



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0709138-9 A2**

(22) Data de Depósito: 20/03/2007

(43) Data da Publicação: 28/06/2011

(RPI 2112)



★ B R P I 0 7 0 9 1 3 8 A 2 ★

(51) Int.Cl.:

A61K 45/06 2006.01

A61K 38/14 2006.01

A61K 31/519 2006.01

A61K 31/541 2006.01

(54) Título: **COMBINAÇÃO DE DOIS OU MAIS COMPONENTES DE UM COMPOSTO BIOLOGICAMENTE ATIVO INTACTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, PRIMEIRO COMPONENTE DE UM COMPOSTO BIOLOGICAMENTE ATIVO INTACTO, E, MÉTODOS PARA PREPARAR COMPONENTES DE BLEOMICINA E PARA AUMENTAR A ABSORÇÃO DE UM COMPOSTO BIOLOGICAMENTE ATIVO INTACTO**

(57) Resumo: COMBINAÇÃO DE DOIS OU MAIS COMPONENTES DE UM COMPOSTO BIOLOGICAMENTE ATIVO INTACTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, PRIMEIRO COMPONENTE DE UM COMPOSTO BIOLOGICAMENTE ATIVO INTACTO, E, MÉTODOS PARA PREPARAR COMPONENTES DE BLEOMICINA E PARA AUMENTAR A ABSORÇÃO DE UM COMPOSTO BIOLOGICAMENTE ATIVO INTACTO. A invenção fornece métodos e ferramentas para a auto-montagem de medicamentos. Isto torna possível reduzir problemas associados com a ausência de seletividade, solubilidade reduzida e outras desvantagens de medicamentos intactos.

(30) Prioridade Unionista: 28/03/2006 EP 0611847.7

(73) Titular(es): Koninklijke Philips Electronics N.V.

(72) Inventor(es): Holger Gruell , Marc S. Robillard

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT IB2007050969 de 20/03/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/110811 de 04/10/2007

“COMBINAÇÃO DE DOIS OU MAIS COMPONENTES DE UM COMPOSTO BIOLOGICAMENTE ATIVO INTACTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, PRIMEIRO COMPONENTE DE UM COMPOSTO BIOLOGICAMENTE ATIVO INTACTO, E, MÉTODOS PARA
5 PREPARAR COMPONENTES DE BLEOMICINA E PARA AUMENTAR A ABSORÇÃO DE UM COMPOSTO BIOLOGICAMENTE ATIVO INTACTO”

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção diz respeito a compostos biologicamente
10 ativos e métodos para a liberação de compostos biologicamente ativos, que tornam possível evitar defeitos ou efeitos tóxicos do composto completo administrando-o como componentes separados que permitem a re-montagem *in vivo*.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

A ausência de seletividade de medicamentos sistematicamente administrados é um problema principal. A administração prolongada de concentrações eficazes pode ser dificultada por toxicidades sistêmicas limitantes de dose. Além disso, efeitos colaterais fortes em tecido não alvo são freqüentemente observados. Portanto, muito esforço foi dedicado aos
15 sistemas de liberação de medicamento que efetuam a liberação do medicamento seletivamente no sítio alvo. Um conceito que foi proposto é montar o medicamento *in situ* no local alvo ao invés de administrar o medicamento sistematicamente ativo [Rideout (1986) Science, 233, 561-563; Rideout (1994) Cancer Investigation 12, 189-202]. Neste conceito, os
20 componentes separados, relativamente inativos do medicamento são administrados. O medicamento ativo é formado através de uma reação seletiva entre os dois componentes em sítios onde ambos os componentes são absorvidos. Visto que os componentes separados são relativamente inativos, a toxicidade está localizada no sítio alvo, minimizando desse modo efeitos

colaterais limitantes de dose. Além disso, foi verificado que a ação bimolecular que é necessária para um efeito biológico pode levar a uma curva de resposta de dose mais íngreme comparada aos efeitos biológicos que surgem da ação de uma única molécula. Este aumento da sensibilidade à
5 concentração pode levar a um aumento da janela terapêutica, produzindo um medicamento mais eficaz com efeitos colaterais ainda menores.

Para obter uma reação entre os dois componentes do medicamento em ou dentro de células alvo sem reações colaterais com outras biomoléculas, uma pessoa tem que fazer uso de reações químicas muito
10 seletivas. Uma necessidade para a aplicação bem sucedida de uma tal reação química é que os dois grupos funcionais participantes têm que ter reatividade finamente ajustada de modo que a interferência com funcionalidade coexistente seja evitada. Em condições ideais, os parceiros reativos seriam um biótico, reativo sob condições fisiológicas, e reconhecem apenas um ao outro
15 enquanto ignorando seus ambientes celulares/fisiológicos (bio-ortogonal). As demandas em seletividade impostas por um ambiente biológico excluem o uso de reações mais convencionais e até agora a formação de base de Schiff de hidrazina-aldeído (hidrazona) foi usada com êxito para a montagem de medicamento *in situ in vitro*. Compostos de carbonila (isto é, cetonas e
20 aldeídos) podem formar bases de Schiff reversíveis com aminas primárias mas o equilíbrio em água favorece o carbonila. Entretanto, os produtos de grupos hidrazida ou aminoóxi com grupos carbonila (produzindo hidrazonas e oximas, respectivamente) são favorecidos em água e são muito estáveis sob condições fisiológicas. Em um relato, decanal e octil aminoguanidina
25 mostraram reagir *in situ* a um detergente de lise celular contendo uma hidrazona [Rideout (1994) Cancer Investigation 12, 189-202]. Também, usando a mesma reação, um inibidor de proteína quinase C dicatiônico foi montado *in situ* a partir de dois sais de fosfônio monocatiônico inativos [Rotenberg *et al.* (1991) Proc. Natl. Acad. Sci. 88, 2490-2494; Rideout *et al.*

(1990) Biopolymers 29, 247-262]. Neste caso alguma seletividade do câncer foi obtida porque sais de tetrafenilfosfônio monocatiônico exibem uma absorção aumentada em células cancerosas comparada a células saudáveis devido a potenciais de transmembrana mais altos.

5 Infelizmente a formação de hidrazona ou oxima na reação de Schiff não satisfaz todas as necessidades mencionadas acima para a montagem de medicamento *in vivo*. O mais importante, aldeídos e cetonas não são completamente abióticos. Biomoléculas e metabólitos contendo estes grupos funcionais estão presentes dentro de células. Como um
10 resultado, a reação não é completamente bio-ortogonal. Também, o pH ideal para estas reações é em torno de 5 a 6, que não é inteiramente uma faixa fisiologicamente relevante.

 Uma desvantagem adicional do sistema de Schiff de hidrazina-aldeído é que o produto da reação é uma hidrazona ou oxima. Isto significa
15 que o medicamento ativo montado sempre conterá um tal grupo. Embora seja possível obter moléculas ativas contendo estas funcionalidades, os medicamentos mais conhecidos ou moléculas semelhantes a medicamento não contêm estes grupos. Portanto, o sistema de hidrazona/oxima não é diretamente apropriado para ser usado universalmente para os medicamentos
20 conhecidos que podem beneficiar-se de um método de montagem *in situ*.

 Além disso, o sistema de Schiff de hidrazina-aldeído não facilita o alvejamento ativo de um ou ambos os componentes do medicamento. Na melhor das hipóteses os componentes separados são designados tal que eles têm uma absorção aumentada (passiva) no tecido alvo
25 (como mostrado para os medicamentos de fosfônio Rotenberg *et al.*, 1991, acima). Embora a conjugação de um dos componentes por exemplo a um peptídeo de alvejamento de receptor seja possível, este dispositivo de alvejamento permanecerá ligado ao medicamento depois da montagem de medicamento. Embora isto não necessariamente exclua a aplicação deste

método na montagem de medicamento alvejada *in situ*, ele não é uma opção para a montagem de medicamentos não modificados conhecidos hoje.

A reação de Staudinger é uma reação química alternativa que é biocompatível, abiótica e bio-ortogonal. Na reação de Staudinger (Figura 1A)- um fosfina e uma azida interagem para produzir um aza-ilídeo. Na presença de água, este intermediário hidrolisa espontaneamente para produzir uma amina primária e o óxido de fosfina correspondente [Kohn & Breinbauer 2004) *Angew. Chem. Int. Ed.* 43, 3106-3116]. Bertozzi e colaboradores desenvolvera, uma nova reação de ligação quimiosseletiva, a ligação de Staudinger (Figura 1B), com base na reação de Staudinger clássica [Saxon & Bertozzi (2000) *Science* 287, 2007-2010]. Uma variante de segunda geração da reação de ligação (a ligação de Staudinger “sem traço”) foi desenvolvida para resultar em uma ligação de amida a partir de reagentes de azida e fosfina (Figura 1C).

A ligação de Staudinger tem sido usada com êxito para numerosas aplicações, tais como ligação de peptídeo, síntese de lactama, bioconjugados, rotulagem intracelular, engenharia celular metabólica e micro arranjos. A ligação de Staudinger foi mostrada ser eficaz mesmo *in vivo* (ratos) e os derivados de azida e fosfina provaram ser não tóxicos *in vitro* e *in vivo* [Prescher *et al.* (2004) *Nature*, 430, 873-877]. A liberação alvejada de pró medicamentos foi sugerida por JC Florent of Institut Curie. De acordo com este conceito, um anticorpo monoclonal que porta uma (ou mais) função(ões) azida é administrado ao paciente. Em uma segunda etapa, um pró medicamento não tóxico que porta um grupo trifenilfosfina é administrado. É considerado que quando o pró medicamento alcançaria o anticorpo localmente ligado no corpo, uma reação de Staudinger ocorreria entre as duas funções, com redução do grupo azido em uma amina e subsequente liberação do medicamento [para outros detalhes ver http://www.curie.fr/upload/recherche/unites/unit_43/umrl76cnrs_ic_2001_gb].

pdf, página 2]. Entretanto, devido à instabilidade do pró medicamento em meio de cultura celular, este conceito nunca foi realizado.

A utilidade geral da ligação de Staudinger para a montagem *in vivo* dos componentes do medicamento permaneceu inexplorada.

5 SUMÁRIO DA INVENÇÃO

É um objetivo da presente invenção fornecer compostos biologicamente ativos alternativos ou melhorados, tais como medicamentos ou pró medicamentos, e métodos para a liberação de compostos biologicamente ativos. Uma vantagem da presente invenção é que torna
10 possível evitar defeitos ou efeitos tóxicos do composto biologicamente ativo intacto, enquanto mantendo o efeito desejado do composto biologicamente ativo intacto *in situ*. Isto é obtido administrando-se o composto biologicamente ativo como componentes separados que garantem (re-) montagem *in vivo* do composto biologicamente ativo.

15 Um primeiro aspecto da invenção assim fornece uma combinação de dois ou mais componentes de um composto biologicamente ativo intacto, por meio do qual estes componentes não têm essencialmente nenhuma atividade biológica, e em que estes componentes são funcionalizados com grupos funcionais compatíveis da ligação de Staudinger,
20 de modo a resultar, em contato um com o outro, na (re-) montagem do composto biologicamente ativo ou um composto biologicamente ativo tendo essencialmente a mesma atividade do composto biologicamente ativo intacto.

De acordo com uma forma de realização particular a combinação compreende dois componentes de um composto biologicamente
25 ativo.

De acordo com uma outra forma de realização particular da invenção, pelo menos um dos componentes da combinação de dois ou mais componentes é alvejado, de modo a garantir a remontagem dos componentes no sítio alvo desejado. Os componentes alvo podem ser inerentemente

alvejados. Adicional ou alternativamente, eles podem compreender uma porção de alvejamento que garante o alvejamento do composto a um sítio alvo desejado dentro do corpo.

5 De acordo com uma outra forma de realização particular da invenção, pelo menos um dos componentes da combinação de dois ou mais componentes é fornecido com um rótulo detectável, de modo a permitir o rastreamento do componente.

10 Uma forma de realização particular da invenção fornece uma combinação de componentes de um composto biologicamente ativo intacto de acordo com a presente invenção, em que o composto biologicamente ativo tem um grupo amida, e a re-montagem dos componentes resulta na geração deste grupo amida.

15 A combinação de componentes de um composto biologicamente ativo de acordo com a presente invenção, é intencionada para a administração separada dos componentes, de modo a garantir a (re-) montagem dos componentes *in vivo*. Entretanto é considerado que os componentes da combinação da invenção podem ser fornecidos como composições farmacêuticas separadas, todas em mistura com um carreador ou excipiente farmacêuticamente aceitáveis, ou como uma composição
20 farmacêutica, contanto que os compostos sejam fisicamente separados um do outro.

A presente invenção fornece combinações de componentes de compostos biologicamente ativos que são funcionalizados de modo a (re-) montar em um composto biologicamente ativo intacto ou um composto tendo
25 essencialmente a mesma atividade como o composto biologicamente ativo com base na ligação de Staudinger sem traço e não sem traço.

Mais particularmente, a presente invenção fornece combinações de pelo menos dois componentes de um composto biologicamente ativo intacto, em que os grupos funcionais fornecidos nos

componentes representam um número igual de grupos funcionais selecionados de (a) e (b); em que (a) é um grupo triarilfosfina que é orto-substituído com um grupo alquiloxicarbonila, por meio do qual o componente é ligado ao triarilfosfina em uma das posições remanescentes de um dos grupos arila através de uma ligação não reativa ou, um grupo triarilfosfina, por meio do qual o componente é ligado em um tal modo que o triarilfosfina é orto-substituído com o componente através de uma ligação carbonilóxi (-CO-O-) ou carboniltio (-CO-S-); e em que (b) é um grupo azida.

Em uma outra forma de realização particular, pelo menos um dos componentes que portam fosfina na combinação da invenção é alvejado por via de uma porção de alvejamento, que é ligada a um grupo arila do triarilfosfina.

De acordo com uma forma de realização alternativa, pelo menos um componente que porta fosfina na combinação da invenção compreende um grupo triarilfosfina que é orto-substituído com um grupo alquiloxicarbonila, e compreende a porção de alvejamento ligada ao alquila do grupo alquiloxicarbonila.

O fornecimento de um composto biologicamente ativo como uma combinação de componentes ao invés do composto biologicamente ativo intacto torna possível evitar certas desvantagens do composto biologicamente ativo intacto. Assim, de acordo com uma forma de realização, a solubilidade dos componentes da combinação da invenção é melhorada comparada à solubilidade do composto biologicamente ativo intacto correspondente.

Mais particularmente, a solubilidade do componente que porta fosfina da combinação da presente invenção pode ser aumentada por modificação do fosfina.

Adicional ou alternativamente, a estabilidade e/ou toxicidade dos componentes da combinação da invenção são melhoradas comparada à solubilidade do composto biologicamente ativo intacto correspondente.

Uma forma de realização específica da presente invenção diz respeito a uma combinação de componentes do medicamento metotrexato, em que os componentes correspondem às partes da molécula de metotrexato em cada lado do grupo amida.

5 Uma outra forma de realização específica da invenção diz respeito a uma combinação de componentes do medicamento bleomicina, mais particularmente uma combinação de um primeiro e um segundo componente, em que o primeiro componente corresponde ao domínio de ligação de metal de bleomicina e em que o segundo componente corresponde
10 ao domínio de ligação de DNA de bleomicina.

 Em um outro aspecto, a presente invenção fornece composições farmacêuticas, compreendendo um carreador farmacêutico ou excipiente em mistura com um componente de um composto biologicamente ativo intacto de acordo com a presente invenção, que é um componente não
15 tendo substancialmente nenhuma atividade biológica e funcionalizado com um grupo que é reativo em uma ligação de Staudinger.

 Ainda em um outro aspecto, a invenção fornece um primeiro componente de um composto biologicamente ativo intacto, não tendo substancialmente nenhuma atividade biológica e caracterizado ainda em que
20 ele é funcionalizado com um grupo que é reativo em uma ligação de Staudinger, tal que o contato com um segundo componente resulta em (re-) montagem do composto biologicamente ativo intacto ou um composto tendo essencialmente a mesma atividade como o composto biologicamente ativo intacto e por meio do qual os componentes são caracterizados ainda em que
25 eles compreendem uma porção de alvejamento.

 Ainda um outro aspecto da invenção fornece um método para preparar componentes de um composto biologicamente ativo de acordo com a presente invenção. Formas de realização específicas deste aspecto da invenção dizem respeito a um método para preparar componentes de

bleomicina, componentes estes que são capazes de re-montagem na bleomicina intacta em contato entre si. Os métodos compreendem as etapas seguintes: (a) fornecer o domínio de ligação de metal de bleomicina; (b) fornecer o domínio de ligação de DNA de bleomicina; e (c) fornecer, em cada
5 um destes domínios de bleomicina, na posição que liga estes domínios no medicamento intacto, os grupos funcionais respectivos capazes de interagir em uma ligação de Staudinger;

Ainda um outro aspecto da presente invenção diz respeito a métodos para aumentar a absorção de um composto biologicamente ativo
10 intacto, compreendendo as etapas de: (a) fornecer dois componentes do composto biologicamente ativo intacto, que quando re-montados resultam no composto biologicamente ativo intacto ou um composto tendo essencialmente a mesma atividade como o composto biologicamente ativo intacto; e (b) fornecer cada um destes componentes com um triarilfosfina ou um grupo
15 funcional em azida capaz de reagirem juntos na ligação de Staudinger, para permitir a (re-) montagem do composto biologicamente ativo (intacto); O mais particularmente, o componente mais hidrofóbico dos dois componentes é modificado com um grupo triarilfosfina. Opcionalmente, o grupo triarilfosfina é modificado ainda por um grupo adicional que aumenta a solubilidade em
20 água do componente.

Ainda em um outro aspecto, a presente invenção fornece métodos de tratamento de doenças que são suscetíveis ao tratamento com um composto biologicamente ativo intacto, método este que compreende administrar ao paciente que sofre de uma tal doença, uma combinação dos
25 componentes do composto biologicamente ativo intacto, de acordo com a presente invenção.

A presente invenção evita as limitações acima mencionadas das reações de Schiff correntemente usadas e amplia o escopo do método de montagem de medicamento usando-se a ligação de Staudinger bio-ortogonal

seletiva. Os parceiros de reação da ligação de Staudinger, um fosfina e uma azida orgânica, são completamente abióticos, essencialmente não reativos para biomoléculas dentro de ou nas superfícies de células, e reagem em condições fisiológicas. Além disso, esta reação é a única reação de ligação
5 que provou utilidade em um ambiente celular e em ratos.

A auto-montagem dos compostos usando a ligação de Staudinger, por exemplo, a montagem *in vivo* de compostos biologicamente ativos ou compostos que podem ser ativados em compostos biologicamente ativos, tem várias vantagens comparadas às outras reações bio-ortogonais
10 supostas: 1) ela é uma reação verdadeiramente bio-ortogonal e biocompatível que também pode ser usada dentro de células, 2) a ligação sem traço permite que a montagem sem traço de compostos biologicamente ativos contendo amida conhecidos, 3) a ligação sem traço permite o alvejamento sem traço de um dos componentes aumentando a efetividade do composto biologicamente
15 ativo e diminuindo o dano ao tecido saudável. Em outras palavras, o grau de inclinação da curva de resposta de dose (e portanto a janela terapêutica) pode ser aumentado ainda comparado aos dois sistemas de componente com base no sistema de Schiff de hidrazina-aldeído conhecido atualmente.

As características, aspetos e vantagens acima e outros da
20 presente invenção tornar-se-ão evidentes a partir da seguinte descrição detalhada, tomada em combinação com os desenhos anexos, que ilustram, por via de exemplo, os princípios da invenção. Esta descrição é dada visando exemplo apenas, sem limitar o escopo da invenção. As Figuras de referência cotadas abaixo referem-se aos desenhos anexos.

25 BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A Figura 1 mostra uma representação esquemática da reação de Staudinger (A), da ligação de Staudinger (B) e da ligação de Staudinger sem traço (C).

A Figura 2 mostra uma representação esquemática da reação

de dois componentes de um composto biologicamente ativo funcionalizado com um fosfina e uma azida de acordo com uma forma de realização da presente invenção.

A Figura 3 mostra a ligação de Staudinger não sem traço.

5 A Figura 4 mostra, de acordo com uma forma de realização particular da invenção, a reação do domínio de ligação de DNA funcionalizado de bleomicina com o domínio de ligação de metal funcionalizado de bleomicina de acordo com uma forma de realização da presente invenção.

10 A Figura 5 mostra, de acordo com uma forma de realização particular da invenção, a reação dos componentes funcionalizados de metotrexato de acordo com uma forma de realização da presente invenção.

Figura 6 O dispositivo de alvejamento que pode ser usado em combinação com muitos medicamentos anticâncer é mostrado na figura 6.

15 A Figura 7 mostra, de acordo com uma forma de realização particular da invenção, a reação de componentes funcionalizados de Piroxicam de acordo com uma forma de realização da presente invenção.

A Figura 8 ilustra a formação de Pteridina fosfina.

20 DESCRIÇÃO DETALHADA DAS FORMAS DE REALIZAÇÃO PREFERIDAS

A presente invenção será descrita com respeito às formas de realização particulares e com referência a certos desenhos mas a invenção não é limitada a estes mas apenas pelas reivindicações. Quaisquer sinais de referência nas reivindicações não devem ser interpretados como limitando o escopo. Os desenhos descritos são apenas esquemáticos e não são limitantes. Nos desenhos, o tamanho de alguns dos elementos pode ser exagerado e não desenhados em escala para propósitos ilustrativos. Onde o termo “compreendendo” é usado na presente descrição e reivindicações, ele não exclui outros elementos ou etapas. Onde um artigo indefinido ou definido é

usado quando referindo-se a um nome singular por exemplo, “um/uma”, “o/a”, este inclui um plural deste nome a menos que outra coisa seja especificamente estabelecida.

Além disso, os termos primeiro, segundo, terceiro e
5 semelhantes na descrição e nas reivindicações, são usados para distinguir entre elementos similares e não necessariamente para descrever uma ordem seqüencial ou cronológica. Deve ser entendido que os termos assim usados são permutável sob circunstâncias apropriadas e que as formas de realização da invenção descritas aqui são capazes de operação em outras seqüências em
10 comparação às descritas ou ilustradas aqui.

Os termos ou definições usados aqui são fornecidos somente para ajudar no entendimento da invenção.

A presente invenção apresenta novas aplicações da ligação de Staudinger, mais particularmente no contexto de liberação do medicamento.
15 A “ligação de Staudinger” como referido no presente pedido refere-se a uma modificação da reação de Staudinger, resultando na ligação de duas moléculas. Na “reação de Staudinger”, uma reação ocorre entre um fosfina e um azida para produzir um aza-ilídeo (Fig. 1A). Na presença de água, este intermediário hidrolisa espontaneamente para produzir uma amina primária e
20 o óxido de fosfina correspondente. O fosfina e a azida reagem entre si facilmente em água na temperatura ambiente.

Na ligação de Staudinger, a reação de Staudinger foi modificada para evitar a hidrólise do intermediário de aza-ilídeo. Isto pode ser obtido usando em dois métodos gerais. Em um primeiro método, um fosfina
25 que porta um armadilha eletrofílica, por exemplo, éster metílico, foi designado que permite o rearranjo intramolecular do intermediário de aza-ilídeo nucleofílico instável em um aduto estável antes que tenha possibilidade de hidrólise. Assim, neste método a ligação de Staudinger procede por reação deste triarilfosfina modificado e bioconjugado com um conjugado azida,

depois que a ciclização intramolecular forneça uma ligação de amida e óxido de fosfina. Esta ligação é referida como a ligação de Staudinger “não sem traço” (Fig. 1B), visto que o produto de ligação contém um resíduo de óxido de trifenilfosfina anexo.

5 Uma ligação de Staudinger “sem traço” foi desenvolvida para gerar uma ligação de amida simples a partir dos reagentes de azida e fosfina (Figura 1C). Esta reação utiliza fosfinas que portam um grupo acila transferível. A reação com azidas gera, depois do rearranjo do aza-ilídeo intermediário e da hidrólise, o produto ligado à amida e um óxido de fosfina
10 liberado.

 O uso da ligação de Staudinger tanto “não sem traço” quanto “sem traço” é considerado dentro do contexto da presente invenção.

 O termo “composto biologicamente ativo” como usado aqui no geral refere-se a uma molécula com atividade biológica potencial quando
15 administrado a um paciente. Assim ele inclui todos os medicamentos, compostos farmacêuticos, enzimas terapêuticas e proteínas, etc. Incluídos dentro do escopo deste termo estão ambos os compostos que são ativos por si, assim como compostos que são ativados em contato com moléculas específicas no corpo, por exemplo, ativação por enzimas endógenas.

20 O termo “componente de um composto biologicamente ativo” ou “componente BAC” como usado na presente invenção diz respeito a uma parte de um composto biologicamente ativo, que é crítica à sua atividade, mas por si só não é biologicamente ativa. Um componente de um composto biologicamente ativo é assim por definição apenas uma fração do composto
25 biologicamente ativo intacto e não compreende o composto biologicamente ativo completo ou intacto. A (re-) montagem dos componentes de um composto biologicamente ativo de acordo com a presente invenção pode resultar em um composto que é idêntico com o composto biologicamente ativo intacto ou que tem essencialmente a mesma atividade como o composto

biologicamente ativo intacto.

Como usado aqui o termo “intacto” quando referindo-se a um composto biologicamente ativo é usado para referir-se ao composto biologicamente ativo como originalmente desenvolvido e, onde aplicável, comercializado.

Os termos “funcionalização” e “funcionalizado” como usado aqui referem-se à adição ou presença de um grupo funcional, que no contexto da presente invenção referem-se aos grupos funcionais que interagem na ligação de Staudinger não sem traço ou sem traço. Embora formas de realização específicas sejam descritas aqui, no geral os componentes do composto biologicamente ativo que porta um grupo funcional em fosfina ou azida serão referidos como o ‘componente que porta fosfina’ e o ‘componente que porta azida’, respectivamente. Como as ligações sempre requerem pelo menos um par de componentes, estes no geral também serão referidos como o ‘primeiro’ e o ‘segundo’ componente, respectivamente, dentro de um tal par, não obstante que mais do que um componente que porta fosfina e mais do que um componente que porta azida pode ser considerado.

Os termos “atividade farmacêutica reduzida” ou “substancialmente biologicamente inativo” como usado aqui para referir-se a um componente de um composto biologicamente ativo, indicam uma atividade ou efeito terapêutico que, como determinado por intermédio de ensaios padrão, é reduzido ou negligível comparada com a atividade ou efeito terapêutico do composto biologicamente ativo intacto. A atividade reduzida de um componente BAC pode ser uma atividade que é menos do que 5 %, menos do que 1 %, menos do que 0,1 % ou até menos do que 0,01 % da atividade do composto biologicamente ativo intacto. O termo “essencialmente a mesma atividade como o composto biologicamente ativo intacto”, quando referindo-se ao composto obtido *in vivo* depois da (re-) montagem dos componentes da invenção, refere-se ao fato de que a atividade farmacológica

ou biológica do dito composto biologicamente ativo depois da (re-) montagem é pelo menos 70 %, mais particularmente pelo menos 80 %, mesmo mais particularmente pelo menos 90 %, o mais particularmente entre 95 a 100 % comparado ao composto biologicamente ativo intacto.

5 O termo “carreador ou excipiente farmaceuticamente aceitáveis” como usado aqui em relação às composições farmacêuticas significa qualquer material ou substância com a qual os componentes da presente invenção, podem ser formulados de modo a facilitar sua aplicação ou disseminação ao loco a ser tratado, por exemplo por dissolução, dispersão ou
10 difusão do dito componente e/ou a facilitar seu armazenamento, transporte ou manejo sem prejudicar sua capacidade para re-montar em um composto biologicamente ativo. O carreador farmaceuticamente aceitável pode ser um sólido ou um líquido ou um gás que foi comprimido para formar um líquido, isto é, as composições desta invenção podem adequadamente ser usadas como
15 concentrados, emulsões, soluções, granulados, poeiras, pulverizações, aerossóis, pelotas ou pós. Carreadores farmacêuticos adequados para o uso nas ditas composições farmacêuticas e suas formulação são bem conhecidos àqueles habilitados na técnica.

 Em um aspecto, a presente invenção é fundamentada no
20 conceito de que a administração de um composto biologicamente ativo na forma de componentes substancialmente inativos deste pode ter várias vantagens, tais como efeitos colaterais reduzidos, absorção melhorada, toxicidade sistêmica reduzida etc. Além disso, a presente invenção determina que pelo uso da ligação de Staudinger para recombinar os componentes BAC
25 *in vivo*, a re-montagem eficiente dos componentes *in vivo* pode ser garantida. Finalmente, a presente invenção determina que pelo uso da ligação de Staudinger sem traço, um alveijamento sem traço também pode ser garantido. Em geral, a natureza do composto biologicamente ativo considerado dentro do contexto do presente pedido não é crítica. Assim, compostos

biologicamente ativos adequados para o uso no contexto da presente invenção incluem mas não são limitados a agentes antiproliferativos/anti-tumor, antibióticos, agentes anti-inflamatórios, agentes anti-virais, agentes anti-hipertensivos, e agentes quimiossensibilizantes. Não obstante, é considerado
5 que com base na estrutura e relação estrutura-atividade, alguns compostos biologicamente ativos podem ser mais facilmente acessíveis à presente invenção do que outros. Isto é descrito mais em detalhe abaixo.

De acordo com um primeiro aspecto da presente invenção, componentes substancialmente inativos de um composto biologicamente ativo
10 são fornecidos que são funcionalizados, de modo a serem capazes de (re-) montar no composto biologicamente ativo intacto ou um composto tendo essencialmente a mesma atividade como o composto biologicamente ativo intacto.

Os componentes substancialmente inativos de um composto
15 biologicamente ativo são obtidos por síntese direta dos componentes ou por dissolução de um composto biologicamente ativo intacto em componentes. A seleção da natureza dos componentes é primeiramente determinada pela necessidade de que todos os componentes do composto biologicamente ativo são substancialmente inativos e/ou que os componentes são tais que eles não
20 apresentam (ou podem ser modificados para evitar) as desvantagens inerentes do composto biologicamente ativo intacto. Além disso, a seleção da natureza dos componentes será influenciada por parâmetros diferentes incluindo, mas não limitados, à acessibilidade à funcionalização de acordo com a invenção, tamanho e estabilidade dos componentes, solubilidade e à capacidade para
25 fixar outras porções, tais como porções de alveamento (ver abaixo) etc. De acordo com uma forma de realização particular a presente invenção fornece o uso de dois componentes de um composto biologicamente ativo, por meio do qual na (re-) montagem dos dois componentes o composto biologicamente ativo intacto ou um composto tendo essencialmente a mesma atividade como

o composto biologicamente ativo intacto é obtido. Alternativamente, o uso de mais do que dois componentes pode ser considerado (por exemplo, 3 ou 4), contanto que sua (re-) montagem apropriada no composto biologicamente ativo intacto ou um composto tendo essencialmente a mesma atividade como o composto biologicamente ativo intacto possa ser garantida. De modo a obter isto, a presente invenção determina que os componentes são fornecidos com (um mesmo número de) grupos funcionais capazes de interagir na ligação de Staudinger, na (naquelas) posição(ões) ligando os componentes respectivos no composto biologicamente ativo intacto.

Como detalhado abaixo, uma forma de realização da presente invenção fornece componentes de um composto biologicamente ativo cujo composto, em sua forma intacta, compreende uma ligação amida. Componentes deste composto podem ser gerados, tal que, na (re-) montagem, a ligação amida que resulta da ligação corresponde à ligação amida no composto biologicamente ativo intacto. Os componentes depois são modificados para compreender por exemplo, um grupo triarilfosfina e um grupo azida, respectivamente, para permitir uma ligação sem traço entre os componentes.

De acordo com uma forma de realização da presente invenção os componentes de um composto biologicamente ativo são substancialmente inativos, mesmo antes de sua funcionalização. Em uma outra forma de realização, os componentes do composto biologicamente ativo tornam-se substancialmente inativos como um resultado de sua funcionalização.

A presente invenção leva em consideração a montagem dos componentes de um composto biologicamente ativo com base na ligação de Staudinger não sem traço ou sem traço. Dependendo do tipo de ligação considerada, a natureza do grupo fosfina que é usado para funcionalizar o primeiro componente que interage com o grupo azida do segundo componente variará. Mais especificamente, para a ligação de Staudinger não sem traço, o

primeiro componente é fornecido com um grupo triarilfosfina, que é orto-substituído com um grupo alquilocarbonila (ver também a Figura 1B). O primeiro componente do composto biologicamente ativo é ligado ao triarilfosfina em uma das posições remanescentes de um dos grupos arila

5 através de uma ligação não reativa. Para a ligação sem traço, o primeiro componente é fornecido com um grupo triarilfosfina em um tal modo resultando em um triarilfosfina que é orto-substituído com o primeiro componente da molécula biologicamente ativa através de uma ligação carbonilóxi (-CO-O-) ou carboniltio (-CO-S-) (ver também a Figura 1C).

10 Mais particularmente, em ambas as formas de realização, o triarilfosfina é um grupo trifenilfosfina, que é opcionalmente substituído. Conseqüentemente, dependendo da ligação considerada, o composto biologicamente ativo intacto compreenderá, depois da (re-) montagem com base nestas ligações, uma ligação amida conjugada ao óxido de triarilfosfina (ligação de Staudinger não

15 sem traço) ou uma ligação amida (ligação de Staudinger sem traço).

A escolha da ligação que é confiada, será determinada em parte pela natureza do composto biologicamente ativo intacto. Por exemplo, para aqueles compostos farmacológicos que são conhecidos compreender uma ligação amida, ou onde é conhecido que a presença de uma ligação amida não

20 afeta substancialmente sua atividade (isto é, resulta em um composto tendo essencialmente a mesma atividade como o composto biologicamente ativo intacto), a ligação de Staudinger sem traço será preferencialmente confiada. Conseqüentemente, uma forma de realização particular da invenção diz respeito ao fornecimento de componentes substancialmente inativos de um

25 composto biologicamente ativo que naturalmente contém uma ligação amida, por meio da qual os componentes são funcionalizados com um grupo fosfina que porta um grupo acila transferível e uma azida, respectivamente. De acordo com esta forma de realização a re-montagem dos componentes do composto biologicamente ativo resultará em um composto farmacológico ou

um composto farmacológico essencialmente intacto que é idêntico ou quase idêntico ao composto farmacológico intacto. Uma lista não completa de compostos farmacêuticos com ligações amida compreende (poli)peptídeos bio-ativos, por exemplo, hormônios de peptídeo e enzimas, ligadores de receptor, e medicamentos derivados de compostos semelhantes a aminoácido, oligonucleotídeos, carboidratos, mas também certas classes de compostos inorgânicos tais como polímeros de condensação, por exemplo, o microbicida SAMMA. O uso de componentes funcionalizados de bleomicina e metotrexato de acordo com a presente invenção é explicado na seção de exemplos.

Uma forma de realização do conceito geral do uso da ligação de Staudinger sem traço em montagem de compostos biologicamente ativos de acordo com a invenção é ilustrada na Figura 2. Um composto biologicamente ativo tal como um medicamento contendo uma ligação amida é dividido em dois componentes (A e B) correspondendo aos resíduos em ambos os lados da funcionalidade amida do medicamento original. O Componente A é funcionalizado com a sonda de fosfina de Staudinger sem traço e o Componente B é funcionalizado com uma azida. Quando ambos os componentes encontram-se *in vivo* a ligação sem traço resultante entre estes dois componentes fornece o medicamento contendo amida intacto.

De acordo com uma outra forma de realização a invenção fornece componentes substancialmente inativos de um composto biologicamente ativo que naturalmente contém uma ligação amida conjugada a um óxido de fosfina, ou um composto biologicamente ativo para que a presença de uma ligação amida conjugado a um óxido de fosfina seja conhecida (ou fosse determinada) não para afetar significativamente a atividade biológica ou terapêutica do composto biologicamente ativo, por exemplo, resultando em um composto biologicamente ativo tendo essencialmente a mesma atividade biológica como o composto

biologicamente ativo intacto. De acordo com esta forma de realização a invenção fornece componentes substancialmente inativos de um composto biologicamente ativo por meio do qual o primeiro componente é funcionalizado com um triarilfosfina através de uma ligação éster ou tioéster na posição orto no arila em relação à substância fosforescente (sem traço), ou através de uma ligação não reativa em um arila do triarilfosfina que é orto substituído com um alquiloxicarbonila ou alquiltiocarbonila (não sem traço) e o segundo componente é funcionalizado com uma azida.

De acordo com uma forma de realização particular, um ou mais dos componentes funcionalizados do composto biologicamente ativo da presente invenção podem ser um componente alvejado. Mais especificamente, o componente pode ser inerentemente alvejado com base em sua absorção ou distribuição seletivas em um ou mais órgãos específicos, opcionalmente em combinação com vias específicas de administração.

Alternativamente, componentes funcionalizados do composto biologicamente ativo que não têm por si uma distribuição ou afinidade específicas podem ser alvejados pela ligação de uma porção de alveamento. Porções de alveamento diferentes são consideradas dentro do contexto da presente invenção para garantir o alveamento de um ou mais componentes do composto biologicamente ativo a um tecido ou órgão de interesse. Exemplos incluem, mas não são limitados a anticorpos ou fragmentos de anticorpo (tais como, mas não limitados a Fab₂, Fab, scFV), ou outros compostos que são capazes de especificamente ligar-se a ou são especificamente absorvidos por células, tecidos ou órgãos específicos, tais como, mas não limitados a octreotido e derivados, VIP, MSH, LHRH, peptídeos quimiotáticos, bombesina, elastina, miméticos de peptídeo, carboidratos, monossacarídeos, polissacarídeos, vírus, medicamentos, agentes quimioterapêuticos, ligandos de receptor, agonistas e antagonistas, citocinas, hormônios, esteróides. Exemplos de compostos orgânicos adequados como porções de alveamento

consideradas dentro do contexto da presente invenção são, ou são derivados de, estrogênios, por exemplo, estradiol, androgênios, progestinas, corticosteróides, paclitaxel, etoposido, doxorubicina, metotrexato, ácido fólico, e colesterol.

5 De acordo com uma forma de realização particular da presente invenção, a porção de alvejamento é capaz de especificamente ligar-se a um receptor tal como o ligando do receptor ou uma parte deste que ainda liga-se ao receptor, por exemplo, um peptídeo de ligação de receptor no caso de ligandos de proteína de ligação de receptor.

10 Outros exemplos de porções de alvejamento de natureza de proteína incluem interferons, por exemplo, interferon alfa, beta, e gama, interleucinas, e fator de crescimento de proteína, tal como fator de crescimento de tumor, por exemplo, fator de crescimento tumor alfa, beta, fator de crescimento derivado de plaqueta (PDGF), proteína de alvejamento
15 μ PAR, apolipoproteína, LDL, anexina V, endostatina, e angiostatina.

Exemplos alternativos de porções de alvejamento incluem DNA, RNA, PNA e LNA que, por natureza de sua seqüência ou parte desta são capazes de especificamente hibridizar a um nucleotídeo alvo.

De acordo com uma forma de realização particular da
20 invenção, porções primárias lipofílicas pequenas são usadas que podem ligar-se a um alvo intracelular.

De acordo com a presente invenção, a porção de alvejamento é ligada a um ou mais dos componentes do composto biologicamente ativo de modo a garantir a liberação alvejada deste na administração ao corpo. O
25 alvejamento de apenas um dos componentes é suficiente, por meio do qual o componente de medicamento compreendendo azida ou no componente compreendendo fosfina pode ser alvejado. Em certas formas de realização uma porção de alvejamento é fornecida tanto no componente compreendendo azida quanto no compreendendo fosfina do composto biologicamente ativo.

De acordo com uma primeira forma de realização, a porção de alveamento é ligada através de um grupo funcional no componente do composto biologicamente ativo por si só. Usando este método a presença da porção de alveamento no componente não é afetada pela remontagem do composto biologicamente ativo, e a porção de alveamento assim permanece ligada ao composto biologicamente ativo depois da re-montagem. No entanto, a porção de alveamento pode ser parcial ou completamente removida por outros fatores, tais como o metabolismo da célula.

De acordo com uma outra forma de realização, a porção de alveamento é fornecida no grupo triarilfosfina do componente compreendendo fosfina do composto biologicamente ativo na ligação de Staudinger sem traço ('T' na Figura 2). Mais particularmente, a porção de alveamento pode ser ligada a um dos grupos fenila de trifenilfosfina. Usando este método, a porção de alveamento será liberada do composto biologicamente ativo re-montado quando a ligação de Staudinger ocorre entre os dois componentes.

Na ligação de Staudinger não sem traço, a porção de alveamento pode alternativamente ser fornecida no grupo alquila do grupo alquilocarbonila envolvido na ligação de Staudinger. Nesta forma de realização, a porção de alveamento também não está mais presente no composto biologicamente ativo na re-montagem dos componentes (Figura 3).

De acordo com um outro aspecto da invenção componentes funcionalizados de um composto biologicamente ativo são todos fornecidos individual e separadamente, cada um opcionalmente em mistura com um carreador ou recipiente farmacêuticos aceitáveis. Os componentes funcionalizados podem ser fornecidos como um kit de partes para a administração combinada, seqüencial ou consecutiva ao corpo humano ou animal. Tipicamente os componentes da presente invenção serão fornecidos como uma combinação de dois ou mais componentes de um composto

biologicamente ativo. Diferentes tipos de empacotamento ou formulação são considerados, contanto que o dito empacotamento ou formulação impeçam o contato dos componentes individuais entre si antes da administração.

5 A administração dos diferentes componentes de um composto biologicamente ativo pode ser por intermédio das mesmas vias ou diferentes. As vias diferentes de administração para os componentes do composto biologicamente ativo considerado dentro do contexto da presente invenção incluem, mas não são limitadas à administração oral, administração tópica (membrana mucosa, pele), injeção (tal como intravenosa, subcutânea,
10 intramuscular, intraperitoneal, intra-mamária), respiratória (inalação, intranasal, intratraqueal), ou administração retal.

Conseqüentemente, um outro aspecto da invenção diz respeito a um método de tratamento, que compreende administrar a um paciente dois ou mais componentes de um composto biologicamente ativo em que os
15 componentes do composto biologicamente ativo são funcionalizados para garantir a re-montagem do composto biologicamente ativo com base em uma ligação de Staudinger.

Regimes de administração diferentes são considerados otimizar a eficiência da re-montagem do composto biologicamente ativo depois da administração de cada um dos componentes. O mais
20 particularmente, se um dos componentes funcionalizados for alvejado (inerentemente ou por via de uma porção de alvejamento) ao órgão ou tecido desejados, esta porção pode ser administrada antes da administração do componente funcionalizado que não é ou menos alvejado a este órgão ou
25 tecido desejados.

Assim, de acordo com uma forma de realização, o método de administração no geral compreende duas etapas:

- uma primeira etapa em que o componente funcionalizado do composto biologicamente ativo tendo a maior especificidade alvo é

administrado ao corpo.

- uma segunda etapa em que o(s) outro(s) componente(s) funcionalizado(s) do composto biologicamente ativo é(são) administrado(s).

Opcionalmente, um período de tempo é considerado entre a etapa 1 e etapa 2 para permitir que o primeiro componente do composto biologicamente ativo atinja seu alvo e/ou para permitir a liberação do componente remanescente.

De acordo com a presente invenção, a re-montagem do composto biologicamente ativo ocorrerá apenas naqueles lugares onde ambos os componentes funcionalizados complementares satisfazem um ao outro.

Diferentes variantes e modificações dos componentes descritos acima e processo de administração podem ser considerados. Por exemplo, um ou ambos (ou mais) componentes do composto biologicamente ativo podem ser modificados ainda com um rótulo detectável para permitir o rastreamento da distribuição de um ou ambos (ou mais) componentes. Isto torna possível ajustar o momento da administração do segundo componente funcionalizado com base no resultado do rastreamento do primeiro componente, ou ajustar a quantidade do segundo componente a ser administrado.

Exemplos particulares de rótulos detectáveis da sonda de formação de imagem são agentes de contraste usados em sistemas de formação de imagem tradicionais tais como agentes capazes de formar imagem de MRI, rótulos de spin, rótulos ópticos, agentes responsivos a ultrassom, agentes responsivos a raio X, radionuclídeos, (bio)luminescente e corantes tipo FRET. Rótulos detectáveis exemplares considerados dentro do contexto da presente invenção incluem, e não são necessariamente limitados a, moléculas fluorescentes, por exemplo, moléculas auto-fluorescentes, moléculas que fluorescem em contato com um reagente, etc., rótulos radioativos; biotina, por exemplo, para ser detectados através de reação de biotina e avidina; etiquetas fluorescentes, agentes de formação de imagem

para MRI compreendendo metal paramagnético, reagentes de formação de imagem, por exemplo, aqueles descritos nas Pat. U.S. N^{os} 4.741.900 e 5.326.856) e semelhantes.

5 O agente capazes de formar imagem por MRI pode ser um íon paramagnético ou uma partícula superparamagnética.

O agente responsivo a ultra-som pode compreender uma microbolha, o revestimento da qual consistindo de um fosfolipídeo, e/ou polímero (biodegradável), e/ou proteínas como albumina sérica humana. A microbolha pode ser enchida com gases ou líquidos fluorados.

10 Os agentes responsivos a raio X incluem mas não são limitados a Iodo, Bário, sulfato de Bário, Gastrografina ou podem compreender uma vesícula, lipossomo ou cápsula polimérica enchida com compostos de Iodo e/ou sulfato de bário.

15 Além disso, rótulos detectáveis considerados dentro do contexto da presente invenção também incluem peptídeos ou polipeptídeos que podem ser detectados por ligação de anticorpo, por exemplo, por ligação de um anticorpo de rótulo detectável ou por detecção de anticorpo ligado através de um ensaio tipo sanduíche.

20 Em uma forma de realização os rótulos detectáveis são rótulos PET e SPECT orgânicos de tamanho pequeno, tais como ^{18}F , ^{11}C ou ^{123}I .

O método geral de duas etapas descrito acima pode requerer quantidades altas do segundo componente funcionalizado não alvejado a ser administrado, de modo a garantir que os dois componentes encontrem-se no corpo e que uma quantidade suficiente do composto biologicamente ativo re-
25 montado ativo seja formada. Para tratar esta inconveniência potencial, métodos de administração específicos são considerados.

Em uma forma de realização, ambos os componentes funcionalizados complementares são embutidos em uma matriz degradável com uma porção de alveamento. Esta matriz fisicamente separa os

componentes um do outro. Depois do alvejamento e degradação subsequente da matriz os componentes funcionalizados estão em proximidade entre si e podem reagir em um modo eficiente.

5 Em uma outra forma de realização, ambos os componentes funcionalizados estão presentes como partículas sólidas em uma vesícula alvejada. Depois do alvejamento e interrupção ou desintegração do vesícula, ambos os componentes podem reagir entre si.

10 Ainda em uma outra forma de realização, ambos os componentes funcionalizados estão presentes em solução em uma vesícula sob condições em que a ligação de Staudinger não pode ocorrer (por exemplo, mascaramento de um ou ambos os grupos funcionais). Depois da interrupção ou desintegração, os compostos são liberados e, também da liberação do(s) grupo(s) funcional(is), podem reagir. Alternativamente, uma forma de realização é considerada por meio da qual a vesícula é permeável, e as
15 condições dentro da vesícula mudam gradualmente e o composto biologicamente ativo é formado dentro deste microambiente. Quando a vesícula é interrompida ou desintegrada, o composto biologicamente ativo remontado é.

20 Ainda em uma outra forma de realização, os componentes funcionalizados complementares do composto biologicamente ativo (um ou ambos alvejados se necessário) são conectados por um ligador degradável (por exemplo, peptídeo, lipídeo ou oligossacarídeo). Depois do alvejamento e degradação do ligador por enzimas do corpo, ambos os componentes podem reagir e formar o composto biologicamente ativo.

25 A presente invenção torna possível garantir a administração de um composto biologicamente ativo que, quando administrado em sua forma intacta, apresenta certas desvantagens. Mais particularmente é considerado que a administração como componentes inativos é uma vantagem significativa para o composto biologicamente ativo que como compostos intactos são

geralmente tóxicos ou têm efeitos colaterais devido à atividade em tecido não alvo. A montagem *in vivo* de compostos biologicamente ativos de acordo com a presente invenção fornece ação seletiva de doença superior de compostos biologicamente ativos com efeitos colaterais diminuídos. Esta tecnologia

5 torna possível aumentar a janela terapêutica de um arranjo de medicamentos conhecidos, garantindo uma taxa de sucesso aumentada de terapias com base nestes medicamentos, e portanto uma aplicação/prescrição aumentada. Assim a presente invenção leva em consideração componentes de um composto biologicamente ativo do qual a toxicidade para células não alvo é diminuída

10 comparada à toxicidade do composto biologicamente ativo intacto. Mais particularmente, a toxicidade é diminuída em 20 %, ainda mais particularmente em 30 %, o mais particularmente em pelo menos 50 % como determinado em estudos de toxicidade *in vitro*. Adicional ou alternativamente, a presente invenção torna possível superar desvantagens físicas e/ou químicas

15 do composto biologicamente ativo. Por exemplo, a distribuição eficaz de um composto biologicamente ativo dentro do corpo é freqüentemente dificultada pela solubilidade limitada do composto em água. Métodos existentes para a otimização de medicamento para aumentar a solubilidade em água freqüentemente diminuem a absorção celular ou difusão de membrana como o

20 equilíbrio hidrofílico/lipofílico ou a eficácia é mudada. Compostos biologicamente ativos insuficientemente solúveis em água portanto são administrados usando sistemas de liberação de medicamento tais como lipossomos ou emulsões que oferecem um compartimento hidrofóbico para a absorção elevada de medicamento. Estes veículos de liberação podem

25 carregar uma carga útil elevada de compostos biologicamente ativos hidrofóbicos e fornecem um meia-vida de sangue prolongada. Uma desvantagem de liberação de medicamento lipossômica ou emulsional é sua absorção hepática elevada, que leva a um aumento na toxicidade no fígado. Usando o conceito da presente invenção é possível aumentar a solubilidade

em água de compostos biologicamente ativos. A solubilidade de um ou mais componentes funcionalizados do composto biologicamente ativo da presente invenção pode ser inerentemente mais alta ou pode ser modificada por adição de grupos funcionais. Assim a presente invenção leva em consideração

5 componentes de um composto biologicamente ativo do qual a solubilidade é melhorada comparada à solubilidade do composto biologicamente ativo intacto. Mais particularmente, a solubilidade é melhorada em pelo menos 20 %, ainda mais particularmente em pelo menos 30 %, o mais particularmente em pelo menos 50 % ou mais. De acordo com uma forma de realização

10 particular, o componente mais hidrofóbico é funcionalizado como o primeiro componente com um grupo fosfina em que grupos funcionais são fornecidos que afetam a solubilidade do componente, por exemplo, grupos (poli)alcoólicos e carboidratos (também referidos aqui como um “rótulo solúvel em água”). Como na reação com o segundo componente na ligação de

15 Staudinger, o grupo fosfina é removido, os grupos adicionais não influenciarão a atividade do composto biologicamente ativo remontado.

EXEMPLOS

Exemplo 1. montagem *in vivo* de bleomicina

Uma mistura de bleomicinas, uma família de antibióticos anti-

20 tumor, é usada para quimioterapia de câncer (predominantemente A₂ e B₂, Figura 4). Quando combinada com um co-fator de íon de metal a bleomicina pode clivar o DNA. O medicamento compreende vários domínios essenciais, dois dos quais são o domínio de ligação de metal e o domínio de ligação de DNA. Neste exemplo bleomicina 1 é fornecida como dois componentes

25 separados contendo o domínio de ligação de metal ou o domínio de ligação de DNA, respectivamente, resultando em dois componentes de DNA inativos (2 e 3). O DNA clivando o composto 2 é funcionalizado com uma sonda de fosfina de Staudinger sem traço (encaixotada, linha cheia) que é conjugada a um dispositivo de alvejamento seletivo de câncer. Composto de ligação de

DNA 3 é funcionalizado com uma azida (encaixotada, linha pontilhada). Depois de administração sistêmica de 2 e sua acumulação no sítio de câncer, componente 3 é injetado. Reação seletiva entre 2 e 3 no sítio alvo resultará na liberação simultânea e ativação do medicamento montado.

5 Exemplo 2. Montagem *In vitro* e *In vivo* de metotrexato

Metotrexato (composto 4, Figura 5) é dividido em dois componentes (composto 5, 6), cada correspondendo a uma parte da molécula intacta em um lado da ligação de amida. Estes componentes são funcionalizados com os parceiros de reação da ligação de Staudinger sem traço em um tal modo que a reação entre estes dois componentes resulta na re-
10 montagem de metotrexato.

Avaliação da remontagem do composto de metotrexato *in vitro* é avaliada com base na redução da proliferação em uma linhagem celular de sarcoma humano como segue:

15 Células de sarcoma humano (HT- 1080) são distribuídas em placas de microtitulação de fundo plano de 96 reservatórios múltiplos. As placas são incubadas a 37° C, 5 % de CO₂ durante 24 a 48 h antes do ensaio do medicamento permitir a adesão da célula. Soluções de estoque dos dois componentes de metotrexato 5 e 6 são recentemente preparadas e as diluições
20 são preparadas em meio completo. A faixa das concentrações usadas é 0,1 nM a 10 uM. Cada concentração é testada em quadruplicação usando 50 µl/poço do componente 5 e 50 µl/reservatório do componente 6, adicionado aos 100 µl do meio completo contendo as células. Em os grupos de controle apenas 100 µl de meio completo é adicionado ou 50 µl de meio completo misturado com
25 50 µl do componente 5 ou 6. As placas são incubadas durante 72 h e a avaliação da proliferação celular é realizada pelo ensaio colorimétrico de MTT.

Metotrexato (composto 4, Figura 5) é usado como um quimioterapêutico anti-câncer assim como no tratamento of artrite e outras

condições reumáticas. Este trabalha bloqueando a enzima diidrofolato redutase, desse modo interferindo com a produção de uma forma de ácido fólico que é importante para ativamente aumentar as células. Análogo ao exemplo 1, a janela terapêutica de terapia de Metotrexato é aumentada aplicando-se um método de montagem *in situ* alvejado. Para este fim, o composto de metotrexato é dividido em dois componentes como descrito acima. O componente que porta triarilfosfina é ainda funcionalizado com uma porção de alvejamento, garantindo o alvejamento deste componente às células cancerosas. Ligação do componente contendo triarilfosfina (5) com o componente compreendendo azida (6) ocorre nas células alvejadas, por meio do qual o dispositivo de alvejamento é liberado.

Exemplo 3. montagem *in vivo* de compostos biologicamente ativos usando metabólitos como porção de alvejamento

Muitos medicamentos anti-câncer podem ser alvejados usando metabólitos do caminho da glicose. O caminho do metabolismo da glicose celular pode reconhecer o conjugado fosfina-glicose 7 (Figura 6). Depois da absorção celular estes sacarídeos modificados são capturados e acumulados dentro da célula como resultado de uma primeira etapa de fosforilação metabólica. Depois da administração sistêmica, glicose é idealmente o acúmulo em tecido com um absorção de glicose alta (por exemplo, tecido tumoral) e será idealmente removido de outros tecidos e sangue não alvo. O segundo componente do medicamento ('8', Figura 6) depois é administrado. Componente 8 é conjugado ao componente 7, que é capturado nas células por intermédio da Ligação de Staudinger sem traço. Na ligação, o medicamento contendo amida ativo é re-montado, enquanto o grupo fosfina-glicose é removido da molécula.

Como uma extensão deste método, o componente do medicamento contendo azida (8) também pode ser funcionalizado com uma porção de glicose. Nesta maneira ambos os componentes do medicamento

inativo são especificadamente alvejados ao tecido tumeroso. Entretanto, o medicamento remontado nesta forma de realização é um conjugado glicose-medicamento, que permanece capturado dentro da célula.

Exemplo 4. Uso da ligação de Staudinger para melhorar a solubilidade em água dos compostos biologicamente ativos.

De acordo com a presente invenção, compostos biologicamente ativos insuficientemente solúveis em água são fornecidos como dois componentes dos quais a solubilidade em água é mais alta ou modificada a ser mais alta do que o composto biologicamente ativo intacto. Isto é de interesse particular para compostos biologicamente ativos que conduzem uma função amida.

Piroxicam (composto 12, Figura 7), é um composto compreendendo uma função amida, que é fornecido como dois componentes (componentes 13 e 14 na Figura 7) que são modificados com uma azida e um derivado de trifenilfosfina, respectivamente. O último é ligado à parte mais hidrofóbica do medicamento e conduz um grupo lateral adicional para render o construção total solúvel em água. Opcionalmente, as propriedades do componente conduzindo azida também são ajustadas para obter solubilidade em água aumentada comparado ao medicamento intacto.

No tratamento do paciente com dor, os dois componentes do Piroxicam são co-administrados. O composto biologicamente ativo é remontado *in vivo* por intermédio de uma ligação de Staudinger.

Exemplo 5 Fosfina de pteridina

Este exemplo é ilustrado na figura 8.

Ácido azido-1-glutâmico (6),

Azida sódica (8,83 g; 136 mmol) foi dissolvida em água (25 ml), diclorometano (37,5 ml) foi adicionado e a mistura foi vigorosamente agitada a 0° C. Anidrido tríflico (7,89 g; 27,9 mmol) foi adicionado durante uns poucos minutos, e a mistura de reação foi agitada durante 30 min a 0° C, e

1 h a 20° C. Depois, a camada orgânica foi isolada, e a camada aquosa foi extraída com diclorometano (2 tempos 15 ml). As camadas orgânicas combinadas contendo azida triflica foram lavadas com sat. Na₂CO₃ (10 ml).

Ácido Z-glutâmico (2,06 g; 14,0 mmol), K₂CO₃ (5,80 g; 42,0 mmol), e Cu(II)SO₄·5H₂O (35 mg; 0,14 mmol) foram dissolvidos em água (50 ml), e metanol (90 ml) e a solução de azida triflica foram adicionados. A mistura de reação foi agitada durante 20 h a 20° C. Os solventes voláteis foram evaporados em vácuo, água (250 ml) foi adicionada, a solução foi neutralizada com ácido clorídrico 6 M (ca. 80 ml), e tampão de fosfato de pH = 6,2 (250 ml) foi adicionado. A mistura foi lavada com acetato de etila (4 tempos 200 ml), e o pH foi ajustado para 2 por adição de ácido clorídrico 6 M (ca. 6 ml). Este foi extraído com acetato de etila (3 tempos 200 ml), e as camadas orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄, filtradas, e evaporadas à secura para produzir o produto como um líquido incolor (1,98 g; 82 %).

¹H-RMN (CDCl₃): δ 4,13 (t, 1H, J = 6,5 Hz), 2,4 - 2,7 (br. m, 2H), 2,22 (m, 2H) ppm. ¹³C-RMN (CDCl₃): δ 178,8, 175,8, 60,5, 29,6, 26,0 ppm. FT-IR (ATR): ν 2927, 2107, 1704, 1413, 1208, 1056, 913, 857, 792 cm⁻¹.

Ácido 4-[N-[(2,4-diamino-6-pteridinil)metil]-N-metilamino] benzóico (15)

Cloridreto de 2,4-diamino-6-(hidroximatil)pteridina (4,40 g; 19,19 mmol) foi dissolvido em água quente (150 ml) e a solução foi neutralizada por adição de NaOH 1 M (ca. 20 ml). O precipitado foi filtrado, lavado com água, e seco a vácuo em P₂O₅. Subseqüentemente, este foi colocado em suspensão em DMAc (25 ml), e dibrometo de trifetilfosfina (18,12 g; 42,92 mmol) foi adicionado. A mistura de reação turva foi agitada durante 20 h a 20° C. Ácido 4-(metilamino)benzóico (2,95 g; 19,50 mmol) e DIPEA (5,04 g; 39,00 mmol) foram adicionados, e a mistura de reação turva foi agitada durante 3 dias a 20° C. Depois, ela foi vertida em solução de NaOH 0,33 M (250 ml), o precipitado foi separado por filtração, e o filtrado foi neutralizado por adição de 10 % de ácido acético em água (ca. 20 ml). O

precipitado foi filtrado, lavado com água, triturado com metanol (30 ml), e seco a vácuo em P2O5, para produzir o produto como um pó bege/laranja (3,48 g; 56 %).

¹H-RMN (DMSO): δ 8,59 (s, 1H), 7,53 (d, 2H, 8,8 Hz), 7,7 (br. s, 1H), 7,5 (br. s, 1H), 6,83 (d, 2H, 8,8 Hz), 4,79 (s, 2H), 3,23 (s, 3H) ppm. FT-IR (ATR): V 3335, 3194, 2964, 1651, 1597, 1292, 1187 cm⁻¹.

Ácido 3-iodo-4-hidroxibenzóico (16)

Ácido 3-amino-4-hidroxibenzóico (10,00 g; 65,30 mmol) foi dissolvido em cone, ácido clorídrico (100 ml, e uma solução de nitrito de sódio (4,73 g; 68,56 mmol) em água (30 ml) foi adicionado às gotas a 0° C. A mistura de reação foi agitada a 0° C durante 30 min, e subseqüentemente, uma solução de iodeto de potássio (54,20 g; 326,5 mmol) em água (100 ml) foi adicionada às gotas a 0° C. Depois de agitar a 0° C durante 30 min, a mistura de reação foi aquecida a 70° C até que não mais gás expandisse (ca. 1 h). A mistura foi extraída com éter (3 tempos 250 ml), e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaHSO₃ 1 M (100 ml). A camada aquosa foi retro-extraída com éter (150 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas, e evaporadas à secura. O sólido remanescente foi recristalizado de uma mistura de metanol (30 ml) e água (70 ml) para produzir o produto como cristais marrons (8,95 g; 52 %).

¹H-RMN (MeOD): δ 8,34 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,85 (dd, 1H, J = 2,2, 8,6 Hz), 6,86 (d, 1H, J = 8,6 Hz) ppm. FT-IR (ATR): V 3271, 1679, 1574, 1362, 1288, 1239, 1195, 767 cm⁻¹.

3-Difenilfosfina-4-hidroxibenzoato de trietilamônio (17)

Ácido 3-iodo-4-hidroxibenzóico (4,00 g; 15,15 mmol) foi colocado em suspensão em acetonitrila (90 ml), e trietilamina (9,19 g; 90,9 mmol), acetato de paládio (0,17 g; 0,76 mmol), e difenilfosfina (4,23 g; 22,73 mmol) foram adicionados. A mistura de reação foi aquecida a 90° C sob um atmosfera de argônio durante 20 h. O precipitado foi filtrado, lavado com acetonitrila e seco, para produzir o produto como um sólido bege (5,06 g; 79 %).

¹H-RMN (DMSO): δ 7,78 (dd, 1H, $J = 2,2, 8,6$ Hz), 7,61 (m, 1H), 7,38 (br. m, 6H), 7,20 (br. m, 4H), 6,84 (dd, 1H, $J = 4, 8,6$ Hz), 2,60 (q, 6H, $J = 7,0$ Hz), 1,00 (t, 9H, $J = 7,0$ Hz) ppm. ³¹P (DMSO): δ - 17,0 ppm. FT-IR (ATR): ν 2409, 1825, 1584, 1529, 1390, 1354, 1339, 1286, 1123, 791, 743, 700 cm^{-1} .

Fosfina de pteridina (5),

Ácido 4-[N-[(2,4-diamino-6-pteridinil)metil]-N-metilamino]-benzóico (15) (0,650 g; 2,00 mmol) foi colocado em suspensão em DMAc (15 ml). DIPEA (0,79 g; 6,14 mmol) e HBTU (0,92 g; 2,43 mmol) foram adicionados, e a mistura de reação foi agitada a 20° C durante 20 h. O precipitado foi filtrado, lavado com DMAc e éter, e seco para produzir o intermediário HOBt-éster (0,668 g; 1,51 mmol).

3-Difenilfosfina-4-hidroxibenzoato de trietilamônio (17) (0,639 g; 1,51 mmol) foi colocado em suspensão em DMSO (5 ml), e terc-butóxido de potássio (0,339 g; 3,02 mmol) foi adicionado. A esta solução foi adicionado uma solução do intermediário HOBt-éster em DMSO (5 ml), e a mistura de reação foi agitada a 20° C durante 20 h. Subseqüentemente, ela foi filtrada, vertida em água (100 ml), neutralizada com ácido acético e centrifugada. O líquido precursor foi decantado, e o precipitado foi agitado em água (100 ml), e novamente centrifugado e decantado. O resíduo foi dissolvido em acetona (100 ml) e recristalizado a -20° C, para produzir o produto como um pó amarelo (0,360 g; 29 %).

¹H-RMN (DMSO): δ 8,60 (s, 1H), 8,01 (dd, 2H, $J = 2, 8,6$ Hz), 7,65 (br.s, 2H), 7,50 (d, 2H, $J = 9,2$ Hz), 7,42 (br. m, 8H), 7,23 (m, 3H), 6,76 (d, 2H, $J = 9,2$ Hz), 6,62 (br. s, 2H), 4,81 (s, 2H), 3,25 (s, 3H) ppm. ³¹P-RMN (DMSO): - 16,6 (produto), +23,4 (óxido de fosfina, pequeno) ppm. FT-IR (ATR): ν 3319, 3182, 3053, 1717, 1634, 1600, 1523, 1435, 1367, 1272, 1244, 1172, 1115, 1063, 1045, 742, 691 cm^{-1} . LC-MS ($\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O}$): $t_r = 8,9$ min: $m/z = 630,1$ ($\text{M}+\text{H}^+$); $t_r = 7,5$ min: $m/z = 646,0$ (óxido de fosfina).

REIVINDICAÇÕES

1. Combinação de dois ou mais componentes de um composto biologicamente ativo intacto, os ditos componentes não tendo essencialmente nenhuma atividade biológica, caracterizada pelo fato de que os ditos
5 componentes são funcionalizados com grupos funcionais compatíveis da ligação de Staudinger, de modo a resultar, em contato entre si, na re-montagem de um composto biologicamente ativo tendo essencialmente a mesma atividade do composto biologicamente ativo intacto.

2. Combinação de acordo com a reivindicação 1, caracterizada
10 pelo fato de que pelo menos um dos ditos componentes é alvejado.

3. Combinação de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que o(s) dito(s) componente(s) alvejado(s) compreendem uma porção de alvejamento.

4. Combinação de acordo com a reivindicação 1, caracterizada
15 pelo fato de que pelo menos um dos ditos componentes compreende um rótulo detectável.

5. Combinação de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o dito composto biologicamente ativo intacto tem um grupo amida, e a re-montagem dos ditos componentes resulta na geração do dito
20 grupo amida.

6. Combinação de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que os ditos componentes são fornecidos como composições farmacêuticas separadas, todas em mistura com um carreador ou excipiente farmaceuticamente aceitáveis.

25 7. Combinação de acordo com a reivindicação 1 caracterizada pelo fato de que os ditos grupos funcionais são reativos na ligação de Staudinger sem traço.

8. Combinação de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que os ditos grupos funcionais representam um número igual de

grupos funcionais selecionados de (a) e (b) em que:

a) um grupo triarilfosfina que é orto-substituído com um grupo alquiloxicarbonila, por meio do qual o dito componente é ligado ao dito triarilfosfina em uma das posições remanescentes de um dos grupos arila através de uma ligação não reativa ou, um grupo triarilfosfina, em um tal modo que o dito triarilfosfina é orto-substituído com o componente através de uma ligação carbonilóxi (-CO-O-) ou carboniltio (-CO-S-) e

b) um grupo azida.

9. Combinação de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende 2 componentes.

10. Combinação de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pelo fato de que pelo menos um dos ditos componentes que portam fosfina é alvejado por via de uma porção de alvejamento.

11. Combinação de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que a dita porção de alvejamento é ligada a um grupo arila do dito triarilfosfina.

12. Combinação de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que o dito pelo menos um componente que porta fosfina compreende um grupo triarilfosfina que é orto-substituído com um grupo alquiloxicarbonila e em que a dita porção de alvejamento é ligada ao dito alquila do dito grupo alquiloxicarbonila.

13. Combinação de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a solubilidade dos ditos componentes é melhorada comparada à solubilidade do dito composto biologicamente ativo intacto.

14. Combinação de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que pelo menos um do(s) dito(s) componente(s) é um componente que porta fosfina e em que o dito fosfina do dito componente que porta fosfina é modificado para aumentar a solubilidade do dito

componente que porta fosfina.

15. Combinação de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a estabilidade e/ou toxicidade dos ditos componentes são melhoradas comparado à estabilidade do composto biologicamente ativo intacto.

16. Combinação de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende dois componentes de metotrexato, em que os ditos componentes correspondem às partes da molécula de metotrexato em cada lado do grupo amida.

17. Combinação de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende dois componentes de bleomicina, em que o primeiro dos ditos componentes corresponde ao domínio de ligação de metal de bleomicina e em que o segundo dos ditos componentes consiste do domínio de ligação de DNA de bleomicina.

18. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um carreador farmacêutico ou excipiente em mistura com um componente de um composto biologicamente ativo intacto, em que o dito componente não tem substancialmente nenhuma atividade biológica e em que o dito componente é funcionalizado com um grupo que é reativo em uma ligação de Staudinger.

19. Primeiro componente de um composto biologicamente ativo intacto, não tendo substancialmente nenhuma atividade biológica caracterizado pelo fato de que o dito componente é funcionalizado com um grupo que é reativo em uma ligação de Staudinger, tal que o contato com um segundo componente resulta em re-montagem de um composto biologicamente ativo tendo essencialmente a mesma atividade como o dito composto biologicamente ativo intacto e caracterizado ainda em que ele compreende uma porção de alveamento.

20. Método para preparar componentes de bleomicina capazes

de re-montagem na bleomicina intacta em contato entre si, caracterizado pelo fato de que compreende

a) fornecer o domínio de ligação de metal de bleomicina,

b) fornecer o domínio de ligação de DNA de bleomicina,

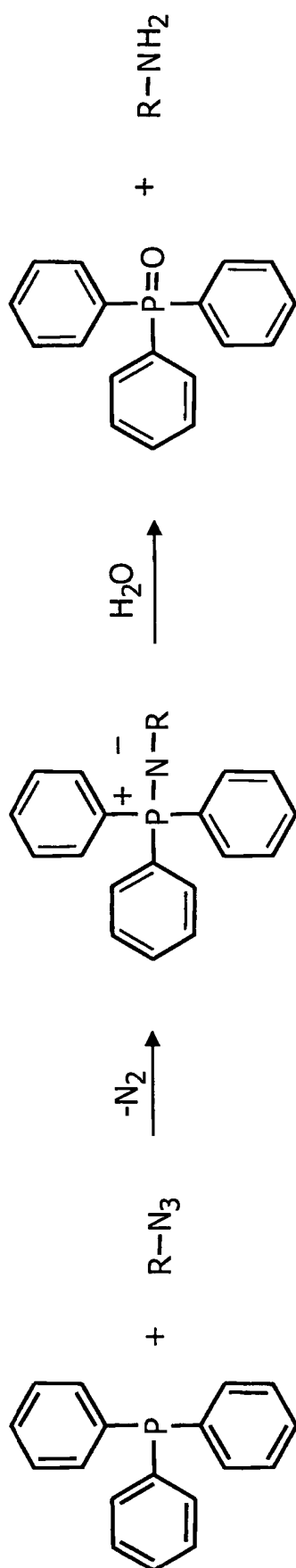
5 c) fornecer, em cada um dos ditos domínios de bleomicina, na posição que liga estes domínios no medicamento intacto, os grupos funcionais respectivos capazes de interagir em uma ligação de Staudinger.

21. Método para aumentar a absorção de um composto biologicamente ativo intacto, caracterizado pelo fato de que compreende as
10 etapas de:

a) fornecer dois componentes do dito composto biologicamente ativo, que quando re-montados resultam no dito composto biologicamente ativo ou um composto tendo essencialmente a mesma atividade como o dito composto biologicamente ativo intacto,

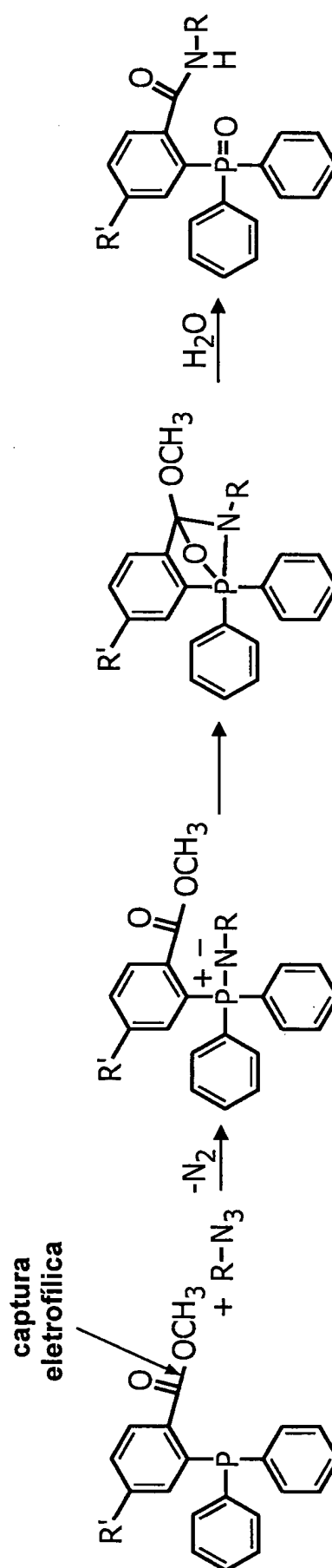
15 b) fornecer cada um dos ditos componentes com um triarilfosfina ou um grupo funcional em azida capaz de reagir junto na ligação de Staudinger, permitir a dita (re-) montagem; por meio do qual o componente mais hidrofóbico dos ditos dois componentes é modificado com um grupo triarilfosfina.

20 22. Método de acordo com a reivindicação 21 caracterizado pelo fato de que o dito grupo triarilfosfina é modificado ainda por um grupo adicional que aumenta a solubilidade em água do dito componente.



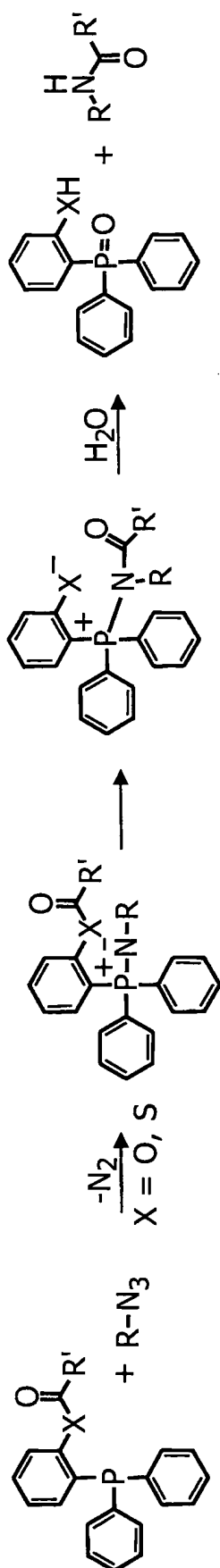
A reação de Staudinger

FIG. 1A



A ligação de Staudinger

FIG. 1B



A ligação de Staudinger sem traço

FIG. 1C

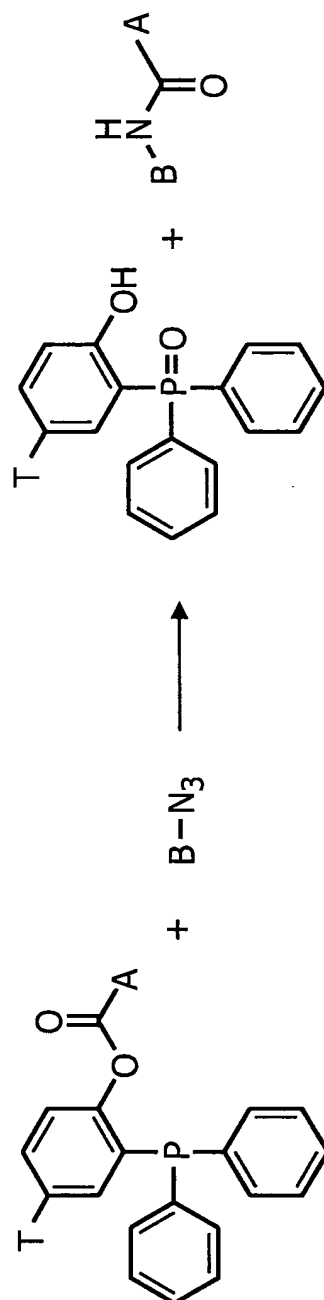


FIG. 2

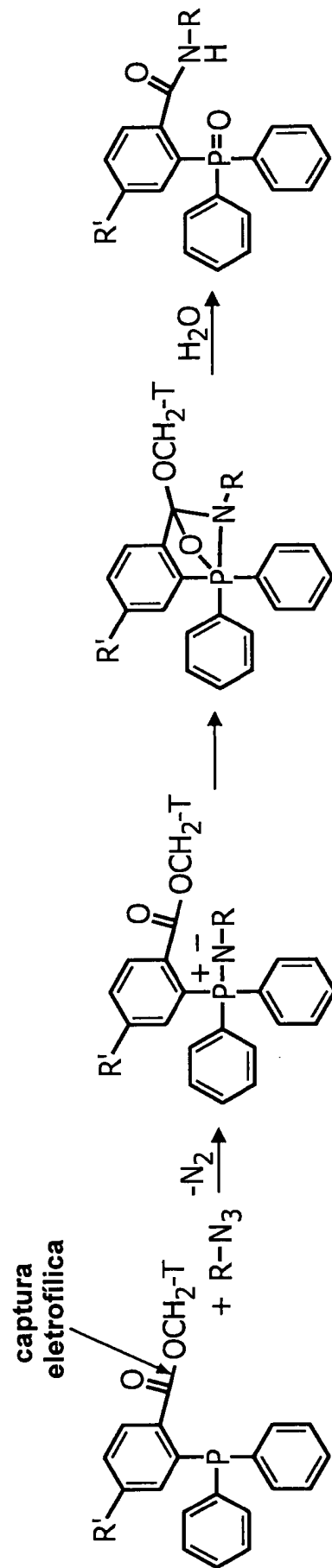


FIG. 3

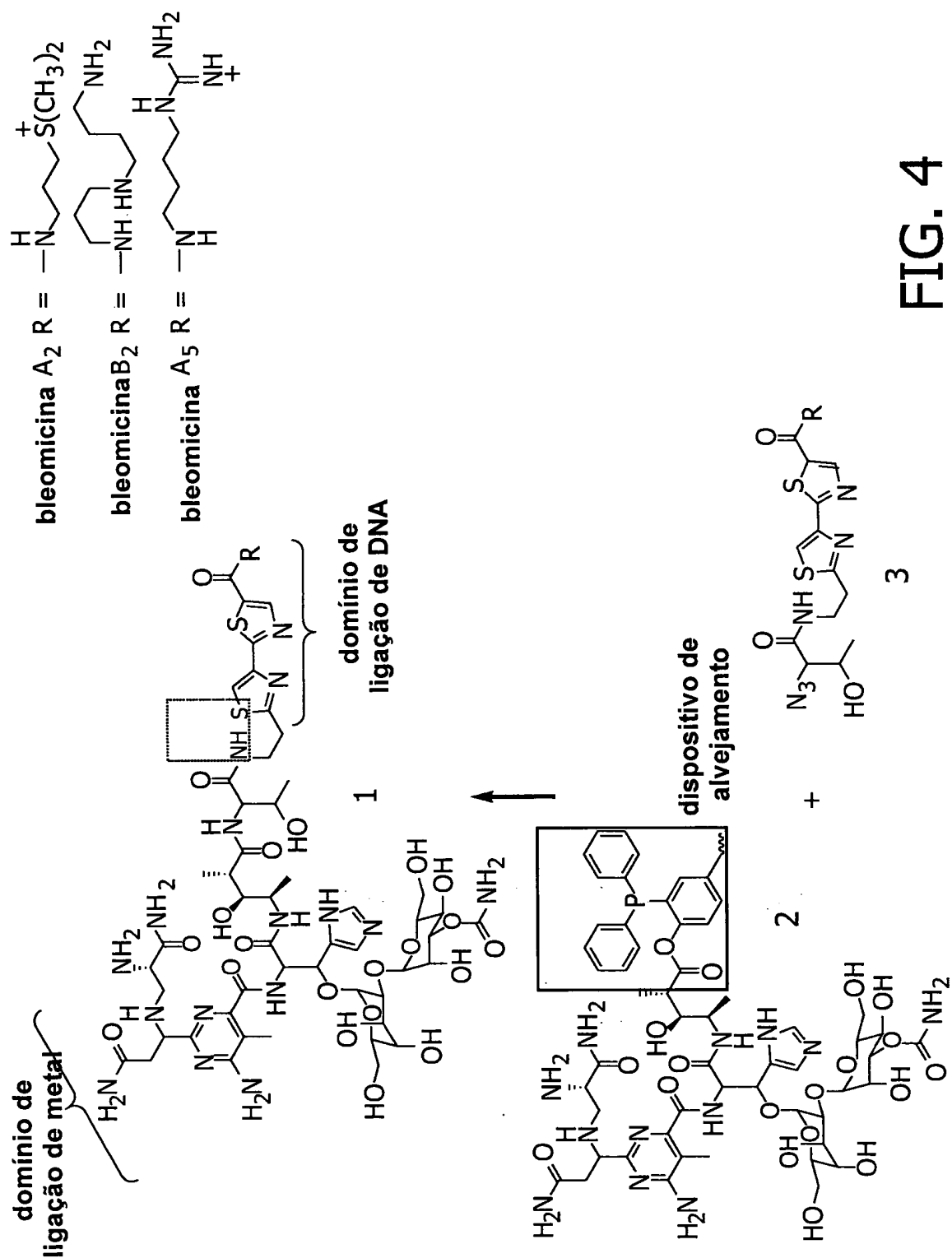


FIG. 4

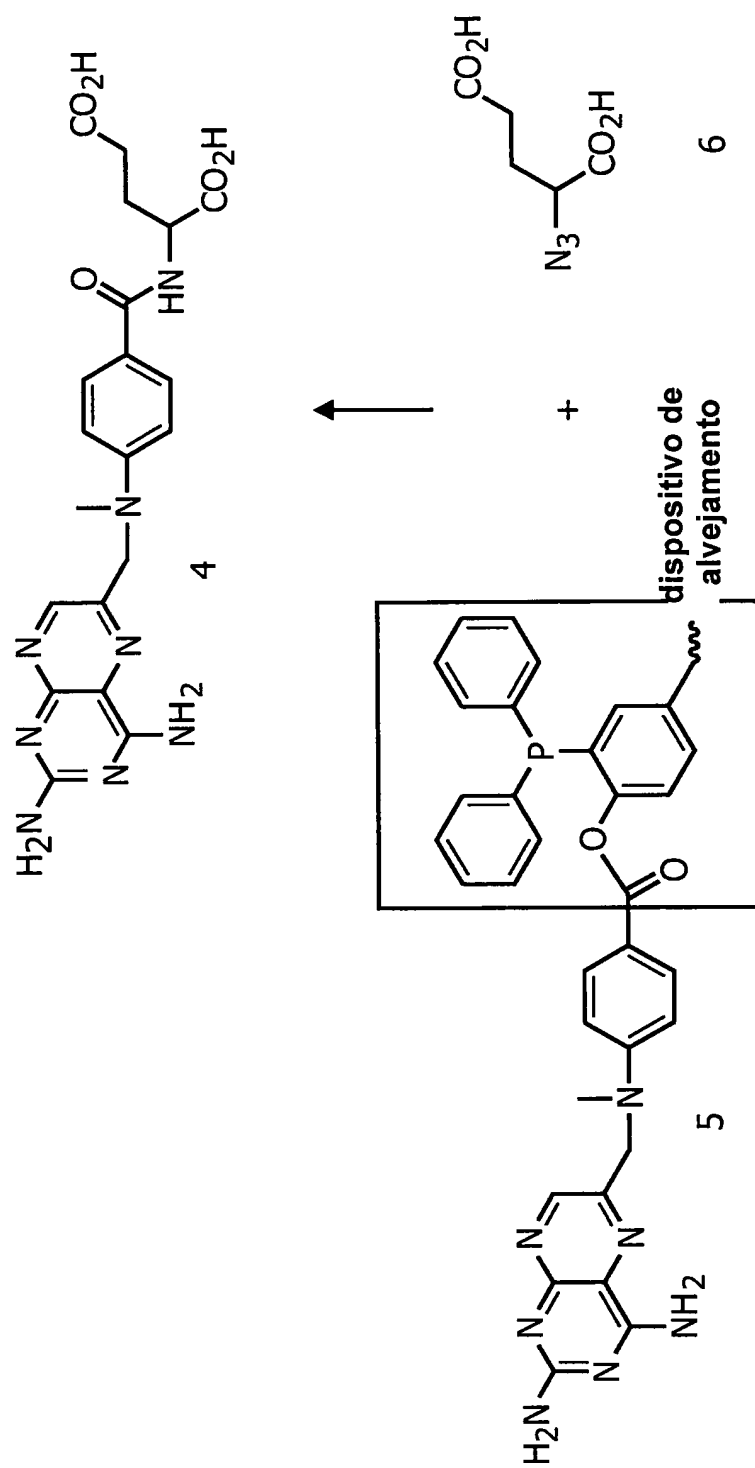


FIG. 5

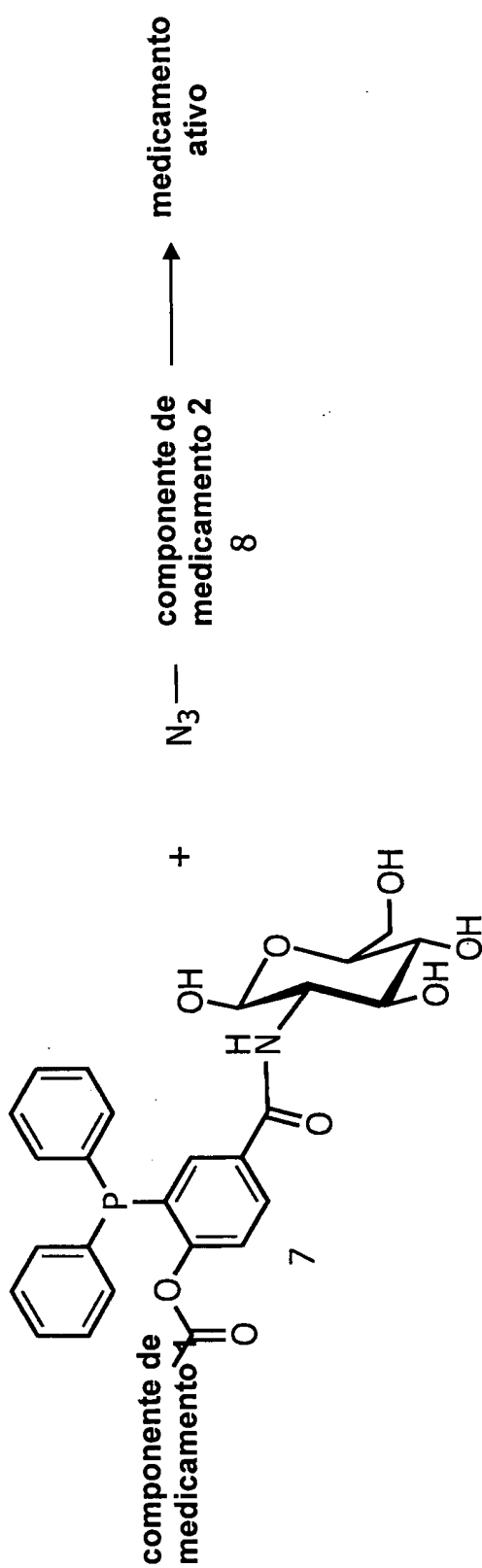


FIG. 6

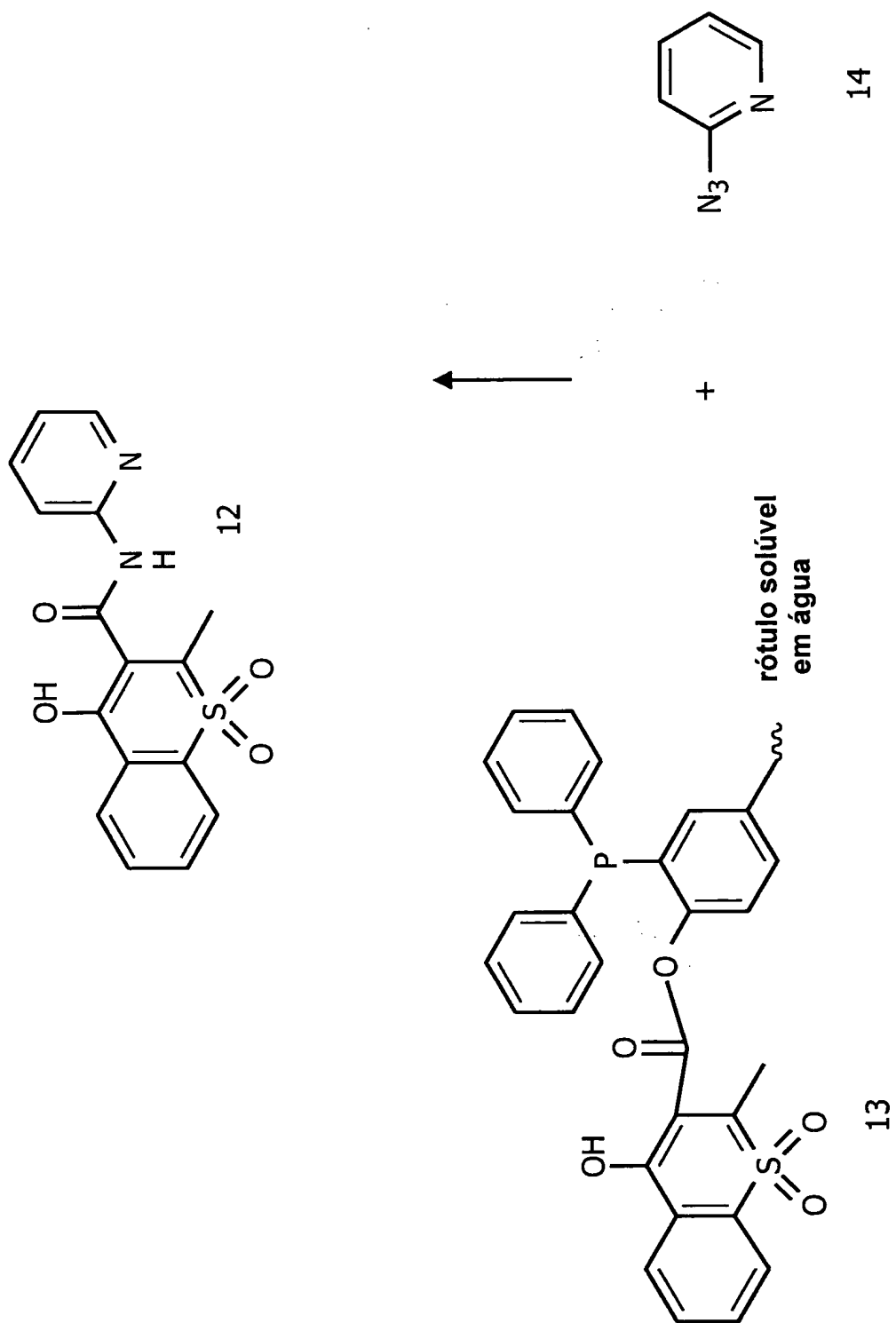


FIG. 7

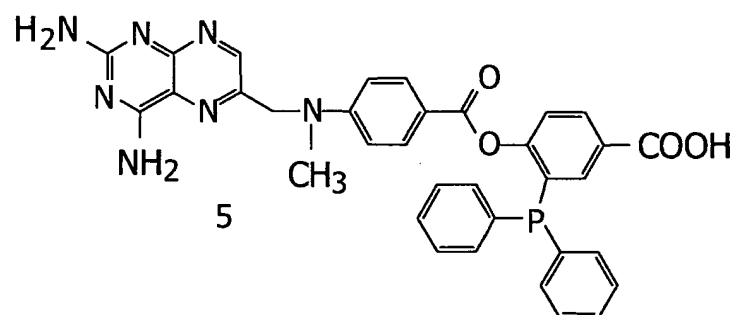
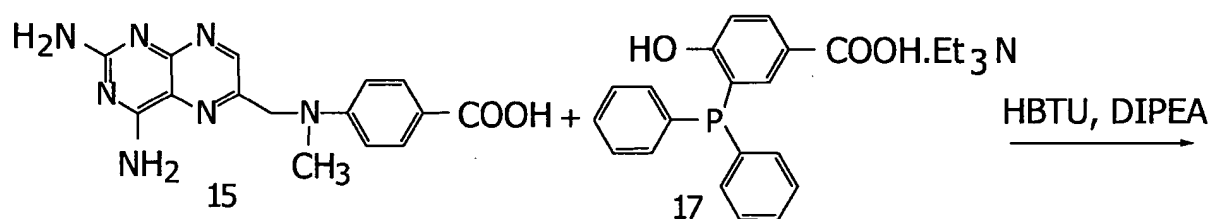
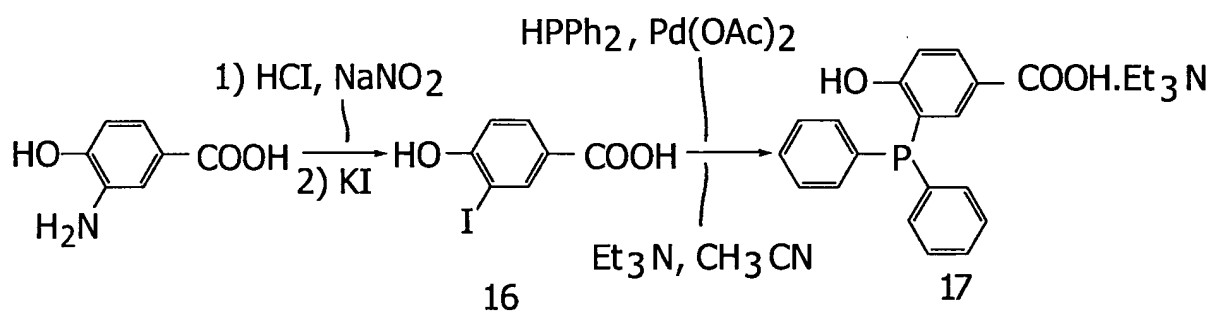
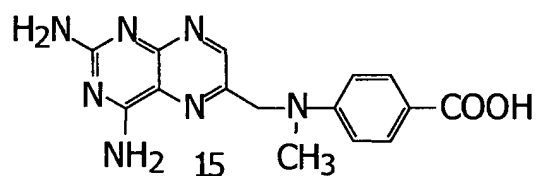
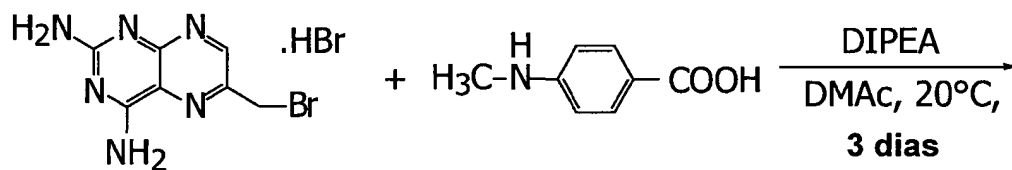
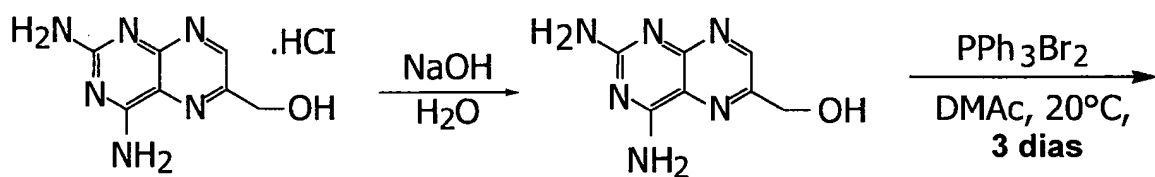


FIG. 8

RESUMO

“COMBINAÇÃO DE DOIS OU MAIS COMPONENTES DE UM COMPOSTO BIOLOGICAMENTE ATIVO INTACTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, PRIMEIRO COMPONENTE DE UM COMPOSTO BIOLOGICAMENTE ATIVO INTACTO, E, MÉTODOS PARA PREPARAR COMPONENTES DE BLEOMICINA E PARA AUMENTAR A ABSORÇÃO DE UM COMPOSTO BIOLOGICAMENTE ATIVO INTACTO”

A invenção fornece métodos e ferramentas para a auto-montagem de medicamentos. Isto torna possível reduzir problemas associados com a ausência de seletividade, solubilidade reduzida e outras desvantagens de medicamentos intactos.