucleares (PMN) como los macrófagos en una escala donde ninguna célula observada se indicó con un cero, células dispersas tenían una puntuación de uno, numerosas agrupaciones de células en los lados del polímero tenían una puntuación de dos y numerosas células alrededor del material dieron como resultado un tres. Se examinaron tanto la puntuación histológica como la respuesta de fluorescencia normalizada con respecto al alginato para toda la biblioteca y se consideró que los materiales que superaban al alginato no modificado eran biocompatibles. Esto corresponde a una señal de fluorescencia normalizada de <100 % y una puntuación de fibrosis de <3.

Se demostró que los datos capturados usando obtención de imágenes del animal completo mostraban tendencias temporales similares en el reclutamiento celular de fagocitos a los biomateriales en comparación con el análisis histológico. Por consiguiente, se validó el método de cribado *in vivo* de alto rendimiento descrito anteriormente.

Ejemplo 5: Cribado *in vivo* de alginatos modificados para cuantificar la biocompatibilidad

Se obtuvieron ratones SKH1 macho de 8-12 semanas de edad de Charles River Laboratories (Wilmington, MA). Los ratones se mantuvieron en las instalaciones para animales del Instituto de Tecnología de Massachusetts, acreditado por la Asociación Americana para el Cuidado de Animales de Laboratorio, y se alojaron en condiciones convencionales con un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas. Se proporcionaron tanto agua como pienso a voluntad.

Las inyecciones se realizaron según la norma ISO 10993-6: 2001. Antes de la inyección, todos los materiales se esterilizaron a través de filtración de 0,22 µm. Los ratones se anestesiaron a través de inhalación de isoflurano a una concentración del 1-4 % de isoflurano/resto de O₂ para minimizar el movimiento. Se lavaron sus lomos con alcohol isopropílico al 70 % y se inyectó a los animales un alginato modificado. El volumen de inyección fue de 100 µl.

Se midió la actividad catepsina 7 días después de la inyección usando un ensayo de fluorescencia *in vivo* para cuantificar la respuesta a cuerpos extraños con respecto al alginato modificado. 24 horas antes de la obtención de imágenes de fluorescencia *in vivo*, se disolvieron 2 nmol de ProSense-680 (VisEn Medical, Woburn, MA, longitud de onda de excitación: 680 ± 10 nm, emisión: 700 ± 10 nm) en 150 µl de PBS estéril y se inyectaron en la vena de la cola de cada ratón para obtener imágenes de la actividad catepsina.

Se realizó obtención de imágenes de fluorescencia *in vivo* con un sistema de medición IVIS-Spectrum (Xenogen, Hopkinton, MA). Los animales se mantuvieron bajo anestesia inhalada usando isoflurano al 1-4 % en oxígeno al 100 % a una velocidad de flujo de 2,5 l/min. Se usaron una agrupación de 8 × 8 y un campo de visión de 13,1 cm para la obtención de imágenes. Se optimizaron el tiempo de exposición y f/stop, que es el tamaño relativo del orificio de la abertura, para cada imagen adquirida. Se adquirieron datos y se analizaron usando el software Living Image 3.1 propiedad del fabricante. Todas las imágenes se presentan en cuanto a eficiencia de fluorescencia, que se define como la razón de la intensidad de fluorescencia recogida con respecto a un patrón interno de intensidad incidente en la configuración de obtención de imágenes seleccionada. Las regiones de interés (ROI) se designaron alrededor del sitio de cada inyección.

Se capturaron imágenes de fluorescencia 7 días después de la inyección ilustrando la actividad catepsina relativa en el punto de inyección de alginatos modificados seleccionados. Se midió la intensidad de fluorescencia y se normalizó con respecto a la respuesta de fluorescencia medida usando alginato no modificado con el fin de cuantificar la biocompatibilidad de los alginatos modificados. Los resultados obtenidos para alginatos modificados seleccionados se incluyen en la figura 4.

Ejemplo 6: Tratamiento de diabetes en ratones con diabetes inducida por STZ

El trasplante de células beta encapsuladas en alginatos biocompatibles ofrece potencial como tratamiento para la diabetes. Se encapsularon células de los islotes pancreáticos de rata usando catorce polímeros de alginato modificados biocompatibles identificados usando los ensayos detallados anteriormente (incluyendo PF_N287_B_B4, PF_N287_F2, PF_N287_G3, PF_N287_B3, PF_N287_B_B8, PF_N287_A4, PF_N287_B1, PF_N287_E3, PF_N263_C12, PF_N63_A12, PF_N287_E1, PF_N287_D3, PF_N263_A7 y PF_N263_C6). Se fabricaron cápsulas de islotes encapsulados en alginatos a partir de 750 µl de una disolución al 4 % (p/v) de cada alginato modificado en agua desionizada que contenía 1.000 islotes suspendidos usando el dispositivo de encapsulación Inotech (Inotech) ajustado a una tensión de 1,05 kV, una vibración de 1225 Hz y una velocidad de flujo de 10-25 ml/min con una boquilla de 300 µm. El alginato se reticuló en una disolución de BaCl₂ 20 mM. Después de la encapsulación, las cápsulas se lavaron dos veces con disolución de HEPES, cuatro veces con disolución de Krebs y dos veces con medio RPMI-1640.

Las células de los islotes de rata encapsuladas se trasplantaron a ratones con diabetes inducida por STZ. Antes del trasplante, los ratones se anestesiaron bajo un flujo continuo de isoflurano al 1-4 % con oxígeno a 0,5 l/min. Se usó una afeitadora con una cuchilla cortadora de tamaño #40 para retirar el pelaje para revelar una zona de aproximadamente 2 cm × 2 cm en la línea media ventral del abdomen del animal. Se preparó asépticamente toda la zona afeitada con un mínimo de 3 ciclos de lavado con Povidine, seguido de aclarado con alcohol al 70 %. También

se aplicó una pintura cutánea final con Povidine. Se cubrió el sitio quirúrgico con papel desechable estéril para impedir que el pelaje circundante tocara el sitio quirúrgico. Se usó una cuchilla quirúrgica afilada para realizar una incisión de la línea media de 0,5-0,75 cm a través de la piel y la línea alba en el abdomen. Se usó una pipeta de plástico estéril para transferir las cápsulas de alginato a la cavidad peritoneal. Se cerró el músculo abdominal mediante sutura con seda negra Ethicon 5-0 o hilo absorbible monofilamentoso 5.0-6.0 absorbible en PDS. Se cerró la capa cutánea externa usando grapas de sutura. Estas grapas de sutura se retiraron 7-10 días después de la cirugía tras confirmarse la curación completa.

Se monitorizaron diariamente los niveles de glucemia en los ratones con diabetes inducida por STZ durante entre 20 y 30 días después del trasplante usando una gota de sangre obtenida lavando la cola con alcohol isopropílico al 70 % y realizando un corte superficial en la piel de la cola para producir una gota de sangre. Los ratones se inmovilizaron durante la extracción de muestras en un inyector de cola giratorio.

Los niveles de glucemia en los ratones con diabetes inducida por STZ después del trasplante de los islotes se muestran en la figura 5. La línea negra a trazos representa la normoglucemia en ratones. Las células de los islotes pancreáticos de rata que se encapsularon en alginatos modificados fueron capaces de reducir los niveles de glucemia en todos los casos, y en algunos casos incluso pudieron inducir normoglucemia.

Ejemplo 7: Partículas preparadas a partir de una mezcla de alginato(s) modificado(s) y alginato no modificado

El creciente reconocimiento de los parámetros que impulsan la fibrosis *in vivo* se ha aplicado al análisis del rendimiento de los alginatos modificados. La implantación intraperitoneal (IP) de cápsulas de alginato modificado reveló que los alginatos modificados pueden dar como resultado cápsulas con formas anómalas cuando se reticulan usando condiciones definidas para los alginatos no modificados. Estas cápsulas con formas anómalas pueden complicar la implementación y la interpretación de las cápsulas de alginato modificado implantadas IP. En un esfuerzo por mejorar la morfología de las cápsulas, se desarrollaron métodos de formulación para su uso con micropartículas de alginato modificado donde los alginatos modificados se mezclaron con una pequeña cantidad de alginato de alto peso molecular. Las partículas preparadas a partir de esta mezcla produjeron partículas con morfología y estabilidad mejoradas.

Se combinó 1:1 en volumen una disolución al 6 % de alginato modificado (p/p) con una disolución al 1,15 % de alginato no modificado (p/p). Después del mezclado, se formaron cápsulas siguiendo esta disolución a través de un generador electrostático de gotitas, seguido de la reticulación del polímero en una disolución acuosa de cloruro de bario 20 mM.

Las partículas preparadas a partir de micropartículas de alginato modificado 263_A12 formuladas con bario y manitol se compararon con partículas preparadas a partir de 263_A12 mezclado con una pequeña cantidad de alginato SLG100 no modificado (16 % en peso). Las partículas preparadas a partir de una mezcla de alginato modificado y alginato no modificado produjeron poblaciones de micropartículas más homogéneas. Se realizó el análisis cuantitativo de fluorescencia con ProSense en varios puntos de tiempo con alginatos modificados mezclados con SLG100. Los resultados se muestran en la figura 6. Varios alginatos modificados reformulados mostraron una menor respuesta inflamatoria el día 7 en comparación con el alginato de control. Los experimentos iniciales con cápsulas grandes (1,5 mm de diámetro) muestran cápsulas comparablemente limpias después de 2 semanas en el espacio IP de ratones C57BL/6 inmunocompetentes.

Los datos recopilados hasta la fecha con estas cápsulas controladas indican que la reformulación y la morfología de las cápsulas pueden tener un efecto significativo sobre la inflamación tal como se mide mediante ProSense. Se observa una respuesta a la inflamación mejorada en algunos polímeros (figura 6), mientras que otros se ven afectados negativamente.

Ejemplo 8: Demostración de la actividad antifibrótica de alginatos modificados

En este ejemplo, se tomó un enfoque de modificación química para mitigar el reconocimiento inmunitario de las microesferas de alginato en modelos preclínicos de fibrosis, incluyendo NHP, que son relevantes para su traducción a humanos. Los materiales líderes evaden el reconocimiento inmunitario y la fibrosis en el espacio IP tanto de ratones C57BL/6 como de macacos cangrejeros. Este alginato bloquea la adhesión de macrófagos, retrasando la activación de la respuesta a cuerpos extraños y proporcionando información sobre las propiedades superficiales necesarias para superar la fibrosis de los materiales implantados.

I. Métodos

A. Modificación química de alginatos

1. Amidación de alginatos

Se disolvió alginato (Pronova UPVLVG de NovaMatrix, 1 eq., 100 mg = 0,52 mmol de COOH disponibles para la

reacción) como disolución de alginato al 2 % en una mezcla de agua:acetonitrilo 3:2 (5 ml de volumen total). Luego se añadió amina (N1 a N9, Z1, Z2) (1 eq., Sigma Aldrich o TCI America) a la mezcla junto con el agente de acoplamiento 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (CDMT, 0,5 eq., 45 mg, Sigma Aldrich) y 4-metilmorfolina (NMM, 1 eq., 56 µl, Sigma Aldrich). Se agitó la mezcla a 55 °C durante la noche y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el sólido resultante en agua y se filtró a través de gel de sílice modificada con ciano (Silicycle) para retirar el precipitado insoluble. Luego se sometió la disolución resultante a diálisis frente a una membrana de diálisis con un MWCO de 10.000 durante la noche con agua DI para purificar adicionalmente el polímero. Luego se liofilizó la disolución resultante para conseguir el compuesto purificado.

2. Esterificación de alginatos

Se disolvió alginato (Pronova UPVLVG de NovaMatrix, 1 eq., 100 mg = 0,52 mmol de COOH disponibles para la reacción) como disolución de alginato al 2 % en una mezcla de agua:alcohol 3:2 (O1 a O12) (5 ml de volumen total). Luego se añadió el agente de acoplamiento 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (CDMT, 0,5 eq., 45 mg, Sigma Aldrich) y 4-metilmorfolina (NMM, 1 eq., 56 µl, Sigma Aldrich) y se agitó la mezcla a 55 °C durante la noche. Al día siguiente, se eliminó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el sólido resultante en agua y se filtró a través de gel de sílice modificada con ciano (Silicycle) para retirar el precipitado insoluble. Luego se sometió la disolución resultante a diálisis frente a una membrana de diálisis con un MWCO de 10.000 durante la noche con agua DI para purificar adicionalmente el polímero. Luego se liofilizó la disolución resultante para conseguir el compuesto purificado.

3. Cicloadición de Huisgen ("química clic")

En una segunda etapa, se disolvieron los alginatos que reaccionaron con Z2 en una disolución de agua:metanol 1:1 (5 ml en total). Se añadieron azida de sodio (0,25 eq., 19 mg, Sigma Aldrich), L-ascorbato de sodio (0,05 eq., 19 mg, Sigma Aldrich), trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,25 eq., normalmente 20 µl, Sigma Aldrich), yoduro de cobre(I) (0,5 eq., 10 mg, Sigma Aldrich) como agentes de acoplamiento. Luego se añadieron 0,51 mmol del alquino respectivo (Y1 a Y20) y se agitó la mezcla a 55 °C durante la noche. Se eliminó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el sólido resultante en agua y se filtró a través de gel de sílice modificada con ciano para retirar el precipitado insoluble. Se liofilizó la disolución transparente, se disolvió en 5 ml de agua y se sometió a diálisis. Luego se sometió la disolución resultante a diálisis frente a una membrana de diálisis con un MWCO de 10.000 durante la noche con agua DI para purificar adicionalmente el polímero. Luego se liofilizó la disolución resultante para conseguir el compuesto purificado.

En una segunda etapa, se disolvieron los alginatos que reaccionaron con Z1 en una disolución de agua:metanol 1:1 (5 ml en total). Se añadieron tris[(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil]amina (TBTA, 0,2 eq., 50 mg, Sigma Aldrich), trietilamina (0,25 eq., normalmente 15 µl, Sigma Aldrich), yoduro de cobre(I) (0,25 eq., 5 mg, Sigma Aldrich) como agentes de acoplamiento. Luego se añadieron 0,51 mmol del alquino respectivo y se agitó la mezcla a 55 °C durante la noche. Se eliminó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el sólido resultante en agua y se filtró a través de gel de sílice modificada con ciano para retirar el precipitado insoluble. Se liofilizó la disolución transparente, se disolvió en 5 ml de agua y se sometió a diálisis. Luego se sometió la disolución resultante a diálisis frente a una membrana de diálisis con un MWCO de 10.000 durante la noche con agua DI para purificar adicionalmente el polímero. Luego se liofilizó la disolución resultante para conseguir el compuesto purificado.

4. Síntesis optimizadas para la preparación de Z2-Y12, Z1-Y15 y Z1-Y19:

Amina Z2-Y12:

Se añadieron 10 g de 2-(2-propinilo)tetrahidropirano (1 eq., 71,36 mmol) a una disolución de 5,1 g de azida de sodio (1,1 eq., 78,5 mmol), 1,41 g de ascorbato de sodio (0,1 eq., 7,14 mmol), 2,29 ml de trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,25 eq., 17,83 mmol), 3,4 g de yoduro de cobre(I) (0,025 eq., 17,83 mmol) en 75 ml de metanol. A esta mezcla se le añadieron 19,97 g de HCl de 4-yodobencilamida. Se agitó la reacción durante la noche a 55 °C. Se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó la reacción en bruto mediante cromatografía de líquidos con mezcla de diclorometano:ultra (MeOH al 22 % en DCM con NH₄OH al 3 %) 0 % → 40 % sobre gel de sílice. Luego se hizo reaccionar el producto con alginato tal como se describe a continuación.

Amina Z1-Y15:

Se añadieron 3,5 g de 1,1-dióxido de 4-propagiltiomorfolina (1 eq., 20 mmol) a una disolución de 2,5 g de TBTA (0,2 eq., 4 mmol), 750 µl de trietilamina (0,5 eq., 10 mmol), 250 mg de yoduro de cobre(I) (0,06 eq., 1,3 mmol) en 50 ml de metanol. Se enfrió la mezcla hasta 0 °C y se añadieron 5,25 ml de 11-azido-3,6,9-trioxaundecano-1-amina (1 eq., 20 mmol). Se agitó la reacción durante la noche a 55 °C. Se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó la reacción en bruto mediante cromatografía de líquidos con mezcla de diclorometano:ultra (MeOH al 22 % en DCM con NH₄OH al 3 %) 0 % → 100 % en una columna C18. Luego se hizo reaccionar el producto con alginato tal como se describe a continuación.

Amina Z1-Y19:

Se añadieron 3 g de 4-etinilanilina (1 eq., 20,2 mmol) a una disolución de 2,5 g de TBTA (0,2 eq., 4 mmol), 750 µl de trietilamina (0,5 eq., 10,1 mmol), 250 mg de yoduro de cobre(I) (0,06 eq., 1,31 mmol) en 50 ml de metanol. Se enfrió la mezcla hasta 0 °C y se añadieron 5,25 ml de 11-azido-3,6,9-trioxaundecan-1-amina (1 eq., 20 mmol). Se agitó la reacción durante la noche a 55 °C. Se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó la reacción en bruto mediante cromatografía de líquidos con mezcla de diclorometano:ultra (MeOH al 22 % en DCM con NH₄OH al 3 %) 0 % → 30 % en una columna de sílice funcionalizada con ciano. Luego se hizo reaccionar el producto con alginato tal como se describe a continuación.

Reacción de alginato:

Se disolvieron 1,5 g de UPVLVG (1 eq.) en 45 ml de agua y se añadieron 675 mg de 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (CDMT, 0,5 eq.) y 840 µl de N-metilmorfolina (NMM, 1 eq.). Luego se disolvieron 7,65 mmol de la amina Z2-Y12, Z1-Y15 o Z1-Y19 en 22,5 ml de acetonitrilo y se añadieron a la mezcla. Se agitó la reacción durante la noche a 55 °C. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se disolvió el sólido en agua. Se filtró la disolución a través de un lecho de sílice funcionalizada con ciano y se eliminó el agua a presión reducida para concentrar la disolución. Luego se sometió a diálisis frente a una membrana con un MWCO de 10.000 en agua DI durante la noche. Se eliminó el agua a presión reducida para dar el alginato funcionalizado.

B. Formación de cápsulas

Se configuró un generador electrostático de gotitas de la siguiente manera: se conecta un generador de potencia de alta tensión 0-100 kV, 20 Watt de la serie ES (serie Gamma ES, Gamma High Voltage Research, FL, EE. UU.) a la parte superior y a la parte inferior de una aguja de punta roma (SAI Infusion Technologies, IL, EE. UU.). Se une esta aguja a una jeringa Luer-Lock de 5 ml (BD, NJ, EE. UU.) que se sujeta con pinzas a una bomba de jeringa (bomba 11 PicoPlus, Harvard Apparatus, MA, EE. UU.) que está orientada verticalmente. La bomba de jeringa bombea el alginato hacia una placa de vidrio que contiene una disolución en manitol al 5 % de bario 20 mM (Sigma Aldrich, MO, EE. UU.). Los ajustes de la bomba de jeringa PicoPlus son un diámetro de 12,06 mm y una velocidad de flujo de 0,2 ml/min. Después de formarse las cápsulas, se recogen y luego se lavan con tampón HEPES (15,428 g de NaCl, 0,70 g de KCl, 0,488 g de MgCl₂*6H₂O, 50 ml de disolución tampón HEPES (1 M) (Gibco, Life Technologies, California, EE. UU.) en 2 l de DiH₂O) 4 veces. Se dejan las cápsulas de alginato durante la noche a 4 °C. Luego se lavan las cápsulas 2 veces en solución salina al 0,8 % y se mantienen a 4 °C hasta su uso.

Solubilización de alginatos: se disolvió SLG20 (NovaMatrix, Sandvika, Noruega) al 1,4 % en peso con respecto a volumen en solución salina al 0,8 %. Se disolvió SLG100 (NovaMatrix, Sandvika, Noruega) al 1,2 % en peso con respecto a volumen en solución salina al 0,8 %. Se disolvió UPVLVG (NovaMatrix, Sandvika, Noruega) al 5 % en peso con respecto a volumen en solución salina al 0,8 %. Todos los alginatos modificados se disolvieron inicialmente al 5 % en peso con respecto a volumen en solución salina al 0,8 %. Luego se mezclaron los alginatos modificados con SLG100 al 3 % en peso con respecto a volumen, disueltos en solución salina al 0,8 % (véase la tabla 3 para las razones).

Formación de cápsulas de diferentes tamaños: para las cápsulas de 300 µm de diámetro, se usa una aguja de punta roma de calibre 30 (SAI Infusion Technologies) con una tensión de 7-8 kV. Para las cápsulas de 500 µm de diámetro, se usa una aguja de punta roma de calibre 25 (SAI Infusion Technologies) con una tensión de 5-7 kV. Para las cápsulas de 1,5 mm, se usa una aguja de punta roma de calibre 18 (SAI Infusion Technologies) con una tensión de 5-7 kV.

Tabla 3. Razones en volumen de mezclado de alginato modificado con respecto a SLG100

Alginato modificado	% en volumen de disolución modificada	% en volumen de SLG100
361_E9	70	30
411_RN8	80	20
411_OH6	60	40
411_OH9	60	40
411_OH11	50	50
411_OH3	80	20
411_RZA15	80	20
411_RZA2	50	50
411_RZA19	70	30

411_RN7	80	20
VLVG/SLG100*	80	20

Leyenda de la tabla 3: se mezclan los alginatos modificados con SLG100 para preparar cápsulas. Se extraen el alginato modificado y SLG100 en una jeringa de 5 ml y se agitan con vórtice exhaustivamente antes de la encapsulación. Los diferentes alginatos modificados requieren un porcentaje en volumen diferente de SLG100 añadido para preparar cápsulas esféricas. *VLVG/SLG100 es una mezcla de control. Se mezcla el VLVG no modificado con SLG100.

C. Trasplante de las cápsulas de hidrogel y otras esferas de material

Todos los protocolos con animales fueron aprobados por el Comité para el Cuidado de Animales del MIT y todos los procedimientos quirúrgicos y cuidados posoperatorios fueron supervisados por el personal veterinario de la División de Medicina Comparativa del MIT. Los ratones C57BL/6 macho inmunocompetentes (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME) se anestesiaron con isoflurano al 3 % en oxígeno y se afeitaron sus abdómenes y se esterilizaron usando Betadine e isopropanol. Se realizó una incisión de 0,5 mm a lo largo de la línea media del abdomen y se expuso la mucosa peritoneal usando disección roma. Luego se sujetó la pared peritoneal con fórceps y se realizó una incisión de 0,5-1 mm a lo largo de la línea alba. Luego se cargó un volumen deseado de cápsulas en una pipeta estéril y se trasplantó a la cavidad peritoneal a través de la incisión. Luego se cerró la incisión usando suturas absorbibles de polidioxanona con punta cónica 5-0 (PDS II). Luego se cerró la piel a lo largo de la incisión usando grapas de sutura y adhesivo tisular. Antes de la operación, todos los ratones también recibieron una dosis de 0,05 mg/kg de buprenorfina por vía subcutánea como analgésico prequirúrgico, junto con 0,3 ml de solución salina al 0,9 % por vía subcutánea para evitar la deshidratación.

D. Recuperación de células, tejidos y materiales

En puntos de tiempo deseados después del trasplante, tal como se especifica en las figuras y los resultados, los ratones se sacrificaron mediante la administración de CO₂, seguido de luxación cervical. En determinados casos, en primer lugar se inyectaron 5 ml de PBS helada con el fin de realizar un lavado intraperitoneal para aclarar y recoger las células inmunitarias intraperitoneales de flotación libre. Luego se realizó una incisión usando fórceps y tejeras a lo largo de la piel abdominal y la pared peritoneal y se pipetearon volúmenes de lavado intraperitoneal en tubos Falcon de 15 ml nuevos (cada uno preparado con 5 ml de medio de cultivo celular RPMI). A continuación, se insertó una punta de botella de lavado en la cavidad abdominal. Luego se usó tampón de Krebs para arrastrar por lavado la totalidad de las cápsulas de material desde el abdomen hacia placas de Petri para su recogida. Después de garantizar que la totalidad de las cápsulas fueron arrastradas por lavado o recuperadas manualmente, si experimentaron fibrosis directamente en los tejidos intraperitoneales, se transfirieron a tubos cónicos de 50 ml para el procesamiento y la obtención de imágenes posteriores. Después del lavado intraperitoneal y la recuperación de cápsulas, también se extirparon los tejidos intraperitoneales con fibrosis restantes para los análisis de expresión y por FACS posteriores.

E. Obtención de imágenes de las cápsulas de material recuperadas

Para la obtención de imágenes de contraste de fases, los materiales recuperados se lavaron cuidadosamente usando tampón de Krebs y se transfirieron a placas de Petri de 35 mm para la microscopía de contraste de fases usando un microscopio Evos XI (Advanced Microscopy Group).

F. Ensayo de ProSense

Se utilizaron ratones SKH1 hembra (6 semanas de edad) para este ensayo. Se resuspendieron 100 ul de cápsulas en 200 ul de solución salina y se inyectaron por vía subcutánea en el ratón en el lado izquierdo del lomo superior. Los ratones se alimentaron con dieta de roedor purificada AIN-93G (TD 94045, Harlan) para minimizar el fondo fluorescente después de la inyección. Seis días después, se inyectaron por vía intravenosa 100 ul (4 nmol) de ProSense 750 FAST (NEV11171, PerkinElmer Inc.) por ratón a través de la vena de la cola. El día 7 (es decir, 24 horas después de la administración intravenosa de ProSense 750 FAST), los ratones se examinaron mediante el sistema IVIS Spectrum (Xenogen, Caliper LifeScience). Los ratones se anestesiaron usando al isoflurano 3 % en oxígeno y se mantuvieron a la misma tasa durante todo el procedimiento, y los ajustes del sistema IVIS Spectrum fueron exposición=7,50, agrupación=media, FStop=2, excitación=605 y emisión=660. Las imágenes se analizaron con el software LivingImage, y se usó el lado derecho del lomo superior del mismo ratón como control durante la cuantificación de señales.

G. Tinción celular e inmunofluorescencia confocal

Las muestras recuperadas se almacenaron en paraformaldehído al 4 % durante la noche (diluidas en PBS 1x). Luego se lavaron las muestras en tampón de Krebs (7,889 g de NaCl, 0,35 g de KCl, 5,958 g de HEPES (Sigma-Aldrich, Montana, EE. UU.), 0,163 g de KH₂PO₄, 0,144 g de MgSO₄*7H₂O en 1000 ml de DiH₂O). Las muestras se

lavarón con 10 ml de PBS. Se aspiró la PBS y se usaron 20 ml de disolución de Triton X-100 al 1 % (Sigma-Aldrich, Montana, EE. UU.) para permeabilizar las células. Se incubaron las muestras durante 10 minutos a temperatura ambiente. Luego se incubaron las muestras en 15 ml de disolución de albúmina al 1 % (Sigma-Aldrich, Montana, EE. UU.), diluidas en PBS 1x durante 30 minutos a temperatura ambiente. A cada muestra se le añadieron 3 ml de disolución de anticuerpo (anticuerpo de ratón anti-CD68 488 1:200 (BioLegend California, EE. UU.), anticuerpo de ratón anti- α -actina de músculo liso-Cy3 1:200 (Sigma-Aldrich, Montana, EE. UU.), anticuerpo de ratón anti-faloidina 647 1:30 (Life Technologies, California, EE. UU.), DAPI (NucBlue Live Cell Stain ReadyProbes, Life Technologies, California, EE. UU.) 2 gotas por ml), todo ello diluido en disolución de albúmina al 1 %. Se incubaron las muestras en disolución de tinción durante 45 minutos a temperatura ambiente. Luego se aspiró la disolución de tinción. Luego se lavaron las muestras dos veces con 20 ml de disolución de Tween-20 al 0,1 % (Sigma-Aldrich, Montana, EE. UU.), diluida en PBS 1x. Luego se lavaron las muestras dos veces con 20 ml de PBS 1x. Luego se transfirieron las muestras a una placa con fondo de vidrio de 24 pocillos. Se aspiró el exceso de PBS y se añadió 1 ml de disolución de glicerol al 50 % (Sigma-Aldrich, Montana, EE. UU.). Se usó un sistema Zeiss LSM 700 con el software para microscopio ZEN para la obtención de imágenes y el análisis de las muestras teñidas. Las imágenes obtenidas se ajustaron linealmente para su presentación usando Photoshop (Adobe Inc., Seattle, WA).

H. Extracción de proteínas

Las células en cápsulas recuperadas se sometieron a lisis mediante sonicación durante 30 segundos en un ciclo de 30 segundos de descanso tres veces a una amplitud del 70 % (dispositivo de sonicación QSonica, modelo n.º Q125, QSonica LLC) en hielo en tampón de lisis celular NP40 (n.º de cat. FNN0021, Invitrogen) a la razón de 100 ul de cápsulas con respecto a 200 ul de tampón de lisis, con PMSF 100 mM e inhibidores de proteasas 1x (cóctel de solo uso de inhibidores de proteasas Halt, n.º de cat. 78430, Thermo Scientific). Se centrifugaron los lisados durante 20 min a 12000 rpm a 4 °C; se aspiró el sobrenadante que contiene proteínas en un tubo nuevo mantenido en hielo. Se lavaron los sedimentos con el mismo volumen de tampón de lisis (es decir, los sedimentos de 100 ul de cápsulas se lavaron con 200 ul de tampón de lisis) y luego se centrifugaron durante 20 min a 12000 rpm a 4 °C, combinando el sobrenadante con el anterior. Las proteínas se almacenaron a -80 °C para su uso futuro.

I. Elispot (matriz de citocinas de ratón)

Este ensayo se logró con el kit de panel A de matriz de citocinas de ratón Proteome Profiler (n.º de cat. ARY006, R&D Systems). Para cada membrana, se mezclaron 200 ul de disolución de proteína con 100 ul de tampón de muestra (tampón de matriz 4) y 1,2 ml de tampón de bloqueo (tampón de matriz 6), luego se añadieron 15 ul de cóctel de anticuerpos de detección de panel A de matriz de citocinas de ratón reconstituido y se incubaron a temperatura ambiente durante 1 hora. Mientras tanto, se incubó la membrana de matriz con tampón de bloqueo (tampón de matriz 6) durante 2 horas en un agitador de plataforma oscilante, y luego se aspiró el tampón de bloqueo, se añadió la mezcla de muestra/anticuerpo preparada sobre la membrana y se incubó durante la noche a 4 °C en un agitador de plataforma oscilante. Se lavó tres veces la membrana con 20 ml de tampón de lavado 1x durante 10 minutos en un agitador de plataforma oscilante y se aclaró con agua desionizada una vez, luego se sondeó con estreptavidina conjugada con fluoróforo (dilución 1:5.000, n.º de cat. 926-32230, Li-Cor) a temperatura ambiente durante 30 minutos en un agitador de plataforma oscilante, se lavó tres veces con tampón de lavado y se aclaró con agua desionizada una vez más como en las etapas anteriores. Los complejos de anticuerpo-antígeno se visualizaron usando detección con Odyssey (Li-Cor, n.º de serie ODY-2329) a la longitud de onda de 800 nm. Las densidades de los puntos se analizaron mediante el software Image J.

J. Inmunotransferencia de tipo Western

Se sometieron a ebullición 12 ul de disolución de proteína mezclada con tampón de carga 1x (tampón de muestra SDS, n.º de cat. BP-111R, Boston BioProducts) para cada carril a 95 °C durante 20 min y se sometieron a electroforesis en geles de SDS-poliacrilamida (minigel Any Kd 15-well comb, Biorad, n.º de cat. 456-9036), y se usaron 3 ul de Precision Plus Protein Dual Xtra Stands (n.º de cat. 161-0377, Bio-rad) como marcador de peso molecular para indicar la posición de las bandas, y luego se sometieron a inmunotransferencia sobre membranas de nitrocelulosa (Biorad, n.º de cat. 162-0213). Las inmunotransferencias se sondearon con anticuerpo anti- α -actina de músculo liso (dilución 1:400, anticuerpo policlonal de conejo contra alfa-actina de músculo liso; n.º de cat. ab5694, AbCam) y anticuerpo anti- β -actina (dilución 1:4000, anticuerpo monoclonal anti- β -actina producido en ratón; n.º de cat. A1978, Sigma Aldrich) como control de carga seguido de anticuerpos secundarios conjugados con fluoróforo de burro anti-IgG de conejo (dilución de 1 a 15.000, n.º de cat. 926-32213, Li-Cor) y de cabra anti-IgG de ratón (dilución de 1 a 15.000, n.º de cat. 926-68070, Li-Cor). Los complejos de anticuerpo-antígeno se visualizaron usando detección con Odyssey (Li-Cor, n.º de serie ODY-2329) a las longitudes de onda de 700 y 800 nm. Las densidades de las bandas se analizaron mediante el software Image J.

K. Análisis de NanoString

Los ARN para controles con trasplante simulado (MT) o para ratones que portan cápsulas de alginato de 500 ó 1.500 μ m (n = 5/grupo) se aislaron a partir de muestras de tejido tomadas en diversos puntos de tiempo después del

trasplante. Se cuantificaron los ARN respectivos, se diluyeron hasta la concentración apropiada (100 ng/ μ l) y luego se procesaron 500 ng de cada muestra según los protocolos del fabricante de NanoString para el análisis de la expresión a través del panel de subtipado de macrófagos de ratón de 53 genes multiplexado personalizado de los presentes inventores. Se obtuvieron los niveles de ARN (números de copias absolutos) después de la cuantificación con nCounter (NanoString Technologies Inc., Seattle, WA), y se analizaron muestras de grupo usando el software de análisis nSolver (NanoString Technologies Inc., Seattle, WA).

L. Análisis por FACS

Se prepararon suspensiones de célula individual de tejidos recién extirpados usando un dispositivo de disociación gentleMACS (Miltenyi Biotec, Auburn, CA) según el protocolo del fabricante. Se prepararon suspensiones de célula individual en tampón de disociación PEB (PBS 1X, pH 7,2, BSA al 0,5 % y EDTA 2 mM) y se hicieron pasar las suspensiones a través de filtros de 70 μ m (n.º de cat. 22363548, Fisher Scientific, Pittsburgh, PA). Luego se sometieron todas las poblaciones de célula individual derivadas de muestras de tejido y material a lisis de glóbulos rojos con 5 ml de tampón de lisis de RBC 1X (n.º de cat. 00-4333, eBioscience, San Diego, CA, EE. UU.) durante 5 min a 4 °C. Se terminó la reacción mediante la adición de 20 ml de PBS estéril 1X. Se centrifugaron las células restantes a 300-400 g a 4 °C y se resuspendieron en un volumen mínimo (~50 μ l) de tampón de tinción eBioscience (n.º de cat. 00-4222) para la incubación de anticuerpos. Luego se tiñeron conjuntamente todas las muestras en la oscuridad durante 25 min a 4 °C con dos de los anticuerpos monoclonales etiquetados de manera fluorescente específicos para los marcadores celulares CD68 (1 μ l (0,5 μ g) por muestra; CD68-Alexa-647, clon FA-11, n.º de cat. 11-5931, BioLegend), Ly-6G (Gr-1) (1 μ l (0,5 μ g) por muestra; Ly-6G-Alexa-647, clon RB6-8C5, n.º de cat. 108418, BioLegend), CD11b (1 μ l (0,2 μ g) por muestra; o CD11b-Alexa-488, clon M1/70, n.º de cat. 101217, BioLegend). Luego se añadieron 2 ml de tampón de tinción de citometría de flujo eBioscience (n.º de cat. 00-4222, eBioscience) y se centrifugaron las muestras a 400-500 g durante 5 min a 4 °C. Se retiraron los sobrenadantes mediante aspiración y se repitió esta etapa de lavado dos veces más con tampón de tinción. Después del tercer lavado, se resuspendió cada muestra en 500 μ l de tampón de tinción de citometría de flujo y se hizo pasar a través de un filtro de 40 μ m (n.º de cat. 22363547, Fisher Scientific) para el eventual análisis por FACS usando un dispositivo BD FACSCalibur (n.º de cat. 342975), BD Biosciences, San José, CA, EE. UU.). Para unos ajustes apropiados del fondo y la intensidad del láser, también se hicieron pasar controles de anticuerpo individual no teñido e IgG (marcada con Alexa-488 o Alexa-647, BioLegend).

M. Obtención de imágenes intravital

Para la obtención de imágenes intravital, se cargaron hidrogeles de SLG20 con tamaños de 500 μ m y 1500 μ m con Qdot 605 (Life Technologies, Grand Island, NY) y se implantaron quirúrgicamente en ratones C57BL/6-Tg(Csflr-EGFP-NGFR/FKBP1A/TNFRSF6)2Bck/J tal como se describió anteriormente. 7 días después del trasplante, los ratones se colocaron bajo anestesia con isoflurano y se realizó una pequeña incisión en el sitio de la cirugía original para exponer las perlas. Se colocaron los ratones en un microscopio invertido y se obtuvieron imágenes usando un objetivo 25x, N.A. 1,05 en un microscopio multifotónico Olympus FVB-1000 MP a una longitud de onda de excitación de 860 nm. Se adquirieron apilamientos Z de 200 μ m (pasos de 10 μ m) a intervalos de 2 minutos para la serie temporal de 20-45 minutos dependiendo de la imagen. Los ratones se mantuvieron bajo anestesia con isoflurano constante y se monitorizaron durante toda la sesión de obtención de imágenes. Las imágenes obtenidas se analizaron usando el software de análisis de imágenes Velocity 3D (Perkin Elmer, Waltham, MA).

N. Espectroscopía Raman confocal

Preparación de muestras: se dejó caer una gota de cápsulas de hidrogel con disolución de tampón sobre el cubreobjetos de cuarzo (043210-KJ, Alfa Aesar). Con el fin de retirar la sal a partir de la disolución tampón seca, se aplicó cuidadosamente una gota de agua destilada sobre la parte superior de la muestra seca y se absorbió inmediatamente por un tejido. Al hacer esto, se preparan cápsulas de hidrogel secas para el mapeo de Raman.

Instrumentación: se notificó previamente un sistema de microscopía Raman confocal NIR personalizado (Kang *et al.*, Combined confocal Raman and quantitative phase microscopy system for biomedical diagnosis. Biomed. Opt. Exp. 2(9):2484-2492 (2011); Kang *et al.*, Measuring uptake dynamics of multiple identifiable carbon nanotube species via high-speed confocal Raman imaging of live cells. Nano Letters 12(12):6170-6174 (2012)). Brevemente, se usó un láser Ti:Sapphire con una longitud de onda de 785 nm (3900S, Spectra-Physics) para la excitación de la muestra. Se filtró el haz colimado por un filtro de paso de banda (BPF, LL01-785-12,5, Semrock) y se redirigió a los espejos del galvanómetro de doble eje. Se realizó barrido XY de alta velocidad mediante los espejos del galvanómetro (CT-6210, Cambridge Technology). Se usó una lente de objetivo de inmersión en agua de 1,2 NA (Olympus UPLSAPO60XWIR 60X/1.20) tanto para enfocar la luz láser sobre la muestra como para recoger la luz retrodispersada. Se usó un accionador piezoeléctrico combinado con un micrómetro diferencial (DRV517, Thorlabs) para realizar los ajustes gruesos y finos, respectivamente, del foco de la muestra. Se colocó un espejo plegable después de la lente del tubo de modo que el plano focal de la muestra desde la fuente de transmisión incoherente pueda observarse usando una videocámara con un aumento de 75X. La luz Raman retrodispersada desde la muestra pasa a través de dos espejos dicróicos (DM1: Semrock LPD01-785RU-25, DM2: Semrock LPD01-785RU-

25×36×1,1) y se recogió mediante una fibra multimodal (Thorlabs M14L01). La señal recogida se envió al espectrógrafo (Holospec f/1,8i, Kaiser Optical Systems) y se detectó mediante un CCD termoelectricamente refrigerado, retroiluminado y profundamente empobrecido (PIXIS: 100BR_eXcelon, Princeton Instruments). Se usaron el software LabView 8.6 (National Instruments), la tarjeta de adquisición de datos (PCI-6251, National Instruments) y el software MATLAB 2013 (Mathworks) para controlar el sistema, adquirir los datos y analizar los datos.

Medición por espectroscopía Raman: se enfocaron 60 mW de potencia láser de 785 nm a un tamaño de punto micrométrico y se usaron para examinar en tramas las muestras de hidrogel. Se adquirieron espectros de 30×30 a partir de un área de 45 μm×45 μm con un tiempo de integración de 1,0 s/píxel. El tiempo total de medición fue de aproximadamente 15 minutos.

Procesamiento de datos: se generan dos imágenes Raman basándose en las intensidades de dos bandas Raman. Estas imágenes Raman se redimensionan y superponen como colores rojo y verde en la parte superior de una imagen de cambio brillante correspondiente a partir de la misma área.

II. Caracterización de polímeros y compuestos

N7: ¹H (400 MHz; D₂O): 3,10-4,10 (m, protones de alginato), 4,20 (2H, s, H₂N-CH₂-Ph), 4,40-5,20 (m, protones de alginato), 7,41 (2H, m, fenilo), 7,49 (3H, m, fenilo).

IR (ATR): 3234, 1579, 1465, 1407, 1368, 1078, 810, 692, 517.

N8: ¹H (400 MHz; D₂O): 3,00-3,20 (m, protones de alginato), 3,60 (8H, m, etoxilo), 3,60-5,10 (m, protones de alginato).

IR (ATR): 3233, 2927, 2358, 1591, 1405, 1318, 1022, 945, 810.

O3: ¹H (400 MHz; D₂O): 1,90-2,10 (m, 4H, furfurilo), 3,23 (m, 2H, furfurilo) 3,26-4,00 (m, protones de alginato), 4,03 (3H, m, O-CH₂-C[furfurilo]), 4,10-5,20 (m, protones de alginato).

IR (ATR): 3202, 3070, 2344, 1711, 1594, 1398, 1021, 715, 549

O6: ¹H (400 MHz; D₂O): 3,60-4,52 (m, protones de alginato), 4,59 (2H, m, O-CH₂-C[furfurilo]), 4,6-5,2 (m, protones de alginato), 6,45 (2H, m, CH-CH=CH-O furfurilo), 7,53 (1H, m, CH-CH=CH-O furfurilo).

IR (ATR): 3232, 2360, 1614, 1410, 1028, 538.

O9: ¹H (400 MHz; D₂O): 0,20 (s, 9H, furfurilo) 3,10-5,20 (m, protones de alginato).

IR (ATR): 3310, 2939, 2360, 1592, 1406, 1316, 1081, 1020, 902, 770.

O11: ¹H (400 MHz; D₂O): 3,05-4,50 (m, protones de alginato), 4,52 (2H, s, O-CH₂-Ph), 4,52-5,2 (m, protones de alginato), 6,88 (2H, m, fenilo), 7,26 (2H, m, fenilo).

IR (ATR): 3370, 3089, 1597, 1517, 1454, 1235, 1207, 989, 835, 801, 561.

Z1-Y2: ¹H (400 MHz; D₂O): 3,05-3,40 (m, protones de alginato), 3,40-3,66 (16H, m, etoxilo), 3,75 (3H, s, metoxilo), 3,8-5,1 (m, protones de alginato), 7,19 (1H, m, fenilo), 7,50 (1H, m, fenilo), 7,94 (1H, m, fenilo), 8,00 (1H, m, fenilo), 8,49 (1H, s, triazol).

IR (ATR): 3144, 2922, 1592, 1400, 1329 1019, 943.

Z1-Y15: ¹H (400 MHz; D₂O): 3,07 (4H, s, N-CH₂-CH₂-S), 3,17-3,40 (m, protones de alginato), 3,46 (4H, s, N-CH₂-CH₂-S), 3,50-3,70 (16H, m, etoxilo), 3,7-5,2 (m, protones de alginato), 8,08 (1H, s, triazol).

IR (ATR): 3268, 2933, 2250, 1602, 1409, 1292, 1119, 1023, 946.

Z1-Y19: ¹H (400 MHz; D₂O): 3,05-3,40 (m, protones de alginato), 3,40-3,66 (16H, m, etoxilo), 4,4-5,1 (m, protones de alginato), 6,96 (2H, m, fenilo), 7,63 (3H, m, fenilo), 8,23 (1H, s, triazol).

IR (ATR): 3234, 2929, 2361, 1593, 1406, 1317 1024, 947, 810.

Z2-Y12: ¹H (400 MHz; D₂O): 1,57-1,78 (m, 6H, pirano), 3,10-4,40 (m, protones de alginato), 4,48 (4H, m, pirano), 4,50-5,10 (m, protones de alginato), 7,56 (2H, m, fenilo), 7,76 (3H, m, fenilo), 8,51 (1H, s, triazol).

IR (ATR): 3235, 2933, 2111, 1592, 1405, 1290, 1023, 946.

N4-N2: ^1H (400 MHz; D_2O): 2,72 (s, 3H, N-CH₃ dioxolano) 2,77 (s, 3H, N-CH₃ bencilo), 3,36 (2H, d, N-CH₂-dioxolano), 3,55-4,20 (m, protones de alginato), 4,22 (2H, m, N-CH₂-Ph), 4,50-5,10 (m, protones de alginato), 5,19 (1H, m, CH₂-CH-O dioxolano), 7,51 (5H, m, fenilo).

IR (ATR): 3250, 2894, 1601, 1409, 1127, 1088, 1029, 946.

O3-O10: ^1H (400 MHz; D_2O): 1,60-2,20 (m, 4H, tetrahidrofurfurilo), 3,55-5,10 (m, protones de alginato), 3,78 (2H, m, CH₂-CH₂-O tetrahidrofurfurilo), 3,85 (3H, s, COO-CH₃), 4,13 -4,30 (3H, m, N-CH₂-tetrahidrofurfurilo).

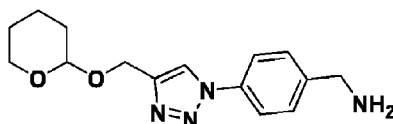
IR (ATR): 3448, 2926, 2111, 1618, 1420, 1290, 1096, 948, 904.

N9-O8: ^1H (400 MHz; D_2O): 1,28 (m, 3H, N-CH₂-CH₃), 1,32 (m, 3H, O-CH₂-CH₃), 1,63 (m, 3H, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-OH), 1,74 (m, 3H, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-OH), 3,09-3,40 (m, 6H, CH₃-CH₂- N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-OH), 3,55-5,10 (m, protones de alginato), 4,06 (m, 3H, O-CH₂-CH₃).

IR (ATR): 3422, 1709, 1655, 1611, 1474, 1395, 1042, 798.

Preparaciones de moléculas pequeñas:

Amina Z2-Y12:

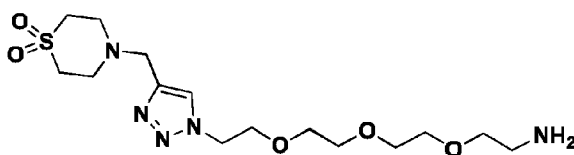


^1H (400 MHz; MeOD): 1,57 (m, 4H, pirano), 1,72 (m, 1H, pirano), 1,82 (m, 1H, pirano) 3,58 (m, 1H, pirano), 3,87 (s, 1H, NH₂-CH₂-Ph), 3,92 (m, 1H, pirano), 4,68 (d, 1H, J = 12 Hz, O-CH₂-triazol), 4,79 (m, 1H, O-CH-O pirano), 4,97 (d, 1H, J = 12 Hz, O-CH₂-triazol), 7,54 (m, 2H, aromático), 7,80 (m, 2H, aromático), 8,49 (s, 1H, triazol).

^{13}C (400 MHz; MeOD): 20,3 (CH₂ pirano), 26,5 (CH₂ pirano), 31,5 (CH₂ pirano), 46,1 (NH₂CH₂), 61,0 (O-CH₂-C), 63,3 (CH₂-O pirano), 99,5 (O-CH-O pirano), 121,6 (CH aromático), 123,17 (CH triazol), 129,9 (CH aromático), 137,1 (Cq-N aromático), 144,9 (Cq-C aromático), 146,9 (C triazol).

EM de alta resolución: $M+1 = 289,1665 + 3,1$ ppm.

Amina Z1-Y15:

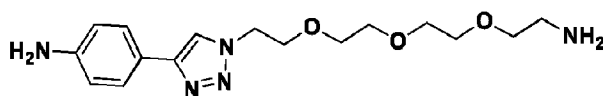


^1H (400 MHz; D_2O): 2,86 (2H, s, NH₂), 3,01 (4H, m, N-CH₂-CH₂-S), 3,10 (4H, m, N-CH₂-CH₂-S), 3,55 (2H, t, J = 5,2 Hz, NH₂-CH₂), 3,61 (8H, m, PEG) 3,85 (2H, s, tiomorfolina-CH₂-triazol), 3,90 (2H, t, J = 5,2 Hz, N-CH₂-CH₂-O), 4,59 (t, 2H, J = 5,2 Hz, N-CH₂-CH₂-O), 7,99 (1H, s, triazol).

^{13}C (400 MHz; MeOH): 41,7 (NH₂-CH₂), 51,42 (N-CH₂), 51,48 (N-CH₂ tiomorfolina) 52,1 (S-CH₂ tiomorfolina) 52,4 (tiomorfolina-CH₂-triazol), 70,4-72,1 (m, PEG), 126,0 (CH triazol), 144,5 (C triazol).

EM de alta resolución: $M+1 = 392,1968 - 6,1$ ppm.

Amina Z1-Y19:



^1H (400 MHz; MeOD): 2,79 (t, 2H, J = 5,2 Hz, NH₂-CH₂), 3,46 (t, 2H, J = 5,2 Hz, NH₂-CH₂-CH₂), 3,53 (m, 4H, PEG), 3,61 (m, 4H, PEG), 3,91 (t, 2H, J = 5,2 Hz, N-CH₂-CH₂-O), 4,58 (t, 2H, J = 5,2 Hz, N-CH₂-CH₂-O) 6,76 (m, 2H, aromático), 7,54 (m, 2H, aromático), 8,14 (s, 1H, triazol).

^{13}C (400 MHz; MeOD): 41,6 ($\text{NH}_2\text{-CH}_2$), 51,4 (N-CH_2), 70,3-71,9 (m, PEG), 116,4 (CH aromático), 121,1 (Cq-C), 121,5 (CH triazol), 127,7 (CH aromático), 149,4 (C- NH_2 aromático), 149,5 (C triazol).

EM de alta resolución: $M+1 = 336,2036 - 8,3$ ppm.

III. Resultados

Se usaron las aminas y los alcoholes enumerados en la tabla 4 para preparar los alginatos modificados. En la primera reacción combinatoria, se hizo reaccionar alginato UPLVG con uno de los compuestos en la tabla 4 en presencia de 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (CDMT) y N-metilmorfolina (NMM). Con el fin de preparar alginatos modificados de manera múltiple, se repitió la primera etapa usando un alcohol o una amina diferente de la tabla 4. Luego se hicieron reaccionar los alginatos modificados con amina Z2 con azida de sodio para preparar el alginato modificado con azida correspondiente. Luego se hicieron reaccionar estos alginatos, junto con alginatos modificados con amina Z1, con uno de los alquinos enumerados en la tabla 4 en presencia de CuSO_4 y ascorbato de sodio con el fin de preparar alginatos modificados con tetrazol.

Después de cada modificación covalente, los alginatos modificados se filtraron a través de una columna de sílice modificada con ciano para capturar las impurezas orgánicas a granel. Finalmente, después de completarse todas las etapas de modificación covalente, los alginatos modificados se sometieron a diálisis frente a una membrana con un MWCO de 10.000 para retirar cualquier impureza de bajo peso molecular o molécula pequeña restante.

La pureza de los alginatos modificados se determinó mediante análisis por $^1\text{H-RMN}$. Se recogieron los espectros de $^1\text{H-RMN}$ de cada polímero de alginato modificado y se integraron los picos correspondientes al polímero de alginato modificado y a cualquier impureza para determinar la cantidad relativa de cada especie en la muestra.

Tabla 4. Modificaciones químicas de las 73 formulaciones de cápsulas

N.º de alginato	Modificaciones	N.º de alginato	Modificaciones
1	O1-O7	38	N2-Z2-Y6
2	O3-O10	as	N2
3	O1-O11	40	O5-O9
4	O9-O12	41	Z2-Y15
5	O3-O7	42	Z1-Y18
6	Z2-Y8	43	O7
7	Z1-Y20	44	Z1-Y12
8	SLG100	45	N9-Z1-Y18
9	Z2-Y16	46	O10
10	Z2-Y13	47	Z2-Y7
11	Z2-Y17	48	Z1-Y10
12	O5	49	N6
13	O7-O9	50	Z2-Y13
14	Z2-Y15	51	O12
15	O8	52	N3
16	O4-O1	53	O4
17	Z2-Y4	54	Z1-Y11
18	N9-Z1-Y16	55	Z1-Y17
19	Z1-Y4	56	Z1-Y1
20	VLVG	57	Z1-Y9
21	Z1-Y6	58	Z2-Y6
22	Z2-Y11	59	SLG20
23	N1	60	N5
24	N9	61	Z1-Y3
25	Z2-Y3	62	Z2-Y5
26	N6-Z1-Y18	63	Z1
27	O9-O2	64	O6
28	Z2-Y2	65	Z1-Y15

29	Z1-Y7	66	Z1-Y2
30	O4-O7	67	N8
31	N4-N2	68	Z1-Y19
32	Z1-Y8	69	O3
33	Z2-Y16	70	Z2-Y12
34	V/S	71	N7
35	Z2	72	O9
36	Z1-Y14	73	O11
37	O9-O3		

A. La modificación química del alginato restringe la respuesta a cuerpos extraños en ratones C57BL/6

- Los parámetros fisicoquímicos que rigen las propiedades antifibróticas se entienden escasamente en la actualidad, haciendo que los enfoques racionalmente diseñados sean un desafío (Williams, Biomaterials 29:2941-2953 (2008)). Para entender mejor qué características estructurales son relevantes para las propiedades antifibróticas, se seleccionó un conjunto de diversos compuestos químicos que pueden modificar las funcionalidades y propiedades latentes en la estructura principal polimérica de alginato (figura 7). Se construyó una biblioteca de análogo de alginato de 774 miembros con una variedad de aminas, alcoholes, azidas y alquinos (figura 9). De los 774 análogos de alginato, 35 análogos dieron como resultado rendimientos inaceptablemente bajos y se determinó que 634 alginatos eran capaces de gelificarse después de la modificación. Luego se evaluaron estos alginatos como hidrogeles a granel en un ratón de alto rendimiento subcutáneo para medir los niveles de inflamación aguda (tablas 5-9). 200 análogos de alginato mostraron niveles de actividad catepsina inferiores al alginato de control UPVLVG, el alginato usado como material de partida para la síntesis de la biblioteca. Las designaciones de componentes se refieren a los componentes de la tabla 4 y la figura 7. Este ensayo monitoriza la activación de neutrófilos por vía subcutánea con un agente de obtención de imágenes que produce una mayor fluorescencia en respuesta a una mayor actividad catepsina mediada por neutrófilos. Doscientos análogos mostraron niveles de fluorescencia que eran inferiores al alginato VLVG ultrapuro no modificado base (figura 11).
- Dado que las microcápsulas han sido la geometría de alginato preferida tanto en aplicaciones de administración de fármacos como de encapsulación de células, se fabricaron 70 de los 200 polímeros con mejores rendimientos (tabla 4) del cribado inicial en cápsulas de 300 μm y volvieron a evaluarse en el ensayo de inflamación subcutánea (figura 12). Usar alginato químicamente modificado demostró ser problemático para construir microesferas, y se restableció una buena morfología de cápsula mezclando una pequeña cantidad de alginato SLG100 ultrapuro con la disolución de análogo de alginato.

Tabla 5. Actividad catepsina de polímeros de alginato modificados de manera individual

Resto	Actividad catepsina	Resto	Actividad catepsina	Resto	Actividad catepsina
N8	3,69	Z2-Y16	1,37	Z1-Y4	0,48
N9	0,76	Z2-Y10	1,37	Z1-Y6	0,50
N3	1,14	Z2-Y14	1,00	Z1-Y17	0,58
N6	1,37	Z2-Y5	1,14	Z1-Y1	0,82
N4	1,37	Z2-Y12	0,84	Z1-Y2	0,48
N5	2040	Z2-Y7	1,37	Z1-Y11	0,64
N2	0,96	Z2-Y6	0,71	Z1-Y10	0,54
N1	1,57	Z2-Y8	0,97	Z1-Y12	0,84
N7	0,39	Z2-Y20	1,57	Z1-Y13	0,76
O6	-	Z2-Y3	1,37	Z1-Y16	0,92
O12	0,81	Z2-Y18	1,37	Z1-Y9	0,60
O11	-	Z2-Y2	2,17	Z1-Y14	0,79
O5	1,17	Z2-Y4	1,60	Z1-Y15	0,82
O3	1,17	Z2-Y17	1,60	Z1-Y7	0,66
O4	0,96	Z2-Y1	1,77	Z1-Y5	0,42
O9	0,82	Z2-Y11	1,60	Z1-Y20	0,50

ES 2 978 718 T3

O7	0,72	Z2-Y9	0,8	Z1-Y3	0,42
O8	0,96	Z2-Y13	1,57	Z1-Y18	0,56
O2	0,97	Z2-Y15	0,91	Z1-Y19	0,54
O1	1,17	Z2-Y19	-	Z1-Y8	0,58
O10	0,69				

Tabla 6. Actividad catepsina de polímeros de alginato modificados de manera múltiple

	N8	N9	N3	N6	N4	N5	N2	N1	N7
N7	-	-	0,20	-	-	-	-	-	-
N9	0,51	-	-	-	0,42	0,54	0,92	-	1,37
N4	1,37	0,48	2,40	-	-1,14	-	2,17	0,76	1,17
N2	-	0,81	-	-	0,86	0,80	-2,40	-	-
N6	-	0,60	-	--	-	-	-	0,91	1,37
N8	0,87	0,97	-	-	-	1,17	0,86	-	0,97
O3	0,71	0,88	0,60	0,72	0,6	0,58	0,58	0,64	0,76
O2	0,63	0,99	0,78	0,69	0,91	0,64	0,75	0,72	1,17
O10	1,17	0,72	0,95	0,78	0,92	0,88	0,82	0,88	0,69
O1	0,97	0,91	0,80	0,76	0,92	0,89	0,88	0,88	0,75
O8	0,87	0,92	0,81	0,93	0,78	0,80	0,84	0,81	0,89
O12	0,76	0,88	0,79	0,87	0,81	0,75	0,82	0,75	0,76
O9	0,88	0,92	1,17	0,85	0,84	0,78	1,17	1,17	0,89
O7	1,17	0,97	0,99	0,96	1,17	1,17	1,17	0,84	1,37
O4	0,89	0,71	1,17	0,78	1,37	1,14	0,76	0,91	1,60
O5	-	0,88	0,54	0,96	0,96	1,37	0,60	0,69	1,17
O11	1,00	1,37	-	1,17	1,17	-	0,75	0,69	1,17
N1	2,57	1,77	-	1,17	-	0,56	-	-0,50	1,17
N3	1,37	1,17	-0,82	0,75	-	-	1,57	-	-
N5	0,75	1,60	0,69	1,60	-	--	0,63	-	0,24
O6	0,75	-	0,63	-	0,69	0,89	0,82	0,81	-

5 Tabla 7. Actividad catepsina de polímeros de alginato modificados de manera múltiple

	N2	N1	N3	N4	N5	N7	N9	N8	N6
Z2-Y16	1,14	-	1,17	0,60	0,75	1,17	1,37	1,57	0,93
Z2-Y10	-	-	1,37	1,37	-	1,17	1,37	1,14	1,37
Z2-Y14	-	-	-	-	1,60	1,97	1,77	1,77	1,77
Z2-Y5	1,37	1,17	0,96	1,37	0,87	0,93	0,86	0,66	0,66
Z2-Y12	1,37	1,77	1,37	1,37	1,97	1,17	1,14	0,96	0,88
Z2-Y7	0,75	0,66	0,99	0,76	0,81	-	0,96	0,79	0,96
Z2-Y6	0,78	1,37	0,97	0,84	0,92	-	0,82	0,54	0,97
Z2-Y8	-	1,17	-	-	1,37	1,14	1,37	1,37	1,37
Z2-Y20	0,51	1,37	0,56	0,44	0,58	1,37	1,60	0,46	1,37
Z2-Y3	0,79	1,17	0,69	0,94	0,92	1,57	1,37	1,37	2,00
Z2-Y18	1,37	0,93	1,37	1,14	1,37	0,82	1,57	1,57	1,37
Z2-Y2	1,37	0,86	0,82	1,17	1,57	1,37	1,37	1,57	1,60
Z2-Y4	1,14	1,37	1,37	-	1,37	1,17	1,60	1,60	1,97

Z2-Y17	1,37	-	1,37	1,17	0,94	1,37	1,00	1,17	1,37
Z2-Y1	1,17	-	1,37	0,92	-	0,93	0,80	1,37	1,37
Z2-Y11	0,95	1,37	1,37	-	-	1,37	-	-	-
Z2-Y9	0,72	0,84	0,92	0,69	-	0,75	1,77	1,37	1,37
Z2-Y13	1,37	1,37	1,60	0,75	1,37	1,37	-	1,57	1,77
Z2-Y15	1,57	1,17	1,00	-	-	1,57	-	-	-
Z2-Y19	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabla 8. Actividad catepsina de polímeros de alginato modificados de manera múltiple

	N1	N4	N7	N3	N2	N8	N5	N9	N6
Z1-Y4	0,63	0,51	1,17	0,51	0,60	1,37	1,37	1,37	1,17
Z1-Y6	1,17	0,88	1,17	0,84	0,75	0,87	0,75	1,57	0,99
Z1-Y17	0,72	0,78	0,91	0,58	0,79	0,56	0,76	0,81	0,69
Z1-Y1	0,63	0,58	1,17	0,50	0,54	0,50	0,50	1,17	1,17
Z1-Y2	1,00	1,37	1,17	1,37	1,37	1,37	1,37	1,37	1,37
Z1-Y11	1,00	1,37	1,37	1,37	1,37	1,00	1,17	1,34	1,37
Z1-Y10	1,14	1,00	1,37	1,37	1,14	1,37	1,37	0,97	1,37
Z1-Y12	1,37	1,17	1,37	1,37	1,37	1,17	1,37	1,17	1,17
Z1-Y13	1,14	0,99	1,14	1,37	1,17	1,17	1,17	1,17	1,17
Z1-Y16	1,37	1,14	1,17	1,37	1,17	1,00	1,17	0,97	0,96
Z1-Y9	0,97	0,94	0,94	0,97	0,93	0,84	0,96	0,87	0,84
Z1-Y14	0,89	0,99	0,85	0,88	1,17	0,76	0,78	0,85	0,86
Z1-Y15	0,94	0,92	0,99	0,89	1,17	1,17	1,37	0,89	1,37
Z1-Y7	1,37	0,77	1,00	0,76	1,37	0,76	0,75	1,14	1,17
Z1-Y5	1,14	0,99	1,17	0,96	1,00	1,37	1,57	1,17	1,17
Z1-Y20	0,75	0,84	1,14	0,97	1,14	1,37	1,17	0,81	0,79
Z1-Y3	1,37	1,17	0,86	1,17	1,37	1,37	0,94	0,58	0,96
Z1-Y18	0,75	0,82	-	0,77	-	-	-	0,63	0,63
Z1-Y19	1,17	-	0,99	-	-	-	-	-	1,17
Z1-Y8	-	1,17	1,00	0,94	0,92	0,94	1,14	1,37	0,97

5 Tabla 9. Actividad catepsina de polímeros de alginato modificados de manera múltiple

	O6	O12	O11	O5	O3	O4	O9	O7	O8	O2	O1	O10
O7	1,37	1,17	-	1,37	1,17	0,99	1,37	1,37	1,17	1,37	1,37	1,14
O9	1,14	1,37	-	1,37	1,37	1,37	1,17	1,17	1,37	1,14	1,77	1,14
O1	0,86	0,82	1,37	1,17	1,37	0,92	0,97	0,97	1,37	0,97	1,17	1,17
O2	1,14	0,97	1,17	1,00	0,95	-	0,89	0,76	0,91	0,76	0,92	0,72
O6	1,37	-	-	0,90	-	0,99	1,37	1,17	0,85	0,79	0,78	1,37
O12	0,99	1,77	0,89	1,37	1,37	1,17	0,75	0,96	-	-	-	1,37
O3	0,95	1,60	1,37	-	-	1,17	0,87	0,80	1,14	-	0,93	0,97
O5	-	1,97	-	-	-	1,00	-	-	1,17	-	0,79	0,94
O11	-	1,17	0,95	-	-	-	-	-	-	1,17	1,37	1,14
O4	-	1,37	-	-	-	-	-	-	0,94	0,92	0,97	1,14
O10	-	1,57	0,88	0,99	0,96	1,17	-	1,17	-	0,80	1,17	1,37
O8	-	1,57	-	0,71	0,72	0,85	0,80	0,92	1,37	0,69	1,37	1,14

Todas las formulaciones de microcápsulas modificadas requirieron esta mezcla, las cápsulas preparadas a partir de una disolución mixta de alginatos no modificados VLVG y SLG100 (V/S) y la formulación de cápsulas de SLG20 convencional sirvieron como controles. De las 70 microcápsulas de alginato formuladas, se observó una respuesta a la inflamación mejorada con varios polímeros (figura 12). Las 10 mejores microcápsulas modificadas mostraron niveles de inflamación un 10-40 % menores que los alginatos de control. Para ver si estos menores niveles de inflamación aguda se traducían en menores niveles de fibrosis, se tomaron muestras de los sitios de implante de estos 10 mejores alginatos, se realizaron cortes y se procesaron histológicamente después de 28 días. Tres alginatos modificados, Z2-Y12, Z1-Y15 y Z1-Y19, mostraron un sobrecrecimiento fibrótico mínimo con cápsulas capaces de desprenderse totalmente del tejido circundante.

Para someter a prueba si los resultados subcutáneos se traducen en otros sitios de implantación, se implantaron cápsulas de 300 μ m de los 10 alginatos modificados mejores principales en el espacio intraperitoneal (IP) de ratones C57BL/6. Las cápsulas se recuperaron después de 14 días y se evaluaron para determinar la acumulación de tejido celular y fibrótico. La obtención de imágenes de contraste de fases de las cápsulas de control recuperadas muestra una respuesta fibrótica robusta, con una deposición colagenosa fibrosa de color blanco observada en las cápsulas con aglomeraciones de cápsulas de color marrón. A modo de comparación, los diez alginatos modificados mejores principales muestran grados variables de fibrosis, mostrando los alginatos modificados Z2-Y12, Z1-Y15 y Z1-Y19 casi ninguna deposición fibrosa y resultando ser materiales con propiedades antifibróticas.

La tinción celular y la microscopía confocal de las cápsulas Z2-Y12, Z1-Y15 y Z1-Y19 mostraron poca o ninguna presencia de macrófagos (CD68), miofibroblastos (SMA) o deposición celular general (DAPI). Sin embargo, el alginato en microcápsulas convencional mostró cantidades significativas de estas poblaciones de células en las cápsulas recuperadas. La deposición celular es un componente mecanístico clave del reconocimiento de materiales y un iniciador de la deposición colagenosa, y la ausencia de células en la superficie de la cápsula es una ilustración adicional de las propiedades antifibróticas de estos alginatos modificados. Para confirmar estos resultados, se cuantificaron los niveles de SMA de las cápsulas Z2-Y12, Z1-Y15, Z1-Y19 y de control mediante inmunotransferencia de tipo Western. También se obtuvieron perfiles de 40 citocinas diferentes de las muestras de proteínas extraídas de las microcápsulas recuperadas. El perfil de citocinas de microcápsulas Z2-Y12 muestra los niveles más bajos de citocinas de todas las muestras sometidas a prueba, indicativo de una menor respuesta inflamatoria global. Y lo que es más importante, las cápsulas Z2-Y12 recuperadas tenían bajos niveles de proteína de TNF- α , IL-13, IL-6, G-CSF, GM-CSF, IL-4, CCL2 y CCL4 que son mediadores conocidos de la respuesta a cuerpos extraños y la fibrosis (Rodríguez *et al.*, J. Biomed. Mater. Res. A 89:152-159 (2009)). La cuantificación de setenta y nueve secuencias de ARN de factores de inflamación y marcadores de células inmunitarias conocidos aislados a partir de cápsulas recuperadas también respaldan los menores niveles de inflamación para implantes Z2-Y12. El perfil de ARN en el líquido IP circundante y el tejido adiposo de ratones a lo cuales se les implantó Z2-Y12 también se asemeja más estrechamente al tratamiento con simulación que los ratones a lo cuales se les implantaron cápsulas de control, lo que demuestra adicionalmente el menor potencial inflamatorio de este material.

B. Los alginatos antifibróticos muestran una menor adhesión de macrófagos

Se realizó análisis por FACS en las cápsulas recuperadas después de 14 días IP para caracterizar las diferentes poblaciones inmunitarias que se reclutan a cápsulas Z2-Y12 en comparación con cápsulas de control (figura 8). Las cápsulas Z2-Y12 mostraron porcentajes significativamente más bajos de poblaciones de macrófagos y neutrófilos, lo que sugiere que las cápsulas Z2-Y12 pueden estar interfiriendo o bien en el reclutamiento de poblaciones de células inmunitarias o bien en la amplificación de una respuesta inflamatoria. Para ver si un menor reclutamiento de macrófagos era evidente *in vivo*, se realizó obtención de imágenes intravital IP 7 días después de la implantación de cápsulas Z2-Y12 fluorescentes en ratones MAFIA (donde los macrófagos expresan GFP) y se compararon con las cápsulas SLG20 fluorescentes. Las cápsulas SLG20 muestran una gran población de macrófagos que se agregan activamente en la superficie de estas cápsulas, una indicación de la formación de células gigantes de cuerpos extraños y un claro paso hacia la fibrosis. En comparación, las cápsulas Z2-Y12 mostraron niveles de macrófagos mucho menores cerca de las cápsulas y no hubo ninguna agregación visible de macrófagos.

La falta de reclutamiento/activación de células inmunitaria en la superficie de cápsulas Z2-Y12 es consistente con la modificación química de las cadenas poliméricas que crean superficies diferenciales. Se realizó mapeo por espectroscopía Raman confocal para determinar la distribución de la modificación química Z2-Y12 en la microcápsula. Sorprendentemente, la firma Raman de diagnóstico para la modificación de tetrahidropirranilo tenía una mayor intensidad en la superficie de la microcápsula que en el núcleo. Luego se realizó SEM criogénica de fractura por congelación en las microcápsulas Z2-Y12 para examinar tanto la topografía de superficie como la del núcleo de las microesferas de análogos de alginato y compararlas con las formulaciones de cápsulas de control. Las cápsulas Z2-Y12 muestran una porosidad más variable a lo largo de todo el núcleo de la cápsula en comparación con las cápsulas SLG20 convencional o de control mixtas, con poros que oscilan desde 1 μ m hasta 10 μ m en cuanto a tamaño. Las características superficiales entre las diferentes formulaciones de cápsulas son bastante distintas; la superficie de las cápsulas Z2-Y12 muestra menos características de cráteres. Estas diferencias superficiales probablemente se crean por interacciones en la capa límite entre las cadenas poliméricas modificadas y la disolución acuosa circundante.

C. Z2-Y12, Z1-Y15 y Z1-Y19 resisten la fibrosis en primates no humanos

Los materiales principales, Z2-Y12, Z1-Y15 y Z1-Y19, avanzaron a estudios en primates para someter a prueba sus propiedades antifibróticas en un modelo de NHP. Informes previos del laboratorio de los presentes inventores han establecido que el tamaño de esferoide también es un parámetro clave para mitigar la fibrosis, mostrando las esferas más grandes (>1 mm) propiedades antifibróticas. Las cápsulas de 1,5 mm de las cápsulas SLG20 convencionales y las nuevas cápsulas formuladas Z2-Y12, Z1-Y15 y Z1-Y19 se trasplantaron por separado a primates no humanos (n=3 cada una) usando un procedimiento laparoscópico mínimamente invasivo. Las cápsulas se recuperaron mediante lavado IP a las 2 y 4 semanas, permitiendo que un primate de cada cohorte continuara durante 6 meses. 14 días después del trasplante, las cápsulas SLG20 de 1,5 mm también estaban en gran medida libres y tampoco estaban incorporadas en tejido a las 2 semanas. Sin embargo, numerosas cápsulas experimentaron fibrosis y se aglomeraron juntas. Z2-Y12, Z1-Y15 y Z1-Y19 de 1,5 mm conservaron una alta tasa de recuperación y una incorporación mínima en el tejido circundante. Tanto a las 2 como a las 4 semanas, las cápsulas Z2-Y12, Z1-Y15 y Z1-Y19 mostraron respuestas fibróticas significativamente reducidas en la obtención de imágenes de contraste de fases en comparación con las cápsulas SLG20 de 1,5 mm. La obtención de imágenes confocal y el análisis por FACS de cápsulas recuperadas mostraron que las grandes cápsulas SLG20 de 1,5 mm tenían una cobertura más extensa de miofibroblastos activados asociados a la fibrosis y de macrófagos inmunitarios, consistente con el sobrecrecimiento fibrótico visible observado en la obtención de imágenes de contraste de fases.

Para investigar si el creciente tamaño de las cápsulas y/o las químicas modificadas mantendrían una actividad antifibrótica mejorada a lo largo de un periodo de tiempo más largo, también se realizó tinción confocal en las cápsulas recuperadas a partir de NHP después de 6 meses. Las cápsulas SLG20 mostraron un sobrecrecimiento fibrótico significativo y extenso, mientras que las cápsulas Z2-Y12 todavía eran limpias, no mostrando macrófagos o miofibroblastos asociados. El análisis por FACS mostró resultados similares con una composición con menos macrófagos asociada con las cápsulas Z2-Y12 recuperadas.

La combinación tanto de mayor tamaño de cápsula (1,5 mm) como de química modificada (Z2-Y12) mejoró sustancialmente la biocompatibilidad incluso en el punto de tiempo de 6 meses. Las grandes cápsulas Z2-Y12 de 1,5 mm parecían tener niveles mínimos (prácticamente inexistentes) de fibrosis en todos los puntos de tiempo, lo que indica que los efectos antifibróticos del tamaño de cápsula grande tienen sinergia con los de la química modificada Z2-Y12.

Los resultados en este ejemplo demuestran que la modificación química de uno de los biomateriales más ampliamente usados, el alginato, produce hidrogeles que son capaces de resistir las reacciones a cuerpos extraños tanto en roedores como en primates no humanos. Los análogos de alginato principales, Z2-Y12, Z1-Y15 y Z1-Y19, muestran un reconocimiento mínimo por macrófagos y otras células inmunitarias, bajos niveles de citocinas inflamatorias y prácticamente ninguna deposición fibrosa visible ni en roedores ni en primates no humanos incluso después de 6 meses (Z2-Y12). La distribución de la modificación química Z2-Y12 da como resultado una superficie de hidrogel única que inhibe la adhesión de macrófagos, mitigando eficazmente la respuesta a cuerpos extraños con respecto al biomaterial. Los resultados muestran que la modificación química de los biomateriales existentes es una estrategia viable para superar sus respuestas a cuerpos extraños. Estos son los primeros biomateriales que resisten la respuesta a cuerpos extraños en primates no humanos y su versatilidad como materiales a base de alginato permite su uso en múltiples aplicaciones biomédicas.

Ejemplo 9: Demostración de la actividad antifibrótica de alginatos modificados que encapsulan células humanas en animales inmunocompetentes

Este ejemplo demuestra las propiedades antifibróticas de los alginatos modificados que encapsulan células humanas, que se implantan en ratones STZ C57BL/6J inmunocompetentes robustos durante un largo periodo de tiempo. Las células humanas encapsuladas están secretando de manera activa sustancias xenogénicas incluyendo, pero sin limitarse a, proteínas. Las sustancias xenogénicas deben provocar una respuesta inmunitaria intensa de los ratones. Por tanto, esta prueba representa un desafío inmunitario grave para los alginatos modificados implantados. No obstante, los alginatos modificados implantados resisten respuestas a cuerpos extraños y protegen las células humanas encapsuladas de las respuestas del huésped a cuerpos extraños durante largos periodos de tiempo. Como resultado, los efectos beneficiosos de las células humanas se ejercen durante largos periodos de tiempo. Este ejemplo describe las pruebas de alginatos modificados que encapsulan células humanas que secretan insulina para determinar su capacidad para reducir los niveles de glucemia y mantener la normoglucemia en ratones con diabetes inducida por STZ. Los implantes reducen los niveles de glucemia y mantienen la normoglucemia a largo plazo en los ratones STZ C57BL/6J sin la necesidad de inmunodepresores.

La diabetes es una pandemia global que afecta a más de 300 millones de personas (Shaw *et al.*, Diabetes Res. Clin. Pract. 87:4-14 (2010)). Mientras que un régimen riguroso de monitorización de glucemia acoplada con inyecciones diarias de insulina exógena sigue siendo el tratamiento principal para los pacientes con diabetes de tipo uno, los pacientes todavía padecen los efectos adversos debido a los desafíos asociados con el cumplimiento terapéutico diario (Pickup *et al.*, N. Engl. J. Med. 366:1616-1624 (2012)). Además, la regulación de la secreción de insulina por

las células beta de los islotes pancreáticos de Langerhans en respuesta al nivel de glucemia es un proceso altamente dinámico, que se simula de manera imperfecta mediante inyecciones de insulina periódicas (Robertson *et al.*, N. Engl. J. Med. 350:694-705 (2004)). El trasplante de tejido de donante, o bien en forma de un trasplante de páncreas o de infusión de islotes procedentes de cadáveres, se implementan actualmente clínicamente como estrategia para lograr la independencia de la insulina para pacientes con diabetes de tipo 1 (Shapiro *et al.*, N. Engl. J. Med. 355:1318-1330 (2006); Shapiro *et al.*, N. Engl. J. Med. 343:230-238 (2000); Qi *et al.*, Acta Diabetologica 51:833-843 (2014)). Este enfoque se ha visto limitado por dos grandes inconvenientes: (1) el suministro limitado de tejido de donante disponible, y (2) los efectos adversos asociados con la duración de la inmunosupresión (Hirshberg *et al.*, Current Diabetes Reports 7:301-303 (2007); Gibly *et al.*, Diabetologia, 54:2494-2505 (2011); O'Sullivan *et al.*, Endocrine Reviews 32:827-844 (2011)). Deben desarrollarse métodos para aliviar la necesidad de inmunosupresión para toda la vida para permitir una implementación clínica más amplia (Hirshberg *et al.*, Current Diabetes Reports 7:301-303 (2007); Shapiro *et al.*, The Review of Diabetic Studies: RDS 9:385-406 (2012); Vogel *et al.*, Diabetologia 56:1605-1614 (2013)).

La encapsulación de células es una tecnología prometedora que supera la necesidad de inmunosupresión protegiendo tejidos terapéuticos del rechazo del huésped (Dolgin, Nat. Med. 20:9-11 (2014); Jacobs-Tulleneers-Thevissen *et al.*, Diabetologia 56:1605-1614 (2013)). El método investigado más habitualmente para la terapia de encapsulación de islotes es la formulación de islotes aislados en microesferas de alginato (Jacobs-Tulleneers-Thevissen *et al.*, Diabetologia 56:1605-1614 (2013); Scharp *et al.*, Advanced Drug Delivery Reviews 67-68:35-73 (2014)). La evaluación clínica de esta tecnología en pacientes con diabetes con islotes humanos procedentes de cadáveres sólo ha logrado la corrección glucémica durante periodos cortos (Jacobs-Tulleneers-Thevissen *et al.*, Diabetologia 56:1605-1614 (2013); Basta *et al.*, Diabetes Care 34:2406-2409 (2011); Calafiore *et al.*, Diabetes Care 29:137-138, (2006)). Los implantes de estos estudios se caracterizan por respuestas a cuerpos extraños mediadas por el sistema inmunitario fuertes que dan como resultado deposición fibrótica, aislamiento de nutrientes y necrosis del tejido del donante (de Groot *et al.*, Journal of Surgical Research 121:141-150 (2004); Tuch *et al.*, Diabetes Care 32:1887-1889 (2009)). Se observan resultados similares se observan con islotes xenogénicos encapsulados y células progenitoras pancreáticas en modelos de ratón o primate no humano con diabetes presintomático, donde la eficacia terapéutica (Hirshberg *et al.*, Current Diabetes Reports 7:301-303 (2007)) tanto de islotes humanos procedentes de cadáveres encapsulados como islotes de cerdo se ve obstaculizada por las respuestas inmunitarias (Elliot *et al.*, Trasplantation Proceedings 37:3505-3508 (2005); Omer *et al.*, Diabetes 52:69-75 (2003); Schneider *et al.*, Diabetes 54:687-693 (2005)).

Un factor contribuyente principal al rendimiento de implantes de células encapsuladas es la respuesta inmunitaria a los biomateriales usados para la encapsulación de células (Lim *et al.*, Science 210:908-910 (1980); Jacobs-Tulleneers-Thevissen *et al.*, Diabetologia 56:1605-1614 (2013); Scharp *et al.*, Advanced Drug Delivery Reviews 67-68:35-73 (2014)). Las respuestas a cuerpos extraños mediadas por el sistema inmunitario con respecto a los materiales implantados conducen habitualmente a la formación de cápsulas de tejido que dan como resultado un fallo del implante (King *et al.*, Journal of Biomedical Materials Research 57:374-383 (2001)). Cuando se implantaron en el espacio intraperitoneal de primates no humanos o roedores con sistemas inmunitarios robustos tales como C57BL/6J, (King *et al.*, Journal of Biomedical Materials Research 57:374-383 (2001); Dang *et al.*, Biomaterials 32, 4464-4470 (2011)) las microesferas de alginato provocan reacciones a cuerpos extraños y fibrosis (King *et al.*, Journal of Biomedical Materials Research 57:374-383 (2001); Dang *et al.*, Biomaterials 32:4464-4470 (2011)).

Una gran biblioteca de alginatos químicamente modificados se desarrolló recientemente y se evaluó para determinar su potencial para resistir un rechazo al implante tanto en modelos de roedores como en primates no humanos. Este ejemplo extiende ese trabajo para mostrar que el alginato de dióxido de triazol-tiomorfina (TMTD; figura 13) que encapsula células humanas es capaz de mitigar las respuestas a cuerpos extraños en ratones C57BL/6 inmunocompetentes (figuras 14 a 16). Como resultado, el alginato de TMTD que encapsula células humanas es capaz de proporcionar corrección glucémica y reactividad a la glucosa a largo plazo. Estos resultados demuestran que estos nuevos materiales pueden usarse para proporcionar corrección glucémica a largo plazo a través de la implantación de una célula humana microencapsulada, mejorando así el efecto terapéutico de tales células implantadas.

Este ejemplo demuestra el uso exitoso potencial de las células humanas encapsuladas en animales inmunocompetentes para el restablecimiento de la normoglucemia sin supresión inmunitaria. Esto muestra la expectativa de que los alginatos modificados divulgados pueden usarse para encapsular células y recubrir material y mantener las reacciones inmunitarias en las células y materiales a raya en sujetos en los que se implantan. Para asegurar una evaluación de la biocompatibilidad apropiada en estos estudios se usó un modelo de ratón C57BL/6 con diabetes inducido por estreptozotocina inmunocompetente porque se sabe que esta raza produce una respuesta fibrótica y a cuerpos extraños fuerte similar a las observaciones realizadas en pacientes humanos (Kolb *et al.*, J. Respir. Cell. Mol. Biol. 27: 141-150 (2002)). Las formulaciones que han mostrado corrección glucémica utilizando otras fuentes de tejido, tales como microencapsulación convencional con alginato (Lim *et al.*, Science 210:908-910 (1980); Calafiore *et al.*, Diabetes Care 29:137-138, (2006)) y formulaciones de esferas más grandes (Veisheh *et al.*, Nat. Mater., DOI: 10.1038/NMAT4290), son incapaces de apoyar la corrección glucémica con células humanas.

Todos los materiales se implantaron por vía intraperitoneal y se recuperaron en tiempos especificados de ratones

C57BL/6 o B6.129S6-*Ccr6tm1(EGFP)lrw/J* con diabetes inducidos por estreptozotocina inmunocompetentes según los protocolos y las directrices federales aprobados. El procesamiento de muestras, tinción, FACS y obtención de imágenes se realizaron tal como se detalla a continuación.

5 I. Materiales

Todos los productos químicos se obtuvieron de Sigma-Aldrich (St. Louis, MO) y los reactivos de cultivo celular de Life Technologies (Grand Island, NY), a menos que se indique lo contrario. Anticuerpos: anticuerpo anti-CD68 de ratón conjugado con Alexa Fluor 488 (n.º de cat. 137012, clon FA-11) y anticuerpo anti-Ly-6G/Ly-6C de ratón conjugado con Alexa Fluor 647 (Gr-1) (n.º de cat. 137012, clon RB6-8C5) se adquirieron de BioLegend Inc. (San Diego, CA). El anticuerpo anti-actina de músculo liso alfa de ratón conjugado con Cy3 se adquirió de Sigma Aldrich (St. Louis MO). La faloidina conjugada con Alexa Fluor 488 específica de actina filamentosa (F-actina) se adquirió de Life Technologies (Grand Island, NY). Anticuerpo anti-glucagón n.º de cat. ab82270, anticuerpo anti-insulina n.º de cat. ab7842, anticuerpo de cabra anti-IgG de cobaya H&L conjugado con Alexa Fluor® 488 n.º de cat. ab150185, y anticuerpo de cabra anti-IgG de ratón H&L conjugado con Alexa Fluor® 594 n.º de cat. ab150116 se adquirieron de Abcam (Cambridge, MA). El anticuerpo anti-péptido C humano n.º de cat. GN-1D4 se adquirió de Banco de Hibridomas de Estudios del Desarrollo (Universidad de Iowa, Iowa City, Iowa). Un muestreo de las esferas usadas en este estudio se presentó para las pruebas de endotoxinas por un vendedor comercial (Charles River, Wilmington, MA) y los resultados mostraron que las esferas contenían < 0,05 EU/ml de niveles de endotoxina.

20 II. Métodos

A. Fabricación de cápsulas de hidrogel de alginato y encapsulación de células

25 Todos los tampones se esterilizaron mediante autoclave y las disoluciones de alginato se esterilizaron mediante filtración a través de un filtro de 0,2 µm. Después de esterilizarse las disoluciones, se implementó un procesamiento aséptico realizando la formación de cápsula en una cámara de bioseguridad de clase A2 de tipo II para mantener la esterilidad de microcápsulas/esferas fabricadas para la implantación posterior. Las cápsulas de hidrogel siguieron el protocolo descrito en el ejemplo 8.

30 Para solubilizar los alginatos, se disolvió SLG20 (NovaMatrix, Sandvika, Noruega) al 1,4 % en peso con respecto a volumen en solución salina al 0,8 %. Se disolvió inicialmente el alginato de TMTD al 5 % en peso con respecto a volumen en solución salina al 0,8 %, y luego se mezcló con SLG100 al 3 % en peso con respecto a volumen (también disuelto en solución salina al 0,8 %) a una razón volumétrica del 80 % de alginato de TMTD al 20 % de SLG100.

Para la formación de esferas de 0,5 mm se generaron con una aguja sin punta de calibre 25G, una tensión de 5kV y una velocidad de flujo de 200 µl/min. Para la formación de esferas de 1,5 mm, se usó una aguja con punta roma de calibre 18 (SAI Infusion Technologies) con una tensión de 5-7 kV.

40 Se usaron células humanas cultivadas para la encapsulación. Inmediatamente antes de la encapsulación, se centrifugaron los agrupamientos de células humanas cultivadas a 1.400 rpm durante 1 minuto y se lavaron con tampón de Krebs-Henseleit (KH) libre de Ca (KCl 4,7 mM, HEPES 25 mM, KH₂PO₄ 1,2 mM, MgSO₄×7H₂O 1,2 mM, NaCl 135 mM, pH≈7,4, ≈290 mOsm). Después del lavado, se centrifugaron de nuevo las células humanas y se aspiró todo el sobrenadante. Luego se volvió a suspender el sedimento de células humanas en las disoluciones de SLG20 o alginato de TMTD (descritas anteriormente) a densidades de agrupamiento de 1.000, 250 y 100 agrupamientos por 0,5 ml de disolución de alginato. Se reticularon las esferas usando una disolución gelificante de BaCl₂ y se controlaron sus tamaños tal como se describió anteriormente. Inmediatamente después de la reticulación, se lavaron los agrupamientos de células humanas encapsuladas 4 veces con 50 ml de medio CMRLM y se cultivaron durante la noche en un matraz de centrifugado a 37 °C antes del trasplante. Debido a una pérdida inevitable de agrupamientos de células humanas durante el procedimiento de encapsulación, se volvió a contar el número total de agrupamientos encapsulados tras la encapsulación.

55 B. Cirugías de trasplante

Todos los protocolos con animales fueron aprobados por el Comité para el Cuidado de Animales del MIT, y todos los procedimientos quirúrgicos y el cuidado posoperatorio fueron supervisados por el personal veterinario de la División de Medicina Comparativa del MIT. Se anestesiaron ratones C57BL/6 con diabetes inducida por STZ machos inmunocompetentes (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME) o ratones macho B6.129S6-*Ccr6tm1(EGFP)lrw/J* (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME) con el 3 % de isoflurano en oxígeno y les afeitaron el abdomen y les esterilizaron usando Betadine e isopropanol. De manera preoperatorio, todos los ratones también recibieron una dosis de 0,05 mg/kg de buprenorfina por vía subcutánea como analgésico prequirúrgico, junto con 0,3 ml de solución salina al 0,9 % por vía subcutánea para prevenir la deshidratación. Se realizó una incisión de 0,5 mm a lo largo de la línea media del abdomen y se expuso la mucosa peritoneal usando disección roma. Luego se agarró con pinzas la pared peritoneal y se realizó una incisión de 0,5-1 mm a lo largo de la línea alba. Luego se cargó un volumen deseado de esferas (todos los materiales sin islotes, así como esferas de SLG20 que encapsulan islotes de rata) en

una pipeta estéril y se implantaron en la cavidad peritoneal a través de la incisión. Luego se cerró la incisión usando suturas absorbibles de polidioxanona con punta cónica 5-0 (PDS II). Luego se cerró la piel sobre la incisión usando una grapa para heridas y pegamento para tejidos.

5 C. Monitorización de glucemia

Para crear ratones con diabetes dependientes de insulina, se trataron ratones C57BL/6 sanos con estreptozotocina (STZ) por el vendedor (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME) antes del envío al MIT. Se volvieron a someter a prueba los niveles de glucemia de todos los ratones antes del trasplante. Sólo los ratones cuyos niveles de glucemia no en ayunas estaban por encima de 400 mg/dl durante dos días consecutivos se consideraron ratones con diabetes y se sometieron al trasplante.

Se monitorizaron niveles de glucemia tres veces a la semana tras el trasplante de cápsulas de alginato que contienen islotes. Se extrajo una gota pequeña de sangre de la vena de la cola usando un bisturí y se sometió a prueba usando un glucómetro comercial (Clarity One, Clarity Diagnostic Test Group, Boca Raton, FL). Los ratones con niveles de glucemia no en ayunas por debajo de 200 mg/dl se consideraron normoglucémicos. Se continuó la monitorización hasta que se alcanzaron puntos de tiempo experimentales, en cuyo momento se sacrificaron y se recuperaron las esferas.

20 D. Monitorización de péptido C humano

Se monitorizaron los niveles de péptido C humano cada tres semanas tras el trasplante de cápsulas de alginato que contienen células humanas. Los ratones ayunaron durante 1 hora antes de la extracción de sangre, en cuyo momento se extrajeron aproximadamente 100-150 µl de sangre por vía retro-orbital en un tubo de extracción de suero. Se centrifugó la sangre extraída durante 10 minutos a 13000 rpm, se retiró el suero, y se almacenó a 20 °C hasta que se sometió a ensayo. Se sometió a ensayo el suero para determinar el péptido C humano usando el kit péptido C humano de Alpco (n.º de catálogo : 80-CPTHU-E10) según las instrucciones del fabricante.

30 E. Recuperación de células, tejidos y materiales

La recuperación de células, tejidos y materiales se realizó tal como se describió anteriormente en el ejemplo 8.

F. Obtención de imágenes de las esferas de material recuperadas

La obtención de imágenes de contraste de fases de los materiales recuperados se realizó siguiendo el protocolo descrito en el ejemplo 8.

Para la obtención de imágenes de campo claro de los materiales recuperados, se lavaron suavemente las muestras usando tampón de Krebs y se transfirieron a placas de Petri de 35 mm para la obtención de imágenes de campo claro usando un microscopio estereoscópico de Leica.

G. Inmunofluorescencia confocal

Se usó la obtención de imágenes por inmunofluorescencia para determinar las poblaciones inmunes unidas a las esferas. Se recuperaron los materiales de los ratones y se fijaron durante la noche usando paraformaldehído al 4 % a 4 °C. Luego se lavaron las muestras dos veces con tampón de KREBS, se permeabilizaron durante 30 min usando una disolución al 0,1 % de Triton X100, y se bloquearon posteriormente durante 1 hora usando una disolución de albúmina sérica bovina (BSA) al 1 %. A continuación, se incubaron las esferas durante 1 hora en una disolución de cóctel de inmunotinción que consiste en DAPI (500 nM), sondas de marcador específicas (dilución 1:200) en BSA. Después de la tinción, se lavaron las esferas tres veces con una disolución al 0,1 % de Tween 20 y se mantuvieron en una disolución al 50 % de glicerol. Luego se transfirieron las esferas a placas con fondo de vidrio y se obtuvieron imágenes usando un microscopio confocal de barrido de puntos LSM 700 (Carl Zeiss Microscopy, Jena, Alemania) equipado con objetivos 5 y 10X. Se ajustaron linealmente las imágenes obtenidas para la presentación usando Photoshop (Adobe Inc. Seattle, WA).

55 H. Análisis proteómico

1. Reducción, alquilación y digestión triptica

Se suspendieron las muestras recuperadas en tampón de lisis celular de urea (urea 8 M, Tris pH 8,0) y se incubaron a 4 °C durante la noche. Se redujeron cantidades equivalentes de proteína (ditiotreitól 10 mM, 56 °C durante 45 min) y se sometieron a alquilación (yodoacetamida 50 mM, temperatura ambiente en la oscuridad durante 1 h). Se digirieron posteriormente las proteínas con tripsina (calidad de secuenciación, Promega, Madison, WI), en una razón enzima/sustrato de 1:50, a temperatura ambiente durante la noche en acetato de amonio 100 mM pH 8,9. Se extinguió la actividad tripsina añadiendo ácido fórmico hasta una concentración final del 5 %. Se desalaron los péptidos usando un dispositivo C18 SpinTips (Protea, Morgantown, WV) luego se liofilizaron y se almacenaron a

-80 °C.

2. Marcado con TMT

- 5 Se marcaron los péptidos con TMT 6plex (Thermo) según las instrucciones del fabricante. Se disolvieron las muestras liofilizadas en 70 µl de etanol y 30 µl de bicarbonato de trietilamonio 500 mM, pH 8,5, y se disolvió el reactivo de TMT en 30 µl de acetonitrilo anhidro. Se agitó con vórtex la disolución que contiene péptidos y el reactivo de TMT, se incubó a temperatura ambiente durante 1 h. Se combinaron las muestras marcadas con los seis reactivos de TMT isotópicos diferentes y se concentraron para completar en una centrifuga de vacío. Para el primer análisis, se marcaron las muestras usando los canales de TMT 6plex de la siguiente manera: 126 - RZA 1,5 mm 250 réplica biológica 1; 127- RZA 1,5 mm 250 réplica biológica 2; 128 - SLG20 1,5 mm 250 réplica biológica 1; 129 - SLG20 1,5 mm 250 réplica biológica 2; 130 - SLG20 500 µm 250 réplica biológica 1; y 131 - SLG20 500 µm 250 réplica biológica 2. Para el segundo análisis, se marcaron las muestras usando los canales de TMT 6plex de la siguiente manera: 126 - RZA 1,5 mm 250 réplica biológica 3; 127-RZA 1,5 mm 250 réplica biológica 4; 128 - SLG20 1,5 mm 250 réplica biológica 3; 129 - SLG20 1,5 mm 250 réplica biológica 4; 130 - SLG20 500 µm 250 réplica biológica 3; y 131 - SLG20 500 µm 250 réplica biológica 4.

3. CL-EM/EM

- 20 Luego se cargaron péptidos en una precolumna y se separaron mediante HPLC de fase inversa (Thermo Easy nLC1000) a lo largo de un gradiente de 140 minutos antes de la nanoelectropulverización usando un espectrómetro de masas QExactive (Thermo). Se hizo funcionar el espectrómetro de masas en un modo dependiente de datos. Los parámetros para la EM de barrido completo fueron: resolución de 70.000 a lo largo de 350-2000 m/z, AGC 3e⁶, y IT máximo de 50 ms. El barrido completo de EM se siguió de EM/EM para los 10 iones precursores mejores en cada ciclo con un NCE de 32 y una exclusión dinámica de 30 s. Se buscaron archivos de datos de espectros de masas en bruto (.raw) usando Proteome Discoverer (Thermo) y Mascot versión 2.4.1 (Matrix Science). Los parámetros de búsqueda de Mascot fueron: tolerancia de masa de 10 ppm para iones precursores; tolerancia de masa de iones de fragmento de 0,8 Da; 2 escisiones omitidas de tripsina; la modificación fijada fue carbamidometilación de cisteína; la modificación variable fue oxidación de metionina. Se obtuvo la cuantificación de TMT usando Proteome Discoverer y se corrigió isotópicamente según las instrucciones del fabricante.

I. Procesamiento histológico para H y E y tinción tricrómica de Masson

- 35 Se fijaron los materiales recuperados durante la noche usando paraformaldehído al 4 % a 4 °C. Después de la fijación, se lavaron las muestras de esferas de alginato o de tejido recuperado usando alcohol al 70 %. Luego se mezclaron los materiales con Histogel enfriado con calcio a 4 grados (VWR, n.º de CA 60872-486). Después de endurecerse los moldes, se procesaron los bloques para la incrustación en parafina, corte y tinción según los métodos histológicos convencionales.

40 J. Inmunotinción histológica

- Se tiñeron las muestras cortadas incrustadas en parafina para lo siguiente: insulina humana (anticuerpo anti-insulina, n.º de cat. ab7842, Abcam), péptido C humano (péptido C, n.º de cat. GN-1D4, Banco de Híbridos de Estudios del Desarrollo, Universidad de Iowa), glucagón humano (anticuerpo anti-glucagón, n.º de cat. ab82270, Abcam). Se tiñeron los núcleos celulares con DAPI (n.º de cat. D1306, Life Technologies).

- Se desparafinaron los portaobjetos de parafina a través de incubaciones posteriores en los siguientes disolventes (xileno 5 min 2x 100 % de ETOH 2 min x2 95 % 2 min x2 70 % 2 min x2 de agua desionizada). Se realizó la recuperación de antígenos incubando los cortes durante 30 min en PBS enfriado con hielo, y luego se bloqueó con suero de caballo al 3 % para bloquear durante 30 min. Luego se aplicaron mezclas de anticuerpos de la siguiente manera: primaria A – mezclar junto con glucagón de 1 a 200 y péptido C de 1 a 500. Primaria B – mezclar junto con insulina humana de 1 a 500 y glucagón de 1 a 200, incubar durante 2 horas y luego lavar en PBS 10 min x 4. Secundaria A - Añadir anticuerpo anti-AF594 de ratón de 1 a 500 y anticuerpo anti-AF488 de rata de 1 a 500. Secundaria B - Añadir anticuerpo anti-AF488 de cobaya de 1 a 500 con anticuerpo anti-AF594 de ratón de 1 a 500, incubar durante 30 min, luego lavar 10 min 4x. Luego se tiñeron los portaobjetos con DAPI y se montó cubreobjetos usando Prolong Gold antidecoloración (Life Technologies, Carlsbad, CA).

K. Inmunotransferencia de tipo Western

- 60 Se extrajo proteína directamente de los materiales para el análisis por inmunotransferencia de tipo Western. Para los análisis de proteínas, se prepararon los materiales recuperados sumergiendo los materiales en tampón RIPA Pierce (n.º de cat. 89901, Thermo Scientific) con inhibidores de proteasa (cóctel de un solo uso de inhibidores de proteasa Halt, n.º de cat. 78430, Thermo Scientific) en hielo, y luego se lisaron mediante sonicación (encendida durante 30 segundos, apagado durante 30 segundos, dos veces a una amplitud del 70 %). Luego se sometieron las muestras a agitación constante durante 2 horas a 4 °C. Luego se centrifugaron los lisados durante 20 min a 12.000

rpm a 4 °C, y se recogieron los sobrenadantes que contenían proteínas en tubos frescos mantenidos en hielo. En muestras de tejido de grasa, se recuperó en primer lugar un exceso de grasa (una capa superior sobre el sobrenadante) antes de la transferencia del sobrenadante. Se hirvieron 20 µg de proteína (cuantificada mediante ensayo de BCA, kit de ensayo de BCA de proteínas Pierce, n.º de cat. 23225, Thermo Scientific) para cada carril a 95 °C durante 5 min y se sometieron a electroforesis en geles de SDS-poliacrilamida (minigel, peine de 15 pocillos Any kD, Biorad, n.º de cat. 456-9036) y luego se sometió a inmunotransferencia en membranas de nitrocelulosa (Biorad, n.º de cat. 162-0213). Se realizó el sondeo de las inmunotransferencias con anticuerpo anti- α -actina de músculo liso (dilución 1:400, anticuerpo policlonal de conejo contra alfa actina de músculo liso; n.º de cat. ab5694, AbCam), anticuerpo anti-PDX1 (dilución 1:1000, anticuerpo policlonal de conejo contra proteína homeobox pancreática y duodenal 1; n.º de cat. 06-1379, EMD Millipore), y anticuerpo anti- β -actina (dilución 1:4000, anticuerpo monoclonal anti- β -actina producido en ratón; n.º de cat. A1978, Sigma Aldrich) como control de carga seguido de anticuerpos secundarios de burro anti-IgG de conejo (dilución 1:15.000, n.º de cat. 926-32213, Li-Cor) y de cabra anti-IgG de ratón (dilución 1:15.000, n.º de cat. 926-68070, Li-Cor) conjugados con fluoróforo. Se visualizaron los complejos anticuerpo-antígeno usando detección con Odyssey (Li-Cor, n.º de serie ODY-2329) a longitudes de onda de 700 y 800 nm.

L. análisis por FACS

Se prepararon suspensiones de célula individual de tejidos recién extirpados usando un dispositivo de disociación gentleMACS (Miltenyi Biotec, Auburn, CA) según el protocolo del fabricante. Se prepararon suspensiones de célula individual en tampón de disociación PEB pasivo (PBS 1X, pH 7,2, BSA al 0,5 % y EDTA 2 mM) y se hicieron pasar las suspensiones a través de filtros de 70 µm (n.º de cat. 22363548, Fisher Scientific, Pittsburgh, PA). Este procedimiento retiró la mayoría de las células adheridas a la superficie (>90 %). Luego se sometieron todas las poblaciones de célula individual derivadas de muestras de tejido y de material a lisis de glóbulos rojos con 5 ml de tampón de lisis 1X RBC (n.º de cat. 00-4333, eBioscience, San Diego, CA, EE. UU.) durante 5 min a 4 °C. Se terminó la reacción mediante la adición de 20 ml de 1X PBS estéril. Se centrifugaron las células restantes a 300-400 g a 4 °C y se resuspendieron en un volumen mínimo (~50 µl) de tampón de tinción de eBioscience (n.º de cat. 00-4222) para la incubación de anticuerpos. Luego se tiñeron conjuntamente todas las muestras en la oscuridad durante 25 min a 4 °C con dos de los anticuerpos monoclonales marcados de manera fluorescente específicos para los marcadores celulares CD68 (1 µl (0,5 µg) por muestra; CD68-Alexa-647, clon FA-11, n.º de cat. 11-5931, BioLegend), Ly-6G (Gr-1) (1 µl (0,5 µg) por muestra; Ly-6G-Alexa-647, clon RB6-8C5, n.º de cat. 108418, BioLegend), CD11b (1 µl (0,2 µg) por muestra; o CD11b-Alexa-488, clon M1/70, n.º de cat. 101217, BioLegend), CD19 (1 µl (0,2 µg) por muestra; CD19-Alexa-647, clon HIB19, n.º de cat. 302222, BioLegend), o IgM (1 µl (0,2 µg) por muestra; IgM-FITC, clon RMM-1, n.º de cat. 406505, BioLegend), CD8⁺ (1 µl (0,2 µg) por muestra, BioLegend). Luego se añadieron dos ml de tampón de tinción de citometría de flujo de eBioscience (n.º de cat. 00-4222, eBioscience), y se centrifugaron las muestras a 400-500 g durante 5 min a 4 °C. Se retiraron los sobrenadantes mediante aspiración, y se repitió esta etapa de lavado dos veces más con tampón de tinción. Tras el tercer lavado, se resuspendió cada muestra en 500 µl de tampón de tinción de citometría de flujo y se hizo pasar a través de un filtro de 40 µm (n.º de cat. 22363547, Fisher Scientific) para el eventual análisis por FACS usando un dispositivo BD FACSCalibur (n.º de cat. 342975), BD Biosciences, San José, CA, EE. UU.). Para unos ajustes apropiados del fondo y la intensidad del láser, también se hicieron pasar controles de anticuerpo individual no teñido e IgG (marcada con Alexa-488 o Alexa-647, BioLegend).

M. Obtención de imágenes intravital

Para la obtención de imágenes intravital, se fabricaron hidrogeles que contenían células humanas de tamaños de 0,5 mm y 1,5 mm con Qdot 605 (Life technologies, Grand Island, NY) y se implantaron quirúrgicamente en ratones B6.129S6-Ccr6^{tm1(EGFP)lrv}/J tal como se describió anteriormente.

14 días después de la implantación, los ratones se colocaron bajo anestesia con isoflurano y se realizó una pequeña incisión en el sitio de la cirugía original para exponer las perlas. Se colocaron los ratones en un microscopio invertido y se obtuvieron imágenes usando un objetivo 25x, N.A. 1,05 en un microscopio multifotónico Olympus FVB-1000 MP a una longitud de onda de excitación de 860 nm. Se adquirieron apilamientos Z de 200 µm (pasos de 10 µm) a intervalos de 2 minutos para la serie temporal de 20-45 minutos dependiendo de la imagen. Los ratones se mantuvieron bajo anestesia con isoflurano constante y se monitorizaron durante toda la sesión de obtención de imágenes. Las imágenes obtenidas se analizaron usando el software de análisis de imágenes Velocity 3D (Perkin Elmer, Waltham, MA).

N. Pruebas de tolerancia a la glucosa *in vivo* (GSIS)

Los ratones ayunaron durante la noche (12 horas) antes de la prueba de tolerancia a la glucosa. En el día de la prueba de tolerancia, se midieron los niveles de glucemia en ayuno y luego se inyectó a los ratones a través de la vena de la cola una disolución de glucosa 30 g/l a una dosis de 200 mg/kg. Luego se monitorizó la glucemia cada 15 minutos durante 2 horas.

O. Extirpación del páncreas y cuantificación de insulina

Después de 174 días, se sacrificaron los ratones tratados con células humanas encapsuladas en TMTD-alginato y se extirpó el páncreas de cada ratón. Se pesó cada páncreas y luego se colocó en un vial con una bola de acero inoxidable mientras se mantenían las muestras congeladas en nitrógeno líquido. Se añadió un volumen de 3 ml de etanol ácido a cada vial y se homogeneizaron las muestras en un dispositivo GenoGrinder a 1000 rpm en incrementos de 1 min hasta que se pulverizó el tejido. Se mantienen los viales de muestra en bloques de aluminio que puede colocarse en nitrógeno líquido entre cada ciclo para mantenerlos fríos. Luego se centrifugaron los viales a 2400 rpm a 4 °C durante 30 min. Se retiró el sobrenadante (que contiene ahora insulina) y se almacenó, mientras que el vial se llenó con más etanol ácido y se agitó con vórtex. Se dejaron reposar los viales durante la noche agitando a 4 °C. De nuevo, se centrifugaron los viales a 2400 rpm a 4 °C durante 30 min y se recogió el sobrenadante y se añadió al sobrenadante almacenado previamente. Se añadió de nuevo etanol ácido, se agitó con vórtex, se incubó durante la noche, se centrifugó y se recogió el sobrenadante y se combinaron. Se evaporó la disolución de sobrenadante usando un dispositivo Genevac EZ-2 plus. Se almacenaron las muestras a -80 °C hasta su uso. Antes de la cuantificación de insulina, se resuspendieron las muestras en PBS y se cuantificaron usando un kit de ELISA de insulina de ratón (n.º de catálogo de Alpco: 80-INSMS-E10) según las instrucciones del fabricante. Se repitió el mismo procedimiento para ratones C57BL/6 de tipo natural sanos y ratones C57BL/6 tratados con STZ.

P. Análisis estadísticos

Los datos se expresan como media $\pm$ EEM, y N = 5 ratones por punto de tiempo y por grupo de tratamiento. Para estudios con ratas N = 3 por tratamiento. Estos tamaños de muestra se eligieron basándose en la bibliografía previa. Todos los animales se incluyeron en los análisis excepto en los casos de enfermedad o morbilidad imprevistas. Se seleccionaron al azar las cohortes de animales. Los investigadores conocían los experimentos realizados. Los datos de FACS se analizaron para determinar la significación estadística o bien mediante una prueba de la t bilateral para datos independientes o bien ANOVA de un factor con corrección de comparación múltiple de Bonferroni, a menos que se indique lo contrario, tal como se implementa en GraphPad Prism 5; *: $p < 0,05$, **: $p < 0,001$, y ***: $p < 0,0001$.

Los datos cuantificados mostrados son valores medios de grupo $\pm$ EEM.

II. Resultados

A. El alginato de TMTD mitiga las respuestas inmunológicas a células humanas encapsuladas.

Se ha demostrado recientemente que el tamaño de microesfera puede tener un impacto beneficioso en la resistencia a las respuestas inmunológicas a los alginatos implantados, con esferas de diámetros de 1,5 mm y mayores y alginatos de TMTD, mitigando las respuestas fibróticas tanto en roedores como en primates no humanos (Veiseth *et al.* en prensa y Vegas *et al.* presentado). La estructura química del TMTD se muestra en la figura 13.

Para evaluar las respuestas inmunitarias a estas esferas, se implantaron i.p. células humanas encapsuladas en ratones C57BL/6 y se recuperaron después de 14 días. Se aislaron las células asociadas con el exterior de las esferas y se analizaron por FACS (figuras 14 y 15). Se midieron niveles de manera estadística significativamente menores de macrófagos, neutrófilos, células B y células T CD8+ para células humanas encapsuladas en alginato de TMTD (formulación 3) en comparación con los controles de SLG20 (formulación 1, 2). Los implantes recuperados después de 80-90 días en ratones STZ-C57BL/6J revelaron que las esferas de alginato de TMTD tenían niveles mucho menores de deposición fibrótica. La tinción de inmunofluorescencia de estas esferas recuperadas para deposición celular (DAPI, F-actina) y miofibroblastos (α -SMA) mostraron niveles significativamente menores de deposición celular en esferas de alginato de TMTD. Los análisis proteómicos de estos extractos de proteína detectaron 18 isoformas de colágeno, y 10 de las 18 proteínas de colágeno detectadas se redujeron significativamente en trasplantes de alginato de TMTD, lo que muestra adicionalmente que estos materiales son capaces de mitigar las respuestas fibróticas.

La cuantificación mediante inmunotransferencia de tipo Western de proteína α -SMA extraída de los implantes recuperados es consistente con menores niveles de fibrosis en esferas de TMTD (figura 10).

Finalmente, consistente con estos resultados, el procesamiento histológico y la inmunotinción de agrupamientos de células humanas encapsuladas en TMTD recuperados después de más de 90 días de ratones STZ-C57BL/6 revelaron agrupamientos celulares con tinción localizada conjuntamente positiva de insulina y péptido C humanos marcadores de células humanas maduras. Se observó una tinción mínima o ninguna tinción localizada conjuntamente entre el péptido C humano y glucagón o insulina humana y glucagón, consistente con las células humanas que retienen su estado de diferenciación a lo largo de todo el estudio.

A continuación se caracterizó la capacidad de las esferas de alginato de TMTD para proporcionar inmunoaislamiento de las células humanas encapsuladas. La microscopía electrónica de barrido criogénica de fractura por congelación (crio-SEM) de las esferas presentan una estructura de poro heterogénea con tamaños de poro que oscila desde

submicrómetros hasta un tamaño de 1-3 μm , un intervalo capaz de impedir la permeación por las células y las proteínas grandes. La obtención de imágenes intravital de esferas trasplantadas después de 14 días en ratones B6.129S6-*Ccr6tm1(EGFP)Irw/J* (donde las células T, B y dendríticas expresan EGFP) mostraron la localización de células CCR6+ en regiones de esferas que contienen células humanas, pero una incapacidad de estas células para entrarse en contacto e iniciar eventos citotóxicos.

B. Encapsulación de células humanas con alginato de dióxido de triazol-tiomorfolina (TMTD) permite la corrección glucémica en STZ-C57BL/6J.

Para investigar el potencial de microencapsulación de células humanas para proporcionar corrección glucémica, se usaron células en tres formulaciones diferentes: (1) microcápsulas de alginato de 500 μm usadas convencionalmente para encapsulación de islotes (Lim *et al.*, Science 210:908-910 (1980); Calafiore *et al.*, Diabetes Care 29: 137-138 (2006)), (2) esferas de alginato de 1,5 mm (Veisheh *et al.* en prensa), y (3) esferas de alginato de TMTD de 1,5 mm. Se trasplantó cada una de estas formulaciones en ratones C57BL/6J tratados con estreptozotocina (STZ) en tres dosis diferentes de agrupamientos de células humanas y se evaluaron para determinar su capacidad para reestablecer la normoglucemia. Las células humanas no encapsuladas desnudas no son capaces de proporcionar corrección glucémica en este modelo de diabetes independientemente del sitio de implantación.

La encapsulación en microcápsulas de alginato de bario de 500 μm es una formulación implementada habitualmente para el trasplante de islotes (Lim *et al.*, Science 210, 908-910 (1980); Calafiore, *et al.*, Diabetes Care 29:137-138, (2006)). Los ratones a los cuales se trasplantaron las células humanas encapsuladas en microcápsulas de 500 μm mostraron los menores niveles de control glucémico, siendo sólo la dosis más alta de agrupamientos trasplantados capaz de reestablecer la normoglucemia durante 15 días. Las células humanas encapsuladas en esferas de alginato de 1,5 mm obtuvieron mejores resultados que la formulación de microcápsulas de 500 μm , manteniéndose normoglucemia durante 20-30 días para las dos dosis mayores, consistente con los resultados anteriores obtenidos usando islotes de rata (Veisheh *et al.* en prensa). Se logró una normoglucemia sostenida durante más de 70 días con esferas de alginato de TMTD de 1,5 mm en las tres dosis sometidas a prueba. Se midieron niveles robustos de péptido C humano en los días 21, 43 y 63 durante el transcurso de este estudio, consistentes con la función de las células humanas, mostrándose las esferas de alginato de TMTD los niveles más altos de péptido C humano.

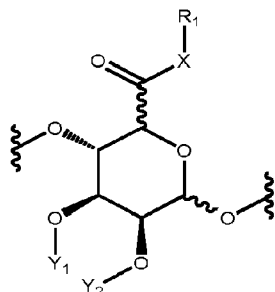
C. Las células humanas encapsuladas soportan la normoglucemia sostenida y reactividad a la glucosa en STZ-C57BL/6J.

Para evaluar la capacidad de los trasplantes de células humanas encapsuladas en alginato de TMTD para sostener la normoglucemia, se sometió a seguimiento una cohorte de ratones con diabetes y trasplante durante 6 meses. Los ratones con trasplante mantuvieron exitosamente la corrección glucémica a lo largo de un periodo de 6 meses, y 5 coincidieron estrechamente con los niveles de glucemia de los ratones C57BL/6J de tipo natural sometidos a seguimiento a lo largo de un periodo similar. Además, se registraron niveles robustos de péptido C humano por encima de 100 pmol/l en múltiples puntos en todo el estudio. También se realizó una prueba de tolerancia a la glucosa en estos ratones 150 días después del trasplante, y las células humanas encapsuladas reestablecieron la normoglucemia de manera comparable a los ratones de tipo natural. También se analizaron los niveles de insulina en el páncreas del huésped para cada cohorte para confirmar el tratamiento exitoso con STZ y una falta de regeneración endógena de células pancreáticas. Los implantes de células humanas recuperados después de 6 meses no presentaban signos de sobrecrecimiento fibrótico, con poca deposición de colágeno y celular evidente en la cápsula. Puesto que las esferas recuperadas después de 3 meses mostraron niveles de fibrosis mínimos, esto indica que el alginato de TMTD mitiga las respuestas inmunológicas alterando la cinética inmunitaria de reconocimiento/activación.

Los resultados muestran que las células humanas encapsuladas pueden lograr una corrección glucémica a largo plazo reactiva a la glucosa (más de 170 días) en un animal con diabetes inmunocompetente sin inmunosupresión. Este resultado se logró implementando una nueva formulación de alginato de TMTD que mitiga las respuestas inmunológicas a los implantes de células humanas, retrasando eficazmente la deposición fibrótica que conduce a la necrosis del tejido del implante. Esta formulación proporcionó suficiente inmunoprotección para permitir la corrección glucémica a largo plazo, a pesar de la estimulación xenogénica que estas células humanas manifiestan en un receptor roedor inmunocompetente. Estos resultados apoyan la expectación de que las células humanas encapsuladas en los alginatos modificados divulgados pueden proporcionar independencia de la insulina para pacientes que padecen de diabetes tipo 1. Estos resultados apoyan la expectación de que las células humanas encapsuladas en los alginatos modificados divulgados pueden proporcionar productos producidos por las células encapsuladas a los pacientes durante largos periodos de tiempo.

REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende un material biológico encapsulado en un polímero de alginato modificado e iónicamente reticulado que tiene una estructura según la fórmula I



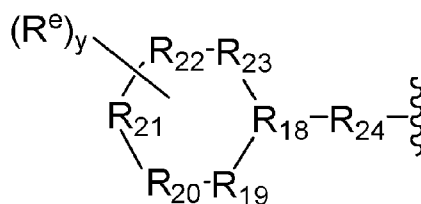
Fórmula I

en la que

X es oxígeno, azufre o NR_4 ;

en la que R_1 es $-\text{R}_6-\text{R}^b$;

en la que R_6 es $-\text{R}_h-(\text{R}_g)_j$ o

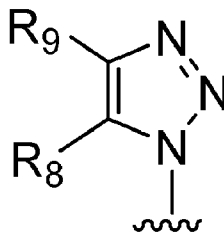


Fórmula IX

en la que R_h es $\text{C}(\text{R}_{59}\text{R}_{60})$ y j es de 4 a 31, en la que el primer, tercer, cuarto, sexto, séptimo, noveno, décimo, duodécimo, decimotercero, decimoquinto, decimosexto, decimoctavo, decimonoveno, vigesimoprimer, vigesimosegundo, vigesimocuarto, vigesimoquinto, vigesimoséptimo, vigesimooctavo, trigésimo y trigésimoprimer R_g , si están presentes, son $\text{C}(\text{R}_{42}\text{R}_{43})$ y el segundo, quinto, octavo, undécimo, decimocuarto, decimoséptimo, vigésimo, vigesimotercer, vigesimosexto y vigesimonoveno R_g , si están presentes, son O, en la que R_{59} , R_{60} , R_{42} y R_{43} son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ;

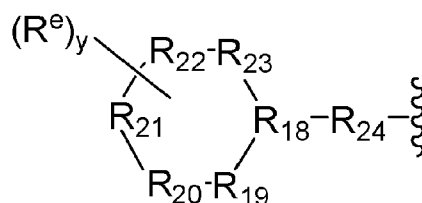
en la que para R_6 , R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} son carbono, y es 1, R^e es R^b , el anillo de la fórmula IX es aromático, R_{24} es $-(\text{CR}_{25}\text{R}_{25})_p$, p es de 0 a 10 y R_{25} son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ;

en la que R^b es:



Fórmula XIII

en la que R_8 y R_9 son independientemente hidrógeno o



Fórmula IX

en la que para R_8 y R_9 :

(i) R_{18} es carbono, uno o dos de R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} no adyacentes son O, el resto de R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} son carbono, y es de 0 a 3, R^e son independientemente alquilo C_1-C_3 , alcoxilo C_1-C_3 , amino, alquilamino C_1-C_3 , dialquilamino C_1-C_3 , hidroxilo, alquenilo C_1-C_3 o alquinilo C_1-C_3 , el anillo de la fórmula IX no tiene dobles enlaces, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_p-X_b-(CR_{25}R_{25})_q-$, p es de 0 a 5, q es de 0 a 5, R_{25} son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 y X_b es O;

(ii) R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} y R_{23} son carbono, y es de 0 a 5, R^e son independientemente alquilo C_1-C_3 , alcoxilo C_1-C_3 , amino, alquilamino C_1-C_3 , dialquilamino C_1-C_3 , hidroxilo, alquenilo C_1-C_3 o alquinilo C_1-C_3 , el anillo de la fórmula IX es aromático, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_p-$, p es de 0 a 5 y R_{25} son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; o

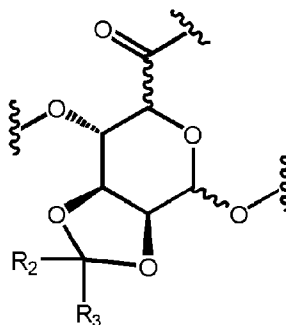
(iii) R_{18} es N, R_{21} es SO_2 , R_{19} , R_{20} , R_{22} y R_{23} son carbono, el anillo de la fórmula IX no tiene dobles enlaces, R_{24} es $-(CR_{25}R_{25})_p-$, p es de 0 a 10 y R_{25} son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; y

en la que R_8 y R_9 no son ambos hidrógeno;

en la que

Y_1 e Y_2 son independientemente hidrógeno o $-PO(OR_5)_2$; o

Y_2 está ausente, e Y_1 , junto con los dos átomos de oxígeno a los que Y_1 e Y_2 están unidos, forman una estructura cíclica tal como se muestra en la fórmula IV



Fórmula IV

en la que

R_2 y R_3 son, independientemente, hidrógeno o una agrupación orgánica que contiene cualquier número de átomos de carbono, 1-30 átomos de carbono, 1-20 átomos de carbono o 1-14 átomos de carbono, y que incluye opcionalmente uno o más heteroátomos tales como oxígeno, azufre o nitrógeno que se agrupan en formatos estructurales lineales, ramificados o cíclicos, siendo agrupaciones de R_2 y R_3 representativas grupo alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, alcoxilo, alcoxilo sustituido, fenoxilo, fenoxilo sustituido, aroxilo, aroxilo sustituido, alquiltio, alquiltio sustituido, feniltio, feniltio sustituido, ariltio, ariltio sustituido, carbonilo, carbonilo sustituido, carboxilo, carboxilo sustituido, amino, amino sustituido, amido, amido sustituido, poliarilo, poliarilo sustituido, cíclico C_3-C_{20} , cíclico C_3-C_{20} sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, aminoácido, poli(etilenglicol), poli(ácido láctico-co-glicólico), péptido o polipéptido; o

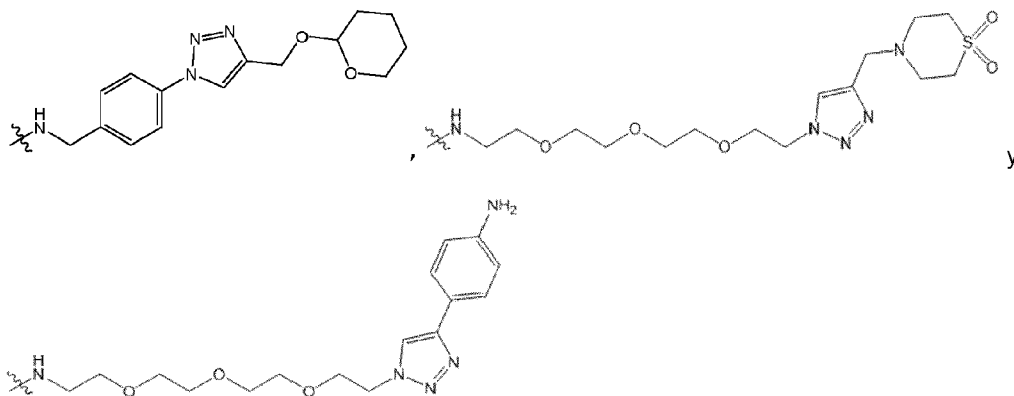
R_2 y R_3 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico no sustituido o sustituido de 3 a 8 miembros; y

R₄ y R₅ son, independientemente, hidrógeno o una agrupación orgánica que contiene cualquier número de átomos de carbono, 1-30 átomos de carbono, 1-20 átomos de carbono o 1-14 átomos de carbono, y que incluye opcionalmente uno o más heteroátomos tales como oxígeno, azufre o nitrógeno que se agrupan en formatos estructurales lineales, ramificados o cíclicos, siendo agrupaciones de R₄ y R₅ representativas grupo alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, alcoxilo, alcoxilo sustituido, fenoxilo, fenoxilo sustituido, aroxilo, aroxilo sustituido, alquiltio, alquiltio sustituido, feniltio, feniltio sustituido, ariltio, ariltio sustituido, carbonilo, carbonilo sustituido, carboxilo, carboxilo sustituido, amino, amino sustituido, amido, amido sustituido, poliarilo, poliarilo sustituido, cíclico C₃-C₂₀, cíclico C₃-C₂₀ sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, aminoácido, poli(etilenglicol), poli(ácido láctico-co-glicólico), péptido o polipéptido,

en la que el material biológico son células neurales, células ganglionares, células del epitelio retiniano, células de la médula suprarrenal, células pulmonares, células de músculo cardíaco, células de osteoclastos, células de la médula ósea, células del bazo, células del timo, células sanguíneas, células miogénicas, queratinocitos o células de músculo liso, y

en la que el material biológico está encapsulado en una cápsula que comprende el alginato modificado.

2. Composición según la reivindicación 1, en la que la cápsula tiene un diámetro medio de 1,0 mm a 1,5 mm.
3. Composición según la reivindicación 1, en la que la cápsula tiene un diámetro medio de 2,0 mm a 2,5 mm.
4. Composición según la reivindicación 1, en la que -X-R₁ se selecciona de:



5. Composición según la reivindicación 1, en la que la cápsula tiene un diámetro medio en un intervalo de 1 mm a 8 mm.

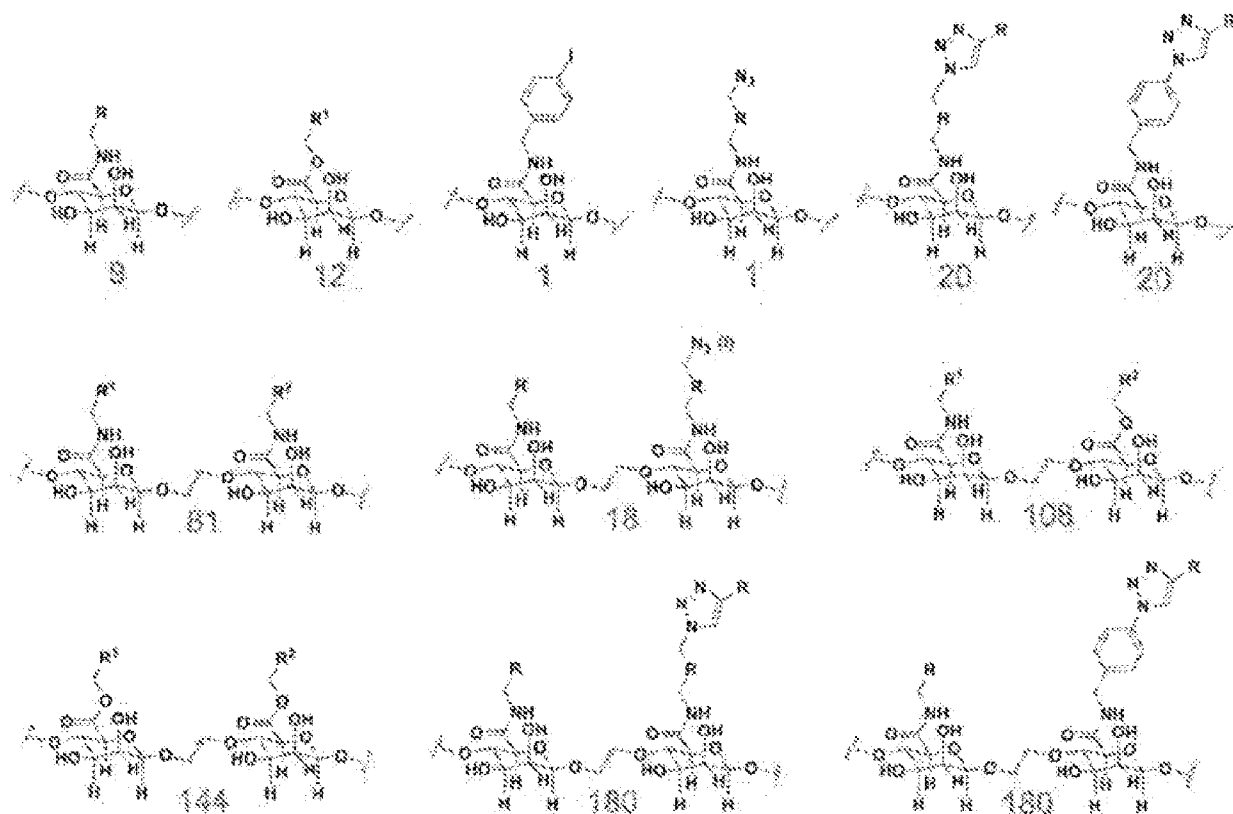


FIG. 1

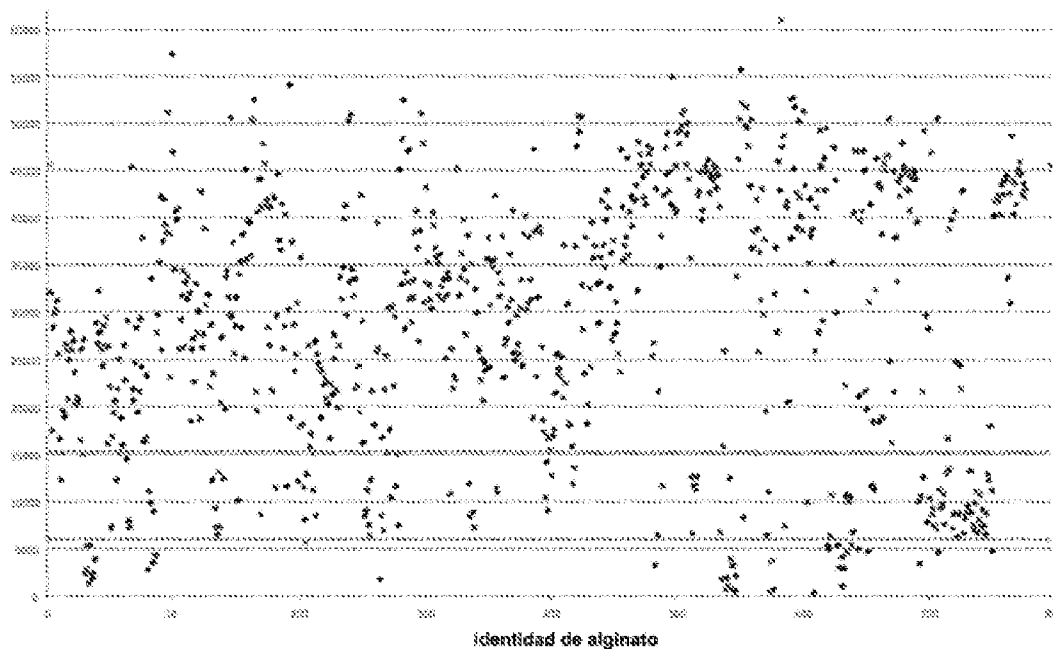


FIG. 2

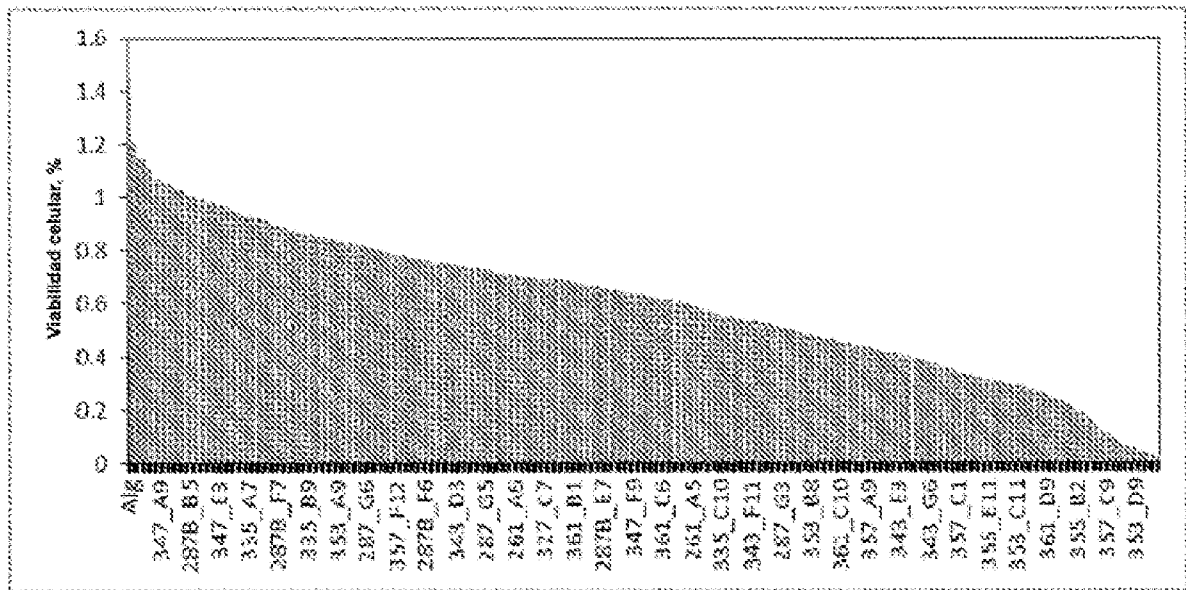


FIG. 3

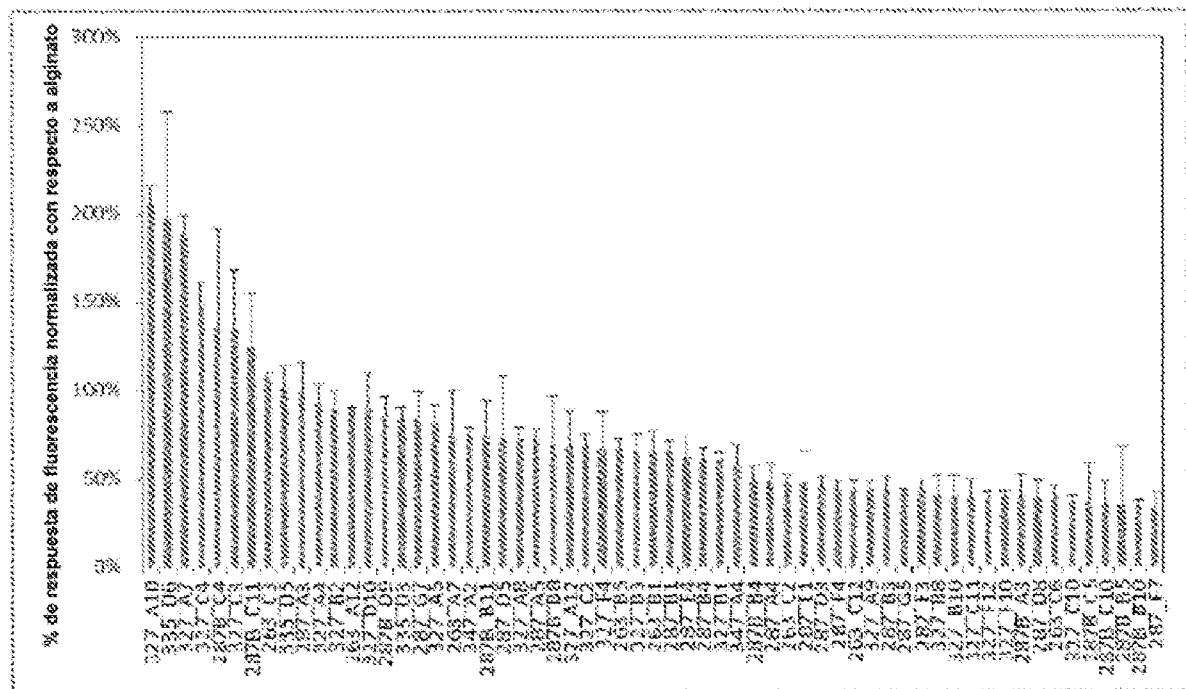


FIG. 4

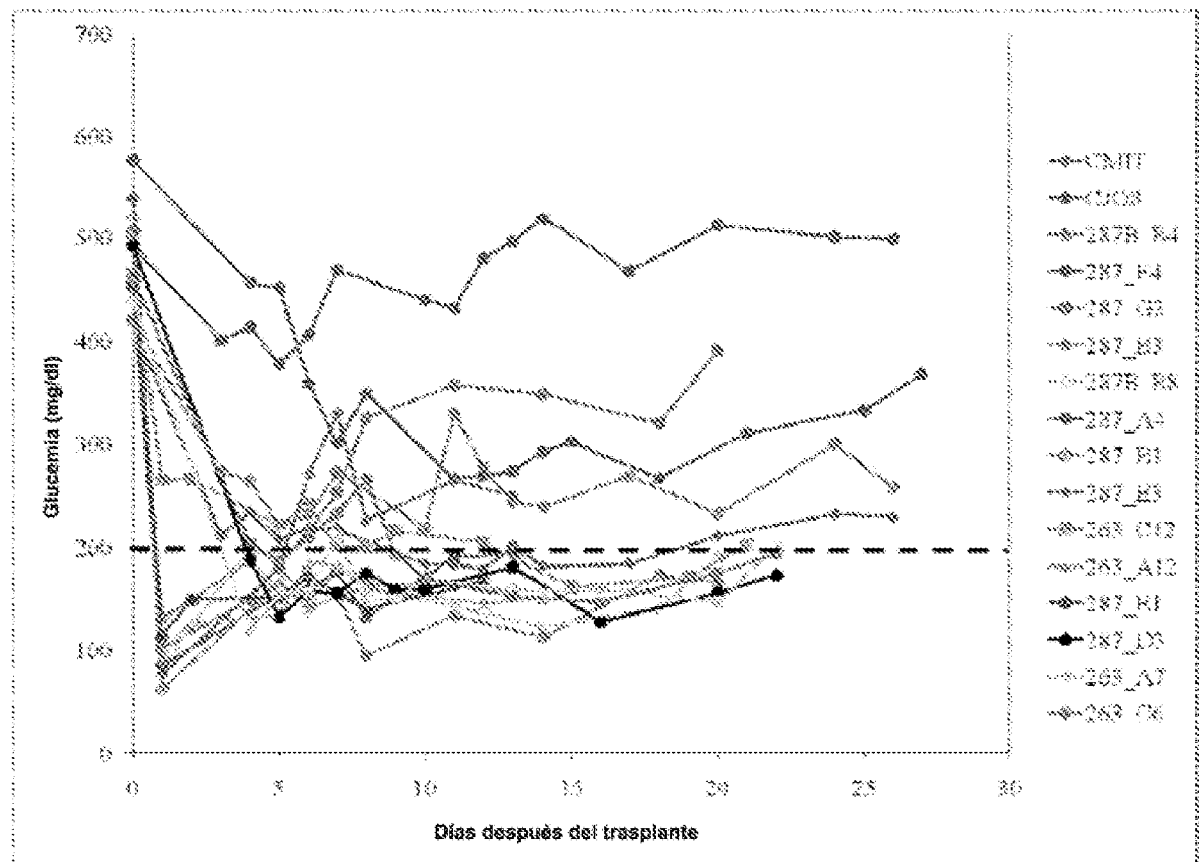


FIG. 5

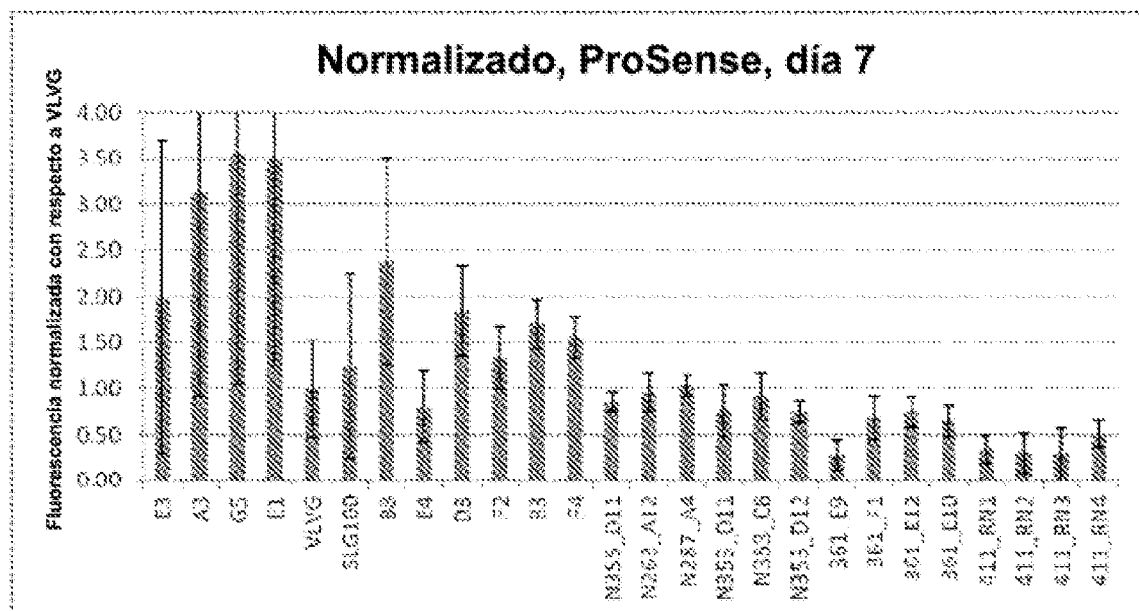


FIG. 6

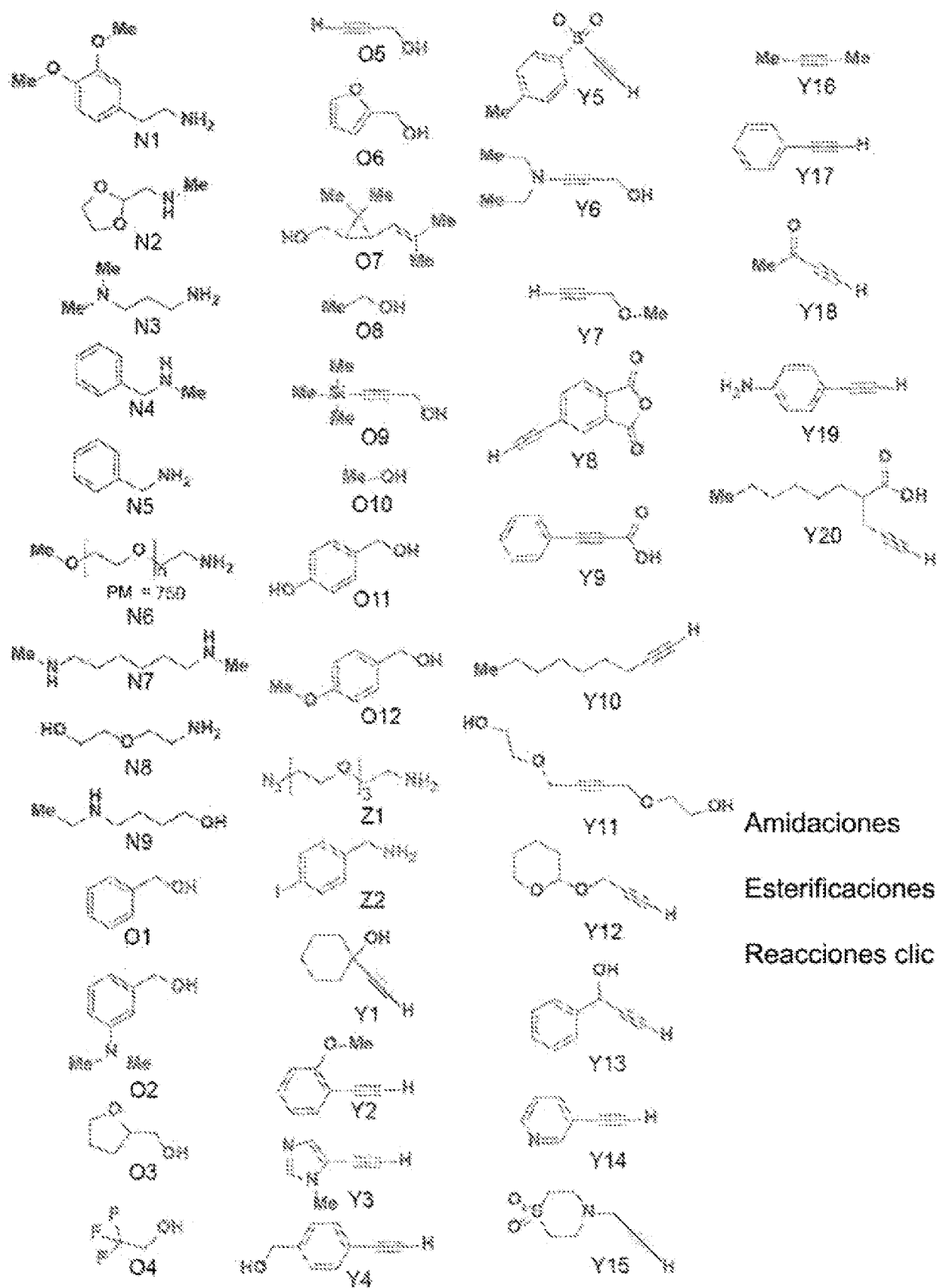


FIG. 7

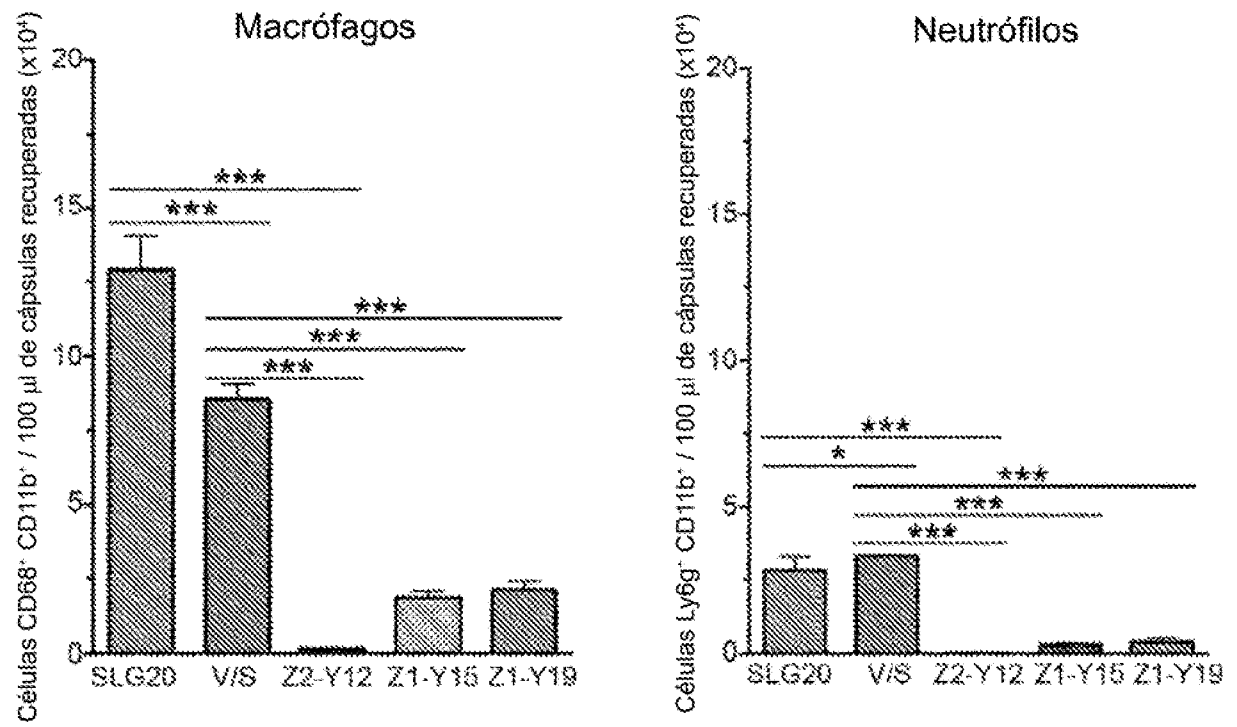


FIG. 8

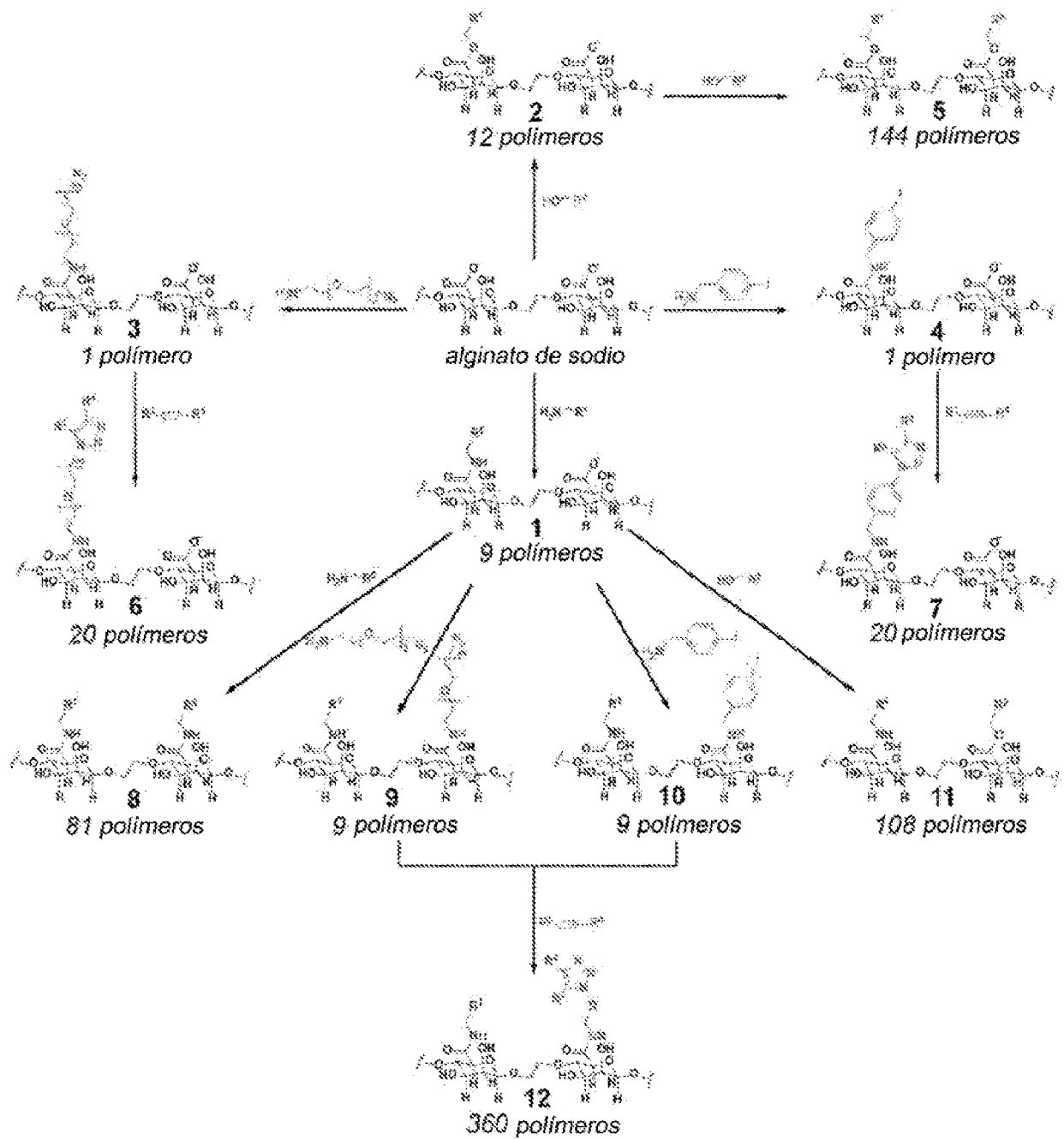


FIG. 9

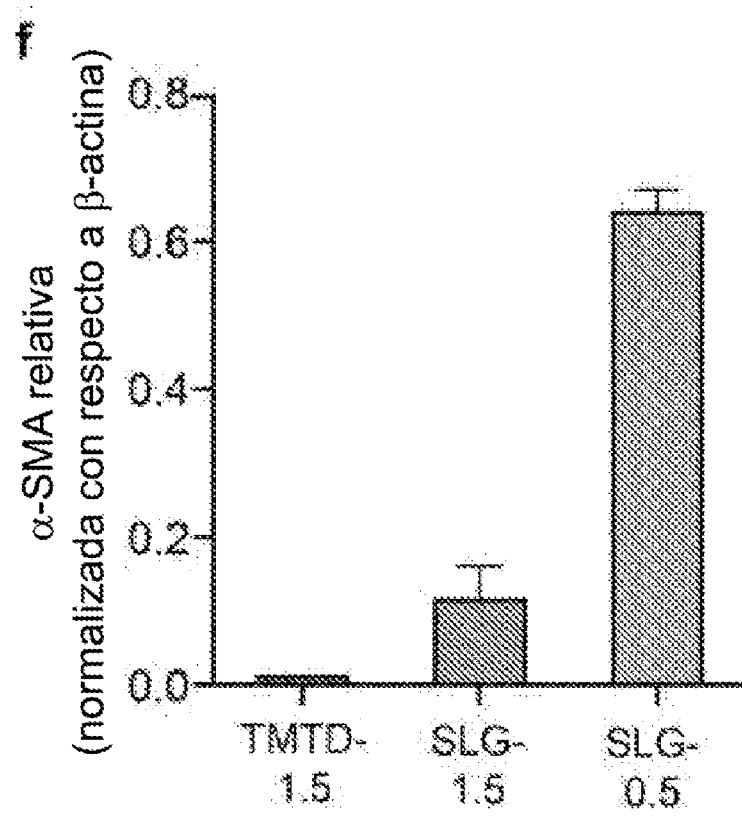


FIG. 10

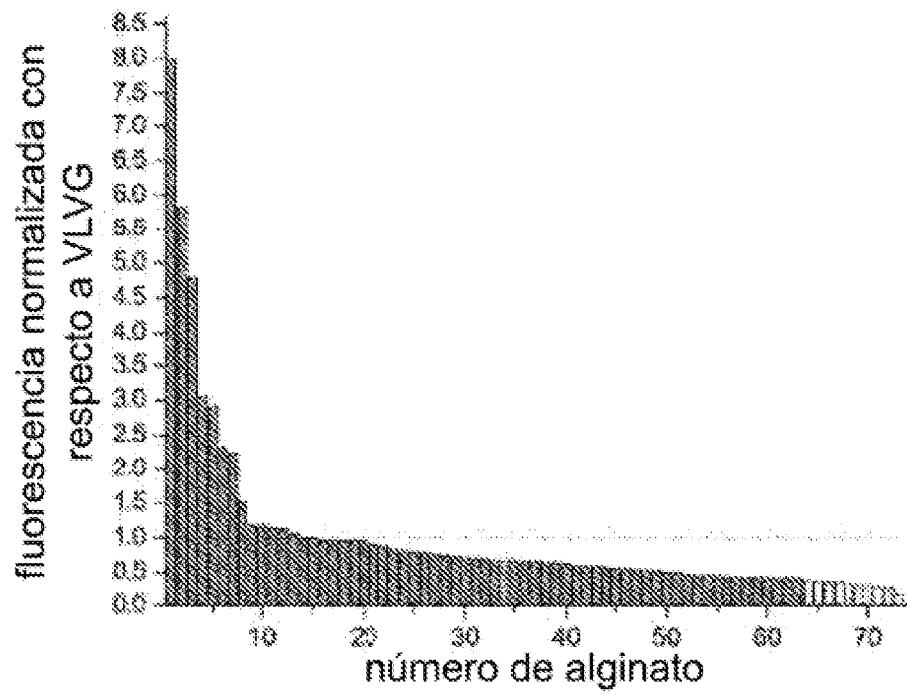


FIG. 11

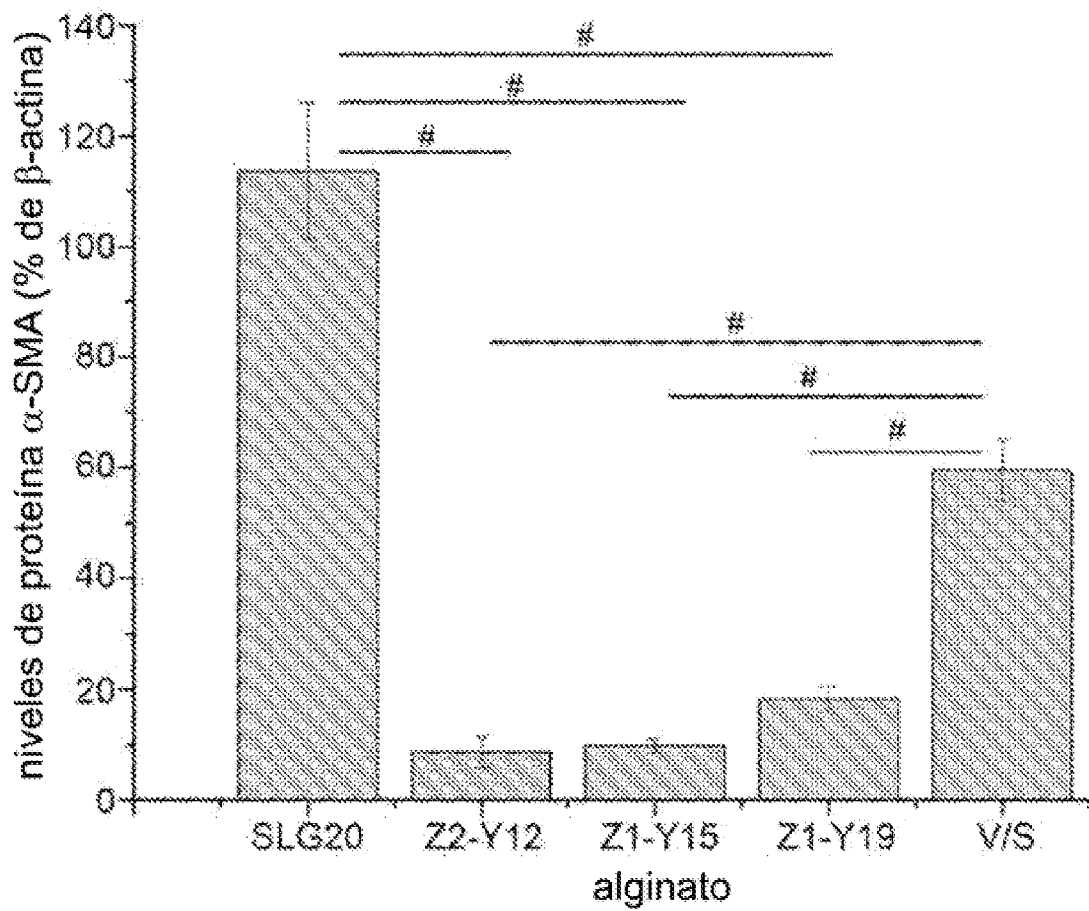


FIG. 12

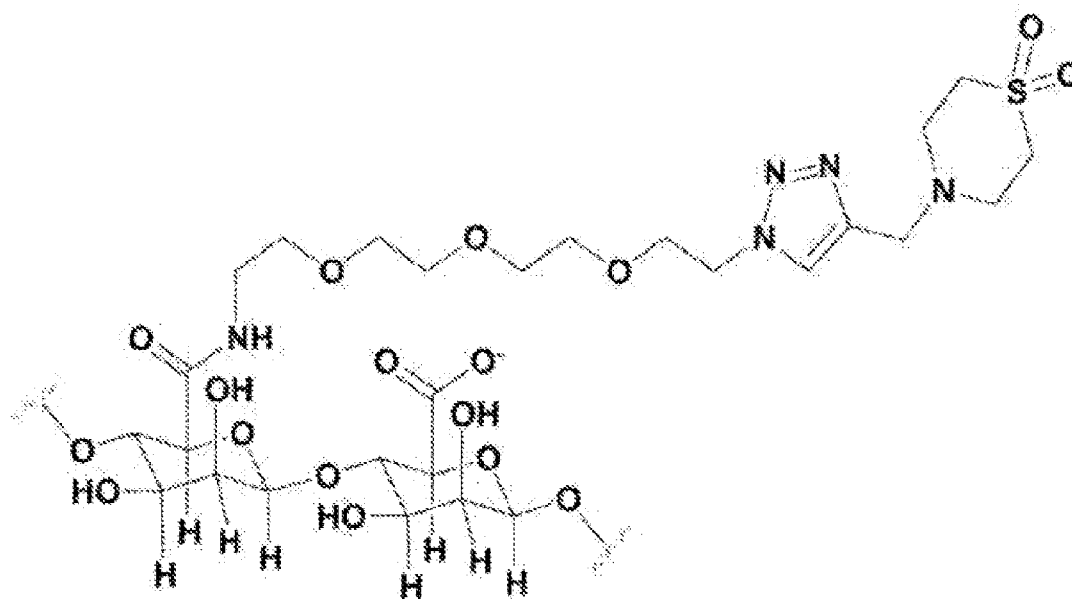


FIG. 13

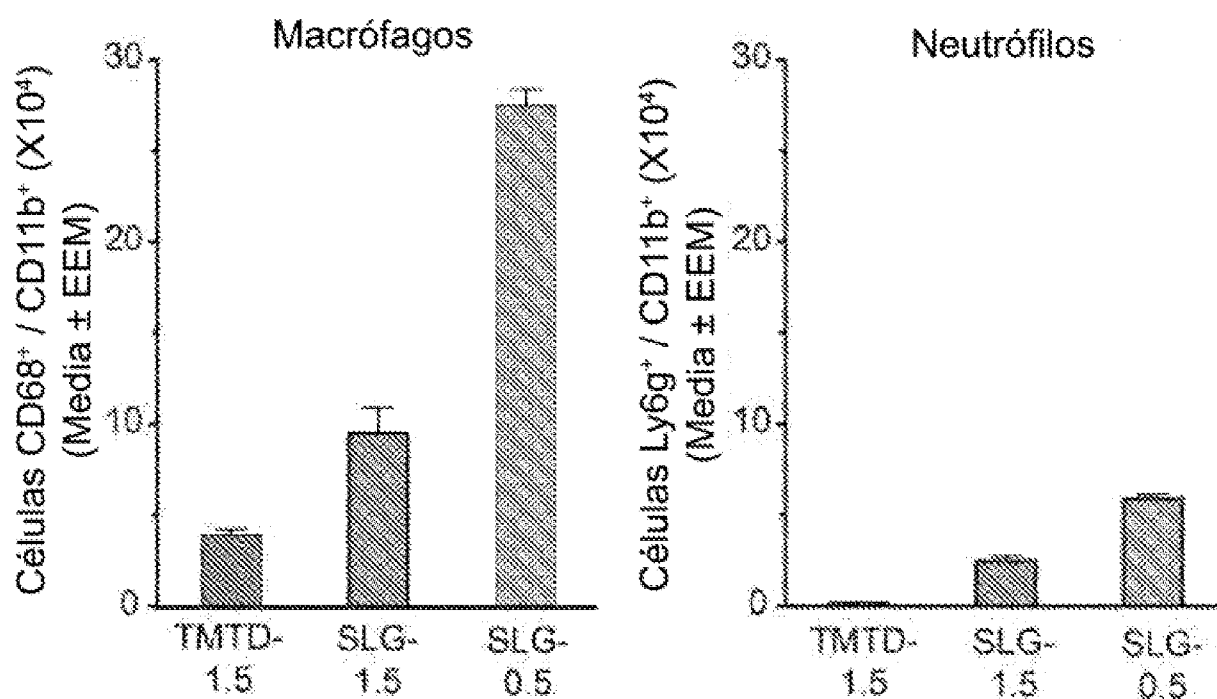


FIG. 14

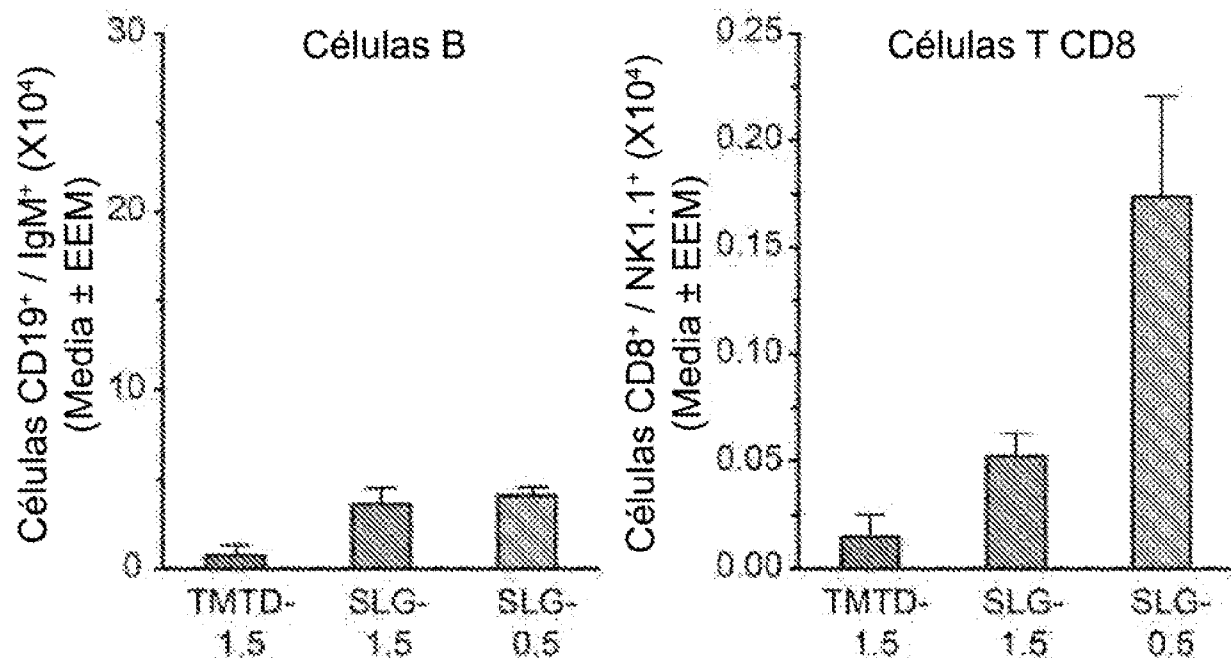


FIG. 15