Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

P.C.T

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21 **EXPEDIENTE No** 06-120218

54 **TÍTULO** COMPOSICIONES Y SISTEMAS PARA FORMAR BIOMATERIALES CON ENLACES CRUZADOS Y METODOS ASOCIADOS DE PREPARACION Y USO

51 **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** A61K 9/14

71 **SOLICITANTE** NOGRADUCE INTERNATIONAL GMBH

DOMICILIO 6304 ZUG, SUIZA

74 **APODERADO** EMILIO FERRERO
C C 438 019 DE USAQUEN

22 **BOGOTÁ, D C ,**

(FORMA P 10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-120218- -00000-0000
Fec: 2006-11-28 17:11:53 Dep: 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTEMI
Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 382

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 28/11/06

(1) SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

(2) SOLICITANTE (71)

Nombre: **ANGIODEVICE INTERNATIONAL GMBH**
sociedad constituida y existente bajo las leyes de Suiza.

Dirección: Bundesplatz 1,
6304 Zug,
Suiza

Domicilio: 6304 Zug,
Suecia

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual ____
Número ____

(3) REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: EMILIO FERRERO
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@camyp.com.
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual ____
Número 438.019 T.P 31.929

(4) INVENTOR (ES) (72)

1. **George Y. DANILOFF**
1935 Polk Court,
Mountain View,
California 94040,
Estados Unidos de América

2. **Louis C. SEHL**
403 Alameda De Las Pulgas,
Redwood City,
California 94062,
Estados Unidos de América

3. **Olof Mikael TROLLSAS**
5520 Le Franc Drive,
San Jose,
California 95118,
Estados Unidos de América

4. **Jacqueline SCHROEDER**
383 Bloom Grade Road,
Boulder Creek,
California 95006,
Estados Unidos de América

5. **David M. GRAVETT**
616 West 21st Avenue,
Vancouver,
British Columbia V5Z 1Y8,
Canadá

6. **Philip M. TOLEIKIS**
8011 Laburnum Street,
Vancouver,
British Columbia V6P 5N8,
Canadá

(5) PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/014906 Fecha: 28 de abril de 2005
Publicación Internacional No. WO 2006/083260 A2 Fecha: 10 de agosto de 2006

(6) TÍTULO (54)

COMPOSICIONES Y SISTEMAS PARA FORMAR BIOMATERIALES CON ENLACES CRUZADOS Y MÉTODOS ASOCIADOS DE PREPARACIÓN Y USO

(7) Clasificación Internacional (51) A61K 009/014

8 Prioridad SI☒ NO☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	US	28 de abril de 2004	60/566,569

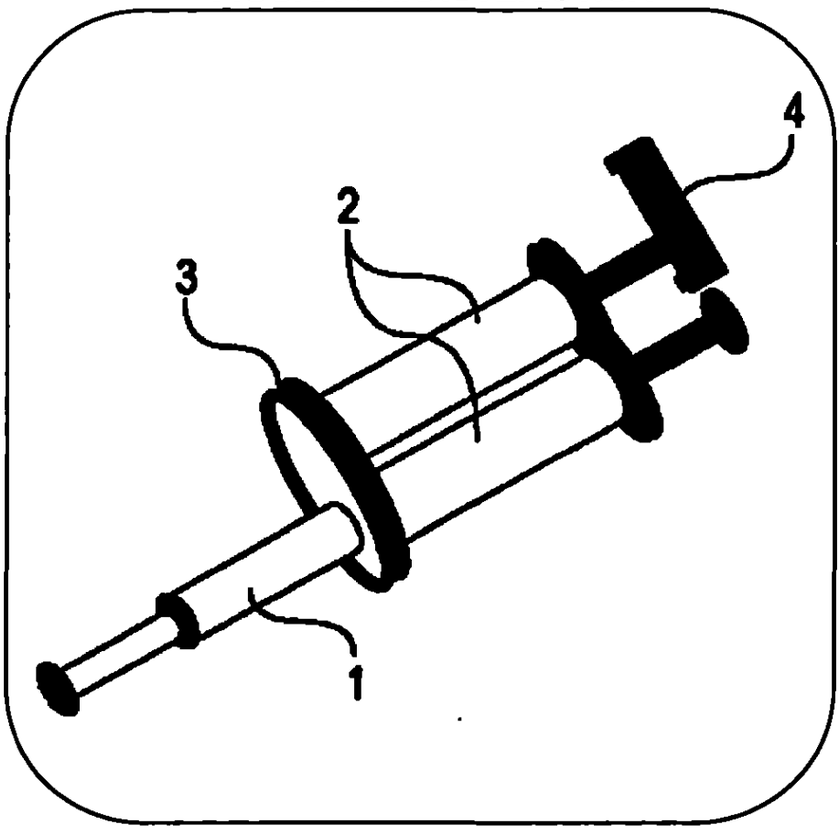
9 **Comprobante de pago No.:** 06-83,729 **Fecha:** 30 de octubre de 2006

10 **Anexos:**

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por $ 463.000.oo.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

B

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA**



(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA : _____

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

NNJ

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2006/083260 A2

   Descripción:

   Páginas 162 en el idioma original

   Páginas 149 en español

   Reivindicaciones: Número (s) 349

   Figuras: Número (s) 2

2. ☒ Extracto de publicación.

NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE INTERNACIONAL

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

PCT

(43) International Publication Date
10 August 2006 (10.08.2006)

(10) International Publication Number
WO 2006/083260 A2

(51) International Patent Classification: Not classified

(21) International Application Number:
PCT/US2005/014906

(22) International Filing Date: 28 April 2005 (28.04.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/566,569 28 April 2004 (28.04.2004) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: ANGIOTECH BIOMATERIALS CORPORATION [US/US]; 2500 Faber Place, Palo Alto, Iformia 94303 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: DANILOFF, George, Y. [US/US]; 1935 Polk Court, Mountain View, Iformia 94040 (US). SEHL, Louis, C. [US/US]; 403 Alameda De Las Pulgas, Redwood City, CA 94062 (US). TROLLSAS, Olof, Mikael [SE/US]; 5520 Le Franc Drive, San Jose, CA 95118 (US). SCHROEDER, Jacqueline [US/US]; 383 Bloom Grade Road, Boulder Creek, CA 95006 (US). GRAVETT, David, M. [CA/CA]; 616 West 21st Avenue, Vancouver, British Columbia V5Z 1Y8 (CA). TOLEIKIS, Philip, M. [US/CA]; 8011 Laburnum Street, Vancouver, British Columbia V6P 5N8 (CA).

(74) Agents: CANAAN, Karen et al.; MINTZ LEVIN COHN FERRIS GLOVSKY AND POPEO, P.C., 1400 Page Mill Road, Palo Alto, California 94304-1124 (US).

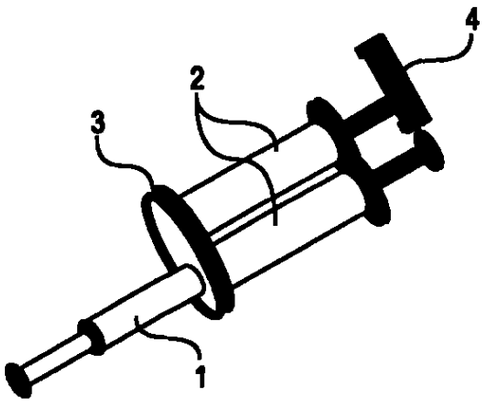
(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *without international search report and to be republished upon receipt of that report*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: COMPOSITIONS AND SYSTEMS FOR FORMING CROSSLINKED BIOMATERIALS AND ASSOCIATED METHODS OF PREPARATION AND USE



(57) Abstract: Crosslinkable compositions are provided that readily crosslink *in situ* to provide crosslinked biomaterials. The composition contains at least two biocompatible, non-immunogenic components having reactive groups thereon, with the functional groups selected so as to enable inter-reaction between the components, i.e., crosslinking. In one embodiment, a first component has nucleophilic groups and a second component has electrophilic groups. Additional components may have nucleophilic or electrophilic groups. Methods for preparing and using the compositions are also provided as are kits for delivery of the compositions. Exemplary uses for the crosslinked compositions include tissue augmentation, biologically active agent delivery, bioadhesion, and prevention of adhesions following surgery or injury.

WO 2006/083260 A2

COMPOSITIONS AND SYSTEMS FOR FORMING CROSSLINKED BIOMATERIALS AND ASSOCIATED METHODS OF PREPARATION AND USE

TECHNICAL FIELD

[0001] This invention relates generally to compositions and systems for forming crosslinked biomaterials, to the crosslinked biomaterials prepared thereby, and to methods of using such compositions as, for example, bioadhesives for tissue augmentation, for prevention of surgical adhesions, for coating surfaces of synthetic implants, as drug delivery matrices, for ophthalmic applications, for orthopedic applications, as sealants, as hemostats, and in other applications, as discussed herein and/or as appreciated by one of ordinary skill in the art.

BACKGROUND OF THE INVENTION

[0002] Much work has been done in developing bioadhesive materials. U.S. Patent No. 5,162,430 to Rhee et al. describes the use of collagen-synthetic polymer conjugates prepared by covalently binding collagen to synthetic hydrophilic polymers such as various derivatives of polyethylene glycol. In a related patent, U.S. Patent No. 5,328,955 to Rhee et al., various activated forms of polyethylene glycol and various linkages are described, which can be used to produce collagen-synthetic polymer conjugates having a range of physical and chemical properties. U.S. Patent No. 5,324,775 to Rhee et al. also describes synthetic hydrophilic polyethylene glycol conjugates, but the conjugates involve naturally occurring polymers such as polysaccharides.

[0003] EP 0 732 109 A1 to Rhee discloses a crosslinked biomaterial composition that is prepared using a hydrophobic crosslinking agent, or a mixture of hydrophilic and hydrophobic crosslinking agents, where the preferred hydrophobic crosslinking agents include hydrophobic polymers that contain, or can be chemically derivatized to contain, two or more succinimidyl groups.

[0004] U.S. Patent No. 5,580,923 to Yeung et al. discloses surgical adhesive material that comprises a substrate material and an anti-adhesion binding agent. The substrate material is preferably collagen and the binding agent preferably comprises at least one tissue-reactive functional group and at least one substrate-reactive functional group.

[0005] U.S. Patent No. 5,614,587 to Rhee et al. describes bioadhesives that comprise collagen that is crosslinked using a multifunctionally activated synthetic hydrophilic polymer.

[0006] U.S. Patent No. 5,874,500 to Rhee et al. describes a crosslinked polymer composition that comprises one component having multiple nucleophilic groups and another component having multiple electrophilic groups. Covalent bonding of the nucleophilic and electrophilic groups forms a three dimensional matrix that has a variety of medical uses including tissue adhesion, surface coatings for synthetic implants, and drug delivery. More recent developments include the addition of a third

component having either nucleophilic or electrophilic groups, as is described in U.S. Patent No. 6,458,889 to Trollsas et al.

[0007] However, in spite of the advances in the art, there remains a need for improved crosslinked biomaterials that are easy to use and store. This need, as well as others, is met by the instant invention, which is a mixture of two components, each component having a core substituted with reactive groups, where the reactive groups on one component are capable of reacting with the reactive groups on the other component. The components are essentially non-reactive in a dry environment, and upon reaction form a three-dimensional matrix.

SUMMARY OF THE INVENTION

[0008] One aspect of the invention relates to a homogeneous dry powder composition comprised of: a first component having a core substituted with m nucleophilic groups, where $m \geq 2$; and a second component having a core substituted with n electrophilic groups, where $n \geq 2$ and $m+n>4$; wherein the nucleophilic and electrophilic groups are non-reactive in a dry environment but are rendered reactive upon exposure to an aqueous environment such that the components inter-react in the aqueous environment to form a three-dimensional matrix. A pharmaceutically acceptable carrier may also be included.

[0009] In one embodiment of the homogeneous dry powder composition, the nucleophilic and electrophilic groups undergo a nucleophilic substitution reaction, a nucleophilic addition reaction, or both. The nucleophilic groups may be selected from $-NH_2$, $-NHR^1$, $-N(R^1)_2$, -SH, -OH, -COOH, $-C_6H_4-OH$, -H, $-PH_2$, $-PHR^1$, $-P(R^1)_2$, $-NH-NH_2$, $-CO-NH-NH_2$, and $-C_5H_4N$, where R^1 is a hydrocarbyl group, and each R^1 may be the same or different. The electrophilic groups may be selected from -CO-Cl, -(CO)-O-(CO)-R (where R is an alkyl group), -CH=CH-CH=O and $-CH=CH-C(CH_3)=O$, halo, -N=C=O, -N=C=S, $-SO_2CH=CH_2$, $-O(CO)-C=CH_2$, $-O(CO)-C(CH_3)=CH_2$, $-S-S-(C_5H_4N)$, $-O(CO)-C(CH_2CH_3)=CH_2$, -CH=CH-C=NH, -COOH, $-(CO)O-N(COCH_2)_2$, -CHO, $-(CO)O-N(COCH_2)_2-S(O)_2OH$, and $-N(COCH)_2$.

[0010] In another embodiment of the homogeneous dry powder composition, the nucleophilic groups are amino groups and the electrophilic groups are amine-reactive groups. The amine-reactive groups may contain an electrophilically reactive carbonyl group susceptible to nucleophilic attack by a primary or secondary amine. The amine-reactive groups may be selected from carboxylic acid esters, acid chloride groups, anhydrides, ketones, aldehydes, halo, isocyanato, thioisocyanato, epoxides, activated hydroxyl groups, olefins, carboxyl, succinimidyl ester, sulfosuccinimidyl ester, maleimido, epoxy, and ethenesulfonyl.

[0011] In yet another embodiment of the homogeneous dry powder composition, the nucleophilic groups are sulfhydryl groups and the electrophilic groups are sulfhydryl-reactive groups. The

sulfhydryl-reactive groups may be selected so as to form a thioester, imido-thioester, thioether, or disulfide linkage upon reaction with the sulfhydryl groups. Where the sulfhydryl-reactive groups form a disulfide linkage, they may have the structure -S-S-Ar where Ar is a substituted or unsubstituted nitrogen-containing heteroaromatic moiety or a non-heterocyclic aromatic group substituted with an electron-withdrawing moiety. Where the sulfhydryl-reactive groups form a thioether linkage, they may be selected from maleimido, substituted maleimido, haloalkyl, epoxy, imino, aziridino, olefins, and α,β-unsaturated aldehydes and ketones. The sulfhydryl-reactive groups may be selected from mixed anhydrides; ester derivatives of phosphorus; ester derivatives of p-nitrophenol, p-nitrothiophenol and pentafluorophenol; esters of substituted hydroxylamines, including N-hydroxyphthalimide esters, N-hydroxysuccinimide esters, N-hydroxysulfosuccinimide esters, and N-hydroxyglutarimide esters; esters of 1-hydroxybenzotriazole; 3-hydroxy-3,4-dihydro-benzotriazin-4-one; 3-hydroxy-3,4-dihydro-quinazoline-4-one; carbonylimidazole derivatives; acid chlorides; ketenes; and isocyanates.

[0012] In still another embodiment of the homogeneous dry powder composition, the number of nucleophilic groups in the mixture is approximately equal to the number of electrophilic groups in the mixture. For example, the ratio of moles of nucleophilic groups to moles of electrophilic groups may be about 2:1 to 1:2, with a ratio of 1:1 preferred.

[0013] In a further embodiment of the homogeneous dry powder composition, the core is selected from hydrophilic polymers, hydrophobic polymers, amphiphilic polymers, C_{2-14} hydrocarbyls, and heteroatom-containing C_{2-14} hydrocarbyls.

[0014] Where the core is a hydrophilic polymer, the core may be a synthetic or naturally occurring hydrophilic polymer. The hydrophilic polymer may be a linear, branched, dendrimeric, hyperbranched, or star polymer. The hydrophilic polymer may be selected from polyalkylene oxides; polyols; poly(oxyalkylene)-substituted diols and polyols; polyoxyethylated sorbitol; polyoxyethylated glucose; poly(acrylic acids) and analogs and copolymers thereof; polymaleic acids; polyacrylamides; poly(olefinic alcohols); poly(N-vinyl lactams); polyoxazolines; polyvinylamines; and copolymers thereof. The hydrophilic polymer may also be selected from proteins, carboxylated polysaccharides, aminated polysaccharides, and activated polysaccharides, such as, for example, collagen and glycosaminoglycans.

[0015] Where the hydrophilic polymer is a polyalkylene oxide or polyols, the hydrophilic polymer may be selected from polyethylene glycol and poly(ethylene oxide)-poly(propylene oxide) copolymers. Where the hydrophilic polymer is a polyols, the hydrophilic polymer may be selected from glycerol, polyglycerol and propylene glycol. Where the hydrophilic polymer is a poly(oxyalkylene)-substituted polyol, the hydrophilic polymer may be selected from mono-, di- and tri-polyoxyethylated glycerol, mono- and di-polyoxyethylated propylene glycol, and mono- and di-

polyoxyethylated trimethylene glycol. Where the hydrophilic polymer is a poly(acrylic acid), analog or copolymer thereof, the hydrophilic polymer may be selected from poly(acrylic acid), poly(methacrylic acid), poly(hydroxyethylmethacrylate), poly(hydroxyethylacrylate), poly(methylalkylsulfoxide acrylates), and poly(methylalkylsulfoxide methacrylates). Where the hydrophilic polymer is a polyacrylamide, the hydrophilic polymer may be selected from polyacrylamide, poly(methacrylamide), poly(dimethylacrylamide), poly(N-isopropylacrylamide), and copolymers thereof. Where the hydrophilic polymer is a poly(olefinic alcohol), the hydrophilic polymer may be selected from poly(vinyl alcohols) and copolymers thereof. Where the hydrophilic polymer is a poly(N-vinyl lactam), the hydrophilic polymer may be selected from poly(vinyl pyrrolidones), poly(vinyl caprolactams), and copolymers thereof. Where the hydrophilic polymer is a polyoxazoline, the hydrophilic polymer may be selected from poly(methyloxazoline) and poly(ethyloxazoline).

[0016] Where the core is a hydrophobic polymer selected, the core may be selected from polylactic acid and polyglycolic acid.

[0017] Where the core is a C_{2-14} hydrocarbyl, the core may be selected from alkanes, diols, polyols, and polyacids.

[0018] Where the core is a heteroatom-containing C_{2-14} hydrocarbyl, the core may be selected from di- and poly-electrophiles.

[0019] In another embodiment of the homogeneous dry powder composition, the first component has the structure of formula (I)

$$(I) \qquad [X\text{-}(L^1)_p]_m\text{-}R,$$

and the second component has the structure of formula (II)

$$(II) \qquad [Y\text{-}(L^2)_q]_n\text{-}R',$$

wherein m and n are integers from 2-12 and m+n>4; R and R' are independently selected from hydrophilic polymers, hydrophobic polymers, amphiphilic polymers, C_{2-14} hydrocarbyls, and heteroatom-containing C_{2-14} hydrocarbyls; X is a nucleophilic group; Y is an electrophilic group; L^1 and L^2 are linking groups; and p and q are integers from 0-1. The components may inter-react to form covalent bonds, noncovalent bonds, or both. Noncovalent bonds include ionic bonds, hydrogen bonds, or the association of hydrophobic molecular segments. In one preferred embodiment, all of the molecular segments are the same.

[0020] The homogeneous dry powder composition may further comprise a biologically active agent with or without a pharmaceutically acceptable carrier. The pharmaceutically acceptable carrier may be a micelle, a microsphere, or a nanosphere.

[0021] Where the pharmaceutically acceptable carrier is a microsphere or a nanosphere, the pharmaceutically acceptable carrier may be a degradable polymer, such as a polyester, and the

polyester may be a glycolide/lactide copolymer. The degradable polymer may also be comprised of residues of one or more monomers selected from the group consisting of lactide, lactic acid, glycolide, glycolic acid, e-caprolactone, gamma-caprolactone, hydroxyvaleric acid, hydroxybutyric acid, beta-butyrolactone, gamma-butyrolactone, gamma-valerolactone, γ-decanolactone, δ-decanolactone, trimethylene carbonate, 1,4-dioxane-2-one or 1,5-dioxepan-2one.).

[0022] The homogeneous dry powder composition may further comprise a biologically active agent.

[0023] In one embodiment of the invention, the homogeneous dry powder composition further comprises a biologically active agent that is an anti-fibrotic agent. As used in the homogeneous dry powder composition, the anti-fibrotic agent may be used to inhibit any of the following: cell regeneration, angiogenesis, fibroblast migration, fibroblast proliferation, deposition of extracellular matrix, tissue remodeling, adenosine deaminase, purine ring synthesis, dihydrofolate reduction, ribonucleotide synthesis or function, thymidine monophosphate synthesis or function, DNA synthesis, protein synthesis, and microtubule function. The anti-fibrotic agent may also be used to block thymidine monophosphate, to cause DNA damage, and to cause DNA adduct formation.

[0024] Any of the following anti-fibrotic agents may be used in the homogeneous dry powder composition: an angiogenesis inhibitor; a 5-lipoxygenase inhibitor or antagonist; a chemokine receptor antagonist; a cell cycle inhibitor; a taxane; an anti-microtubule agent; paclitaxel; an analogue or derivative of paclitaxel; a vinca alkaloid; camptothecin or an analogue or derivative thereof; a podophyllotoxin, wherein the podophyllotoxin may be an etoposide or an analogue or derivative thereof; an anthracycline, wherein the anthracycline may be doxorubicin or an analogue or derivative thereof or the anthracycline may be mitoxantrone or an analogue or derivative thereof; a platinum compound; a nitrosourea; a nitroimidazole; a folic acid antagonist; a cytidine analogue; a pyrimidine analogue; a fluoropyrimidine analogue; a purine analogue; a nitrogen mustard or an analogue or derivative thereof; a hydroxyurea; a mytomicin or an analogue or derivative thereof; an alkyl sulfonate; a benzamide or an analogue or derivative thereof; a nicotinamide or an analogue or derivative thereof; a halogenated sugar or an analogue or derivative thereof; a DNA alkylating agent; an anti-microtubule agent; a topoisomerase inhibitor; a DNA cleaving agent; an antimetabolite; a nucleotide interconversion inhibitor; a hydroorotate dehydrogenase inhibitor; a DNA intercalation agent; an RNA synthesis inhibitor; a pyrimidine synthesis inhibitor; a cyclin dependent protein kinase inhibitor; an epidermal growth factor kinase inhibitor; an elastase inhibitor; a factor Xa inhibitor; a farnesyltransferase inhibitor; a fibrinogen antagonist; a guanylate cyclase stimulant; a heat shock protein 90 antagonist; which may be a geldanamycin or an analogue or derivative thereof; a guanylate cyclase stimulant; a HMGCoA reductase inhibitor, which may be simvastatin or an analogue or derivative thereof; an IKK2 inhibitor; an IL-1 antagonist; an ICE antagonist; an IRAK antagonist; an

IL-4 agonist; an immunomodulatory agent; sirolimus or an analogue or derivative thereof; everolimus or an analogue or derivative thereof; tacrolimus or an analogue or derivative thereof; biolmus or an analogue or derivative thereof; tresperimus or an analogue or derivative thereof; auranofin or an analogue or derivative thereof.; 27-0-demethylrapamycin or an analogue or derivative thereof; gusperimus or an analogue or derivative thereof; pimecrolimus or an analogue or derivative thereof; ABT-578 or an analogue or derivative thereof; an inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH) inhibitor, which may be mycophenolic acid or an analogue or derivative thereof or 1-alpha-25 dihydroxy vitamin D_3 or an analogue or derivative thereof; a leukotriene inhibitor; an MCP-1 antagonist; an MMP inhibitor; an NF kappa B inhibitor, which may be Bay 11-7082; an NO antagonist; a p38 MAP kinase inhibitor, which may be SB 202190; a phosphodiesterase inhibitor; a TGF beta inhibitor; a thromboxane A2 antagonist; a TNF alpha antagonist; a TACE inhibitor; a tyrosine kinase inhibitor; vitronectin inhibitor; a fibroblast growth factor inhibitor; a protein kinase inhibitor; a PDGF receptor kinase inhibitor; an endothelial growth factor receptor kinase inhibitor; a retinoic acid receptor antagonist; a platelet derived growth factor receptor kinase inhibitor; a fibrinogen antagonist; an antimycotic agent; sulconizole; a bisphosphonate; a phospholipase A1 inhibitor; a histamine H1/H2/H3 receptor antagonist; a macrolide antibiotic; a GPIIb/IIIa receptor antagonist; an endothelin receptor antagonist; a peroxisome proliferator-activated receptor agonist; an estrogen receptor agent; a somastostatin analogue; a neurokinin 1 antagonist; a neurokinin 3 antagonist; a VLA-4 antagonist; an osteoclast inhibitor; a DNA topoisomerase ATP hydrolyzing inhibitor; an angiotensin I converting enzyme inhibitor; an angiotensin II antagonist; an enkephalinase inhibitor; a peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist insulin sensitizer; a protein kinase C inhibitor; a ROCK (rho-associated kinase) inhibitor; a CXCR3 inhibitor; Itk inhibitor; a cytosolic phospholipase A_2-alpha inhibitor; a PPAR agonist; an immunosuppressant; an Erb inhibitor; an apoptosis agonist; a lipocortin agonist; a VCAM-1 antagonist; a collagen antagonist; an alpha 2 integrin antagonist; a TNF alpha inhibitor; a nitric oxide inhibitor; and a cathepsin inhibitor.

[0025] In another embodiment of the invention, the homogeneous dry powder composition further comprises a biologically active agent that is a fibrosing agent. As used in the homogeneous dry powder composition, the anti-fibrotic agent may be used to promote any of the following; regeneration; angiogenesis; fibroblast migration; fibroblast proliferation; deposition of extracellular matrix (ECM); and tissue remodeling. The fibrosing agent may also be used as an arterial vessel wall irritant.

[0026] Fibrosing agents that may be used in the homogeneous dry powder composition may be or may be comprised of silk; silkworm silk; spider silk; recombinant silk; raw silk; hydrolyzed silk; acid-treated silk; acylated silk; mineral particles; talc; chitosan; polylysine; fibronectin; bleomycin; or CTGF. The fibrosing agent may also be in the form of a particulate, which may be a biodegradable

particulate or a non-biodegradable particulate. Biodegradable particulates may be comprised of a material selected from the group consisting of polyester, polyanhydride, poly(anhydride ester), poly(ester-amide), poly(ester-urea), polyorthoester, polyphosphoester, polyphosphazine, polycyanoacrylate, collagen, chitosan, hyaluronic acid, chromic cat gut, alginate, starch, cellulose and cellulose ester. Non-biodegradable particulates may be comprised of a material selected from the group consisting of polyester, polyurethane, silicone, polyethylene, polypropylene, polystyrene, polyacrylate, polymethacrylate, and silk. Examples of preferred particulates may be a particulate form of a member selected from the group consisting of silk, talc, starch, glass, silicate, silica, calcium phosphate, calcium sulfate, calcium carbonate, hydroxyapatite, synthetic mineral, polymethylmethacrylate, silver nitrate, ceramic and other inorganic particles.

[0027] In a further embodiment of the homogeneous dry powder composition, the biologically active agent promotes bone growth. Within this embodiment, the fibrosing agent may promote the bone growth. Fibrosing agents that may promote bone growth may include a bone morphogenic protein and an osteogenic growth factor, the latter which may be selected from transforming growth factor, platelet-derived growth factor, and fibroblast growth factor.

[0028] In another embodiment of the invention, the homogeneous dry powder composition with a fibrosing agent further comprises a pharmaceutical agent that induces sclerosis (a sclerosant), wherein the sclerosant may be a surfactant or it may be selected from the group consisting of ethanol, dimethyl sulfoxide, sucrose, sodium chloride, dextrose, glycerin, minocycline, tetracycline, doxycycline, polidocanol, sodium tetradecyl sulfate, sodium morrhuate, and sotradecol.

[0029] In a further embodiment of the invention, the homogeneous dry powder composition with a fibrosing agent further comprises an inflammatory cytokine, which may be selected from the group consisting of TGFβ, PDGF, VEGF, bFGF, TNFα, NGF, GM-CSF, IGF-a, IL-1, IL-1-β, IL-8, IL-6, and growth hormone.

[0030] In still another embodiment of the invention, the homogeneous dry powder composition with a fibrosing agent further comprises an agent that stimulates cell proliferation, which may be selected from the group consisting of dexamethasone, isotretinoin (13-cis retinoic acid), 17-β-estradiol, estradiol, 1-α-25 dihydroxyvitamin D_3, diethylstibesterol, cyclosporine A, L-NAME, all-trans retinoic acid (ATRA), and analogues and derivatives thereof.

[0031] In a further embodiment of the homogeneous dry powder composition, the biologically active agent is mixed with the first and second components to form a mixture.

[0032] In another embodiment of the homogeneous dry powder composition, the biologically active agent is chemically coupled to the first component or to the second component.

[0033] Another aspect of the invention relates to a crosslinkable composition comprised of: (a) a first crosslinkable component having m nucleophilic groups, wherein $m \geq 2$; and (b) a second

crosslinkable component having n electrophilic groups capable of reaction with the m nucleophilic groups to form covalent bonds, wherein $n \geq 2$ and $m+n \geq 5$, the first component comprises two or more amino acid residues selected from the group consisting of amino acids comprising primary amine groups and amino acids comprising thiol groups, the second component comprises a polyethylene glycol moiety, and each of the first and second crosslinkable components is biocompatible, synthetic, and nonimmunogenic, and further wherein crosslinking of the composition results in a biocompatible, nonimmunogenic, crosslinked matrix.

[0034] Any of the following are preferred embodiments of the crosslinkable composition described immediately above: $m > 3$, $m = 3$, $m = 4$, $n = 4$, the electrophilic groups are succinimidyl moieties, all n are identical, and all m are identical.

[0035] In one preferred embodiment, the selected amino acid residues are lysine. Within this embodiment, any of the following is preferred: $m > 3$, $m = 3$, $m = 4$, $n = 4$, the electrophilic groups are succinimidyl moieties, all n are identical, and all m are identical.

[0036] In another preferred embodiment, the selected amino acid residues are cysteine. Within this embodiment, any of the following is preferred: $m > 3$, $m = 3$, $m = 4$, $n = 4$, the electrophilic groups are succinimidyl moieties, all n are identical, and all m are identical.

[0037] Yet another aspect of the invention relates to a crosslinkable composition comprised of: (a) a first crosslinkable component having m nucleophilic groups, wherein $m \geq 2$; and (b) a second crosslinkable component having n electrophilic groups capable of reaction with the m nucleophilic groups to form covalent bonds, wherein $n \geq 2$ and $m+n \geq 5$, the first component comprises two or more amino acid residues selected from the group consisting of amino acids comprising primary amine groups and amino acids comprising thiol groups, the second component comprises a polyethylene glycol moiety, the electrophilic groups are succinimidyl moieties, and each of the first and second crosslinkable components is biocompatible, synthetic, and nonimmunogenic, and further whererin crosslinking of the composition results in a biocompatible, nonimmunogenic, crosslinked matrix.

[0038] Any of the following are preferred embodiments of the crosslinkable composition described immediately above: $m > 3$, $m = 3$, $m = 4$, $n = 4$, the electrophilic groups are succinimidyl moieties, all n are identical, and all m are identical.

[0039] In one preferred embodiment, the selected amino acid residues are lysine. Within this embodiment, any of the following is preferred: $m > 3$, $m = 3$, $m = 4$, $n = 4$, the electrophilic groups are succinimidyl moieties, all n are identical, and all m are identical.

[0040] In another preferred embodiment, the selected amino acid residues are cysteine. Within this embodiment, any of the following is preferred: $m > 3$, $m = 3$, $m = 4$, $n = 4$, the electrophilic groups are succinimidyl moieties, all n are identical, and all m are identical.

[0041] Still another aspect of the invention relates to a crosslinkable composition comprised of: (a) a first crosslinkable component having m nucleophilic groups, wherein m≥2; and (b) a second crosslinkable component having n electrophilic groups capable of reaction with the m nucleophilic groups to form covalent bonds, wherein n≥2 and m+n≥5, the first component comprises two or more amino acid residues selected from the group consisting of amino acids comprising primary amine groups and amino acids comprising thiol groups, the second component comprises a multifunctionally activated polyethylene glycol, and each of the first and second crosslinkable components is biocompatible, synthetic, and nonimmunogenic, and further wherein crosslinking of the composition results in a biocompatible, nonimmunogenic, crosslinked matrix.

[0042] Any of the following are preferred embodiments of the crosslinkable composition described immediately above: m > 3, m = 3, m = 4, n = 4, the electrophilic groups are succinimidyl moieties, all n are identical, all m are identical, the multifunctionally activated polyethylene glycol is tetrafunctionally activated polyethylene glycol, and the multifunctionally activated polyethylene glycol is a star-branched polyethylene glycol.

[0043] In one preferred embodiment, the selected amino acid residues are lysine. Within this embodiment, any of the following is preferred: m > 3, m = 3, m = 4, n = 4, the electrophilic groups are succinimidyl moieties, all n are identical, all m are identical, and the multifunctionally activated polyethylene glycol is tetrafunctionally activated polyethylene glycol or the multifunctionally activated polyethylene glycol is a star-branched polyethylene glycol.

[0044] In another preferred embodiment, the selected amino acid residues are cysteine. Within this embodiment, any of the following is preferred: m > 3, m = 3, m = 4, n = 4, the electrophilic groups are succinimidyl moieties, all n are identical, all m are identical, and the multifunctionally activated polyethylene glycol is tetrafunctionally activated polyethylene glycol or the multifunctionally activated polyethylene glycol is a star-branched polyethylene glycol.

[0045] Another aspect of the invention relates to a method of forming a three-dimensional matrix comprising the steps of: (a) providing a composition of the invention; and (b) rendering the nucleophilic and electrophilic groups reactive by exposing the composition to an aqueous environment to effect inter-reaction; wherein said exposure comprises: (i) dissolving the composition in a first buffer solution having a pH within the range of about 1.0 to 5.5 to form a homogeneous solution, and (ii) adding a second buffer solution having a pH within the range of about 6.0 to 11.0 to the homogeneous solution; and (c) allowing a three-dimensional matrix to form. A preferred composition for use in this method is the homogeneous dry powder composition. The three-dimensional matrix of the invention described immediately above may be formed without input of any external energy or by polymerization.

[0046] In a preferred embodiment, the pH of the first buffer solution is selected to retard the reactivity of the nucleophilic groups on the first component by rendering the nucleophilic groups relatively non-nucleophilic. In this preferred embodiment, the second buffer solution neutralizes the effect of the first buffer solution, so that the nucleophilic groups of the first component regain their nucleophilic character and inter-react with the electrophilic groups of the second component.

[0047] In another preferred embodiment, the composition, first buffer solution and second buffer solution are housed separately in a multiple-compartment syringe system having a multiple barrels, a mixing head, and an exit orifice; step (b)(i) comprises adding the first buffer solution to the barrel housing the composition to dissolve the composition and form a homogeneous solution, and extruding the homogeneous solution into the mixing head; step (b)(ii) comprises simultaneously extruding the second buffer solution into the mixing head; and step (c) further comprises extruding the resulting composition through the orifice onto a surface.

[0048] Yet another aspect of the invention relates to a method of sealing tissue of a patient comprising the steps of: (a) providing a composition of the invention; (b) rendering the nucleophilic and electrophilic groups reactive by exposing the composition to an aqueous environment to effect inter-reaction; wherein said exposure comprises: (i) dissolving the composition in a first buffer solution having a pH within the range of about 1.0 to 5.5 to form a homogeneous solution, and (ii) adding a second buffer solution having a pH within the range of about 6.0 to 11.0 to the homogeneous solution to form a mixture; and (c) placing the mixture into contact with tissue and allowing a three-dimensional matrix to form and seal the tissue. A preferred composition for use in this method is the homogeneous dry powder composition.

[0049] Still another aspect of the invention relates to a method of preventing adhesions between tissues of a patient comprising the steps of: (a) providing a composition of the invention; (b) rendering the nucleophilic and electrophilic groups reactive by exposing the composition to an aqueous environment to effect inter-reaction; wherein said exposure comprises: (i) dissolving the composition in a first buffer solution having a pH within the range of about 1.0 to 5.5 to form a homogeneous solution, and (ii) adding a second buffer solution having a pH within the range of about 6.0 to 11.0 to the homogeneous solution to form a mixture; and (c) placing the mixture into contact with tissue and allowing a three-dimensional matrix to form on the tissue. A preferred composition for use in this method is the homogeneous dry powder composition.

[0050] A further aspect of the invention relates to a method of forming a three-dimensional matrix on a surface of a device comprising the steps of: (a) providing a composition of the invention; and (b) rendering the nucleophilic and electrophilic groups reactive by exposing the composition to an aqueous environment to effect inter-reaction; wherein said exposure comprises: (i) dissolving the composition in a first buffer solution having a pH within the range of about 1.0 to 5.5 to form a

homogeneous solution, and (ii) adding a second buffer solution having a pH within the range of about 6.0 to 11.0 to the homogeneous solution; and applying the homogeneous solution to a surface of a device; and allowing the three-dimensional matrix to form. A preferred composition for use in this method is the homogeneous dry powder composition.

[0051] Another aspect of the invention relates to a method of preventing scarring in the vicinity of a medical implant comprising the steps of: (a) providing a composition of the invention; (b) rendering the nucleophilic and electrophilic groups reactive by exposing the composition to an aqueous environment to effect inter-reaction; wherein said exposure comprises: (i) dissolving the composition in a first buffer solution having a pH within the range of about 1.0 to 5.5 to form a homogeneous solution, and (ii) adding a second buffer solution having a pH within the range of about 6.0 to 11.0 to the homogeneous solution to form a mixture; and applying the mixture to a surface of a medical implant and allowing a three-dimensional matrix to form on the surface of the medical implant; and (d) placing the medical implant into an animal host, wherein release of the anti-fibrotic agent from the composition inhibits scarring in the animal host. In one embodiment, the anti-fibrotic agent is released into tissue in the vicinity of the implant after deployment of the implant. A preferred composition for use in this method is the homogeneous dry powder composition with an anti-fibrotic agent.

[0052] Yet another aspect of the invention relates to a method of promoting scarring in the vicinity of a medical implant comprising the steps of: (a) providing a composition of the invention; (b) rendering the nucleophilic and electrophilic groups reactive by exposing the composition to an aqueous environment to effect inter-reaction; wherein said exposure comprises: (i) dissolving the composition in a first buffer solution having a pH within the range of about 1.0 to 5.5 to form a homogeneous solution, and (ii) adding a second buffer solution having a pH within the range of about 6.0 to 11.0 to the homogeneous solution; and (c) applying the mixture to a surface of a medical implant and allowing a three-dimensional matrix to form on the surface of the medical implant; and (d) placing the medical implant into an animal host, wherein release of the fibrotic agent from the matrix inhibits scarring in the animal host. In a preferred embodiment, the the fibrotic agent is released into tissue in the vicinity of the implant after deployment of the implant. A preferred composition for use in this method is the homogeneous dry powder composition with a fibrosing agent.

[0053] A further aspect of the invention relates to a kit for use in medical applications, comprising: (a) a homogeneous dry powder composition comprised of: (i) a first component having a core substituted with m nucleophilic groups, where $m \geq 2$; and (ii) a second component having a core substituted with *n* electrophilic groups, where $n \geq 2$ and $m+n>4$; wherein the nucleophilic and electrophilic groups are non-reactive in a dry environment but are rendered reactive upon exposure to

an aqueous environment such that the components inter-react in the aqueous environment to form a three-dimensional matrix; (b) a first buffer solution having a pH within the range of about 1.0 to 5.5; and (c) a second buffer solution having a pH within the range of about 6.0 to 11.0; wherein each component is packaged separately and admixed immediately prior to use. It is preferred of course that prior to use, each component is in a separate sterile package.

[0054] Another aspect of the invention relates to a kit for use in medical applications, comprising: (a) a composition of the invention; (b) a first buffer solution having a pH within the range of about 1.0 to 5.5; and (c) a second buffer solution having a pH within the range of about 6.0 to 11.0, wherein each component is packaged separately and admixed immediately prior to use. A preferred composition of the invention for use in this kit is the homogeneous dry powder composition. It is preferred that each component of the kit is in a separate sterile package.

[0055] The kit may further comprise a delivery device, which in one embodiment, may be a multi-compartment device. A preferred multi-compartment device of the invention is a multiple-compartment syringe system having multiple barrels, a mixing head, and an exit orifice. Where the kit is a multiple-compartment syringe system, the homogeneous dry powder composition, the first buffer solution, and the second buffer solution are housed separately in the multiple-compartment syringe system.

[0056] In another embodiment of the invention, the delivery device is a pressurized delivery system. A preferred pressurized delivery system comprises: a plurality of fluid component inlets each adapted to communicate with a source of different fluid components; at least one carrier fluid inlet adapted to communicate with a source of a pressurized carrier fluid; a diffuser surface located downstream from the plurality of fluid component inlets and the at least one carrier fluid inlet; and an outlet extending through the diffuser surface, wherein the diffuser surface is adapted to receive fluid components thereon and has a shape effective to direct and maintain each received fluid component in a different flow path toward the outlet for mixing and dispensing therethrough by the pressurized carrier fluid from the at least one carrier fluid inlet. Within this embodiment, a preferred pressurized carrier fluid is pressurized air and the preferred fluid components are the first buffer solution and the second buffer solution of the invention.

[0057] Another embodiment of the kit for use in medical applications further comprises a biologically active agent and the medical application involves delivering the biologically active agent. The biologically active agent may be packaged with the homogeneous dry powder composition and may further comprise a pharmaceutically acceptable carrier packaged with the biologically active agent and the homogeneous dry powder composition. The biologically active agent may also be packaged as a solution with the first buffer or as a solution with the second buffer. The kit may

further comprise a pharmaceutically acceptable carrier as a fourth component. The biologically active agent is packaged with the pharmaceutically acceptable carrier.

[0058] Yet another embodiment of the kit for use in medical applications further comprises living cells or genes, and the medical application involves delivering the living cells or genes.

[0059] Other medical applications that the kit may be used for include adhering or sealing biological tissue, bioadhesion, ophthalmic applications, tissue augmentation, adhesion prevention, forming a synthetic implant or coating a synthetic implant, treatment of aneurysms, and laparoscopic procedures.

[0060] Still another aspect of the invention relates to a kit for use in for use in medical applications, comprising: (a) a first component having a core substituted with m nucleophilic groups, where $m \geq 2$; (b) a second component having a core substituted with n electrophilic groups, where $n \geq 2$ and $m+n>4$; (c) a first buffer solution having a pH within the range of about 1.0 to 5.5; and (d) a second buffer solution having a pH within the range of about 6.0 to 11.0, wherein the nucleophilic and electrophilic groups are non-reactive in a dry environment but are rendered reactive upon exposure to an aqueous environment such that the components inter-react in the aqueous environment to form a three-dimensional matrix and further wherein each component is packaged separately and admixed immediately prior to use.

[0061] These and other aspects of the present invention are described in detail below.

Brief Description of the Drawings

[0062] FIG 1 depicts a preferred multi-compartment syringe device of the present invention.

[0063] FIGS. 2 and 3 schematically illustrate an embodiment of the pressurized delivery device of the present invention that includes a cap having an interior diffuser surface and a lumen assembly for delivering fluid components and a pressurized carrier fluid to the diffuser surface. FIG. 1 depicts the device in exploded view and FIG. 2 depicts the interior diffuser surface of the cap.

Detailed Description of the Invention

I. Definitions and Nomenclature

[0064] Before describing the present invention in detail, it is to be understood that unless otherwise indicated this invention is not limited to particular compositional forms, crosslinkable components, crosslinking techniques, or methods of use, as such may vary. It is also to be understood that the terminology used herein is for the purpose of describing particular embodiments only, and is not intended to be limiting.

[0065] It must be noted that, as used in this specification and the appended claims, the singular forms "a," "an," and "the" include plural referents unless the context clearly dictates otherwise. Thus,

for example, "a multifunctional compound" refers not only to a single multifunctional compound but also to a combination of two or more of the same or different multifunctional compounds, "a reactive group" refers to a combination of reactive groups as well as to a single reactive group, and the like.

[0066] Unless defined otherwise, all technical and scientific terms used herein have the meaning commonly understood by one of ordinary skill in the art to which the invention pertains. Although any methods and materials similar or equivalent to those described herein may be useful in the practice or testing of the present invention, preferred methods and materials are described below. Specific terminology of particular importance to the description of the present invention is defined below.

[0067] The terms "inter-react" and "inter-reaction" as used herein refer to the formation of covalent bonds, noncovalent bonds, or both. The term thus includes crosslinking, which involves both intermolecular crosslinks and optionally intramolecular crosslinks as well, arising from the formation of covalent bonds. Entanglement is another example of non-covalent bonding that may result after inter-reaction between two or more reactive groups. Covalent bonding between two reactive groups may be direct in which case an atom in reactive group is directly bound to an atom in the other reactive group or it may be indirect through a linking group. Noncovalent bonds include ionic (electrostatic) bonds, hydrogen bonds, or the association of hydrophobic molecular segments, which may be the same or different. A crosslinked matrix may, in addition to covalent bonds, also include such intermolecular and/or intramolecular noncovalent bonds.

[0068] When referring to polymers, the terms "hydrophilic" and "hydrophobic" are generally defined in terms of an HLB value, i.e., a hydrophilic lipophilic balance. A high HLB value indicates a hydrophilic compound, while a low HLB value characterizes a hydrophobic compound. HLB values are well known in the art, and generally range from 1 to 18. Preferred multifunctional compound cores are hydrophilic, although as long as the multifunctional compound as a whole contains at least one hydrophilic component, crosslinkable hydrophobic components may also be present.

[0069] The term "polymer" is used not only in the conventional sense to refer to molecules composed of repeating monomer units, including homopolymers, block copolymers, random copolymers, and graft copolymers, but also refers to polyfunctional small molecules that do not contain repeating monomer units but are "polymeric" in the sense of being "polyfunctional," i.e., containing two or more functional groups. Accordingly, it will be appreciated that when the term "polymer" is used, difunctional and polyfunctional small molecules are included. Such moieties include, by way of example: the difunctional electrophiles disuccinimidyl suberate (DSS), bis(sulfosuccinimidyl) suberate (BS^3), dithiobis(succinimidylpropionate) (DSP), bis(2-succinimidooxy-carbonyloxy) ethyl sulfone (BSOCOES), 3,3'-dithiobis(sulfosuccinimidylpropionate (DTSSP); and the di- and polyfunctional nucleophiles ethylenediamine (H_2N-CH_2-CH_2-NH_2), tetramethylene diamine (H_2N-$[CH_2]_4$-NH_2), pentamethylene diamine (cadaverine) (H_2N-$[CH_2]_5$-NH_2),

hexamethylene diamine (H_2N-$[CH_2]_6$-NH_2), bos(2-aminoethyl)amine (HN-$[CH_2$-CH_2-$NH_2]_2$), and tris (2-aminoethyl)amine (N-$[CH_2$-CH_2-$NH_2]_3$), as well as the thiol analogs thereof. All suitable polymers herein are biocompatible and non-immunogenic. The polymers can be degradable or non-degradable. In a preferred mode, the polymers will be essentially non-degradable *in vivo* over a period of at least several months.

[0070] The term "synthetic" is used to refer to polymers, compounds and other such materials that are "chemically synthesized." For example, a synthetic material in the present compositions may have a molecular structure that is identical to a naturally occurring material, but the material *per se*, as incorporated in the compositions of the invention, has been chemically synthesized in the laboratory or industrially. "Synthetic" materials also include semi-synthetic materials, i.e., naturally occurring materials, obtained from a natural source, that have been chemically modified in some way. Generally, however, the synthetic materials herein are purely synthetic, i.e., they are neither semi-synthetic nor have a structure that is identical to that of a naturally occurring material.

[0071] The term "effective amount" refers to the amount of composition required in order to obtain the effect desired. For example, a "tissue growth-promoting amount" of a composition refers to the amount needed in order to stimulate tissue growth to a detectable degree. Tissue, in this context, includes connective tissue, bone, cartilage, epidermis and dermis, blood, and other tissues. The actual amount that is determined to be an effective amount will vary depending on factors such as the size, condition, sex and age of the patient and can be more readily determined by the caregiver.

[0072] The term "*in situ*" as used herein means at the site of administration. Thus, compositions of the invention can be injected or otherwise applied to a specific site within a patient's body, *e.g.*, a site in need of augmentation, and allowed to crosslink at the site of injection. Suitable sites will generally be intradermal or subcutaneous regions for augmenting dermal support, at a bone fracture site for bone repair, within sphincter tissue for sphincter augmentation (*e.g.*, for restoration of continence), within a wound or suture, to promote tissue regrowth; and within or adjacent to vessel anastomoses, to promote vessel regrowth.

[0073] The term "aqueous medium" includes solutions, suspensions, dispersions, colloids, and the like containing water. The term "aqueous environment" means an environment containing an aqueous medium. Similarly, the term "dry environment" means an environment that does not contain an aqueous medium.

[0074] The terms "active agent," "biologically active agent," "therapeutic agent," "pharmacologically active agent," and "drug" are used interchangeably herein to refer to a chemical material or compound suitable for administration to a patient and that induces a desired effect. The terms include agents that are therapeutically effective as well as prophylactically effective. Also

included are derivatives and analogs of those compounds or classes of compounds specifically mentioned that also induce the desired effect.

[0075] As used herein the terms "active agent," "biologically active agent," "therapeutic agent," "pharmacologically active agent," and "drug" refer to an organic molecule that exerts biological effects *in vivo*. For purposes of this discussion, the term "biologically active agent" is used, with the understanding that the use of this term does not exclude the application to the remaining terms. Examples of biologically active agents include, by way of example and not limitation, enzymes, receptor antagonists or agonists, hormones, growth factors, autogenous bone marrow, antibiotics, antimicrobial agents and antibodies. The term biologically active agent is also intended to encompass various cell types and genes that can be incorporated into the compositions of the invention. Other examples of biologically active agents include those that inhibit fibrosis and those that promote fibrosis. In certain embodiments, a biologically active agent may promote adhesion between a tissue and a substrate (*e.g.*, a surface of a medical device).

[0076] "Fibrosis," "scarring," or "fibrotic response" refers to the formation of fibrous tissue in response to injury or medical intervention. Therapeutic agents which promote (also referred to interchangeably herein as "induce," "stimulate," "cause," and the like) fibrosis or scarring are referred to interchangeably herein as "fibrosis-inducing agents," "scarring agents," "fibrosing agents," "adhesion-inducing agents," and the like, where these agents do so through one or more mechanisms including: inducing or promoting angiogenesis, stimulating migration or proliferation of connective tissue cells (such as fibroblasts, smooth muscle cells, vascular smooth muscle cells), inducing ECM production, and/or promoting tissue remodeling. Therapeutic agents which inhibit fibrosis or scarring are referred to herein as "fibrosis-inhibiting agents", "anti-scarring agents", and the like, where these agents inhibit fibrosis through one or more mechanisms including: inhibiting angiogenesis, inhibiting migration or proliferation of connective tissue cells (such as fibroblasts, smooth muscle cells, vascular smooth muscle cells), reducing ECM production, and/or inhibiting tissue remodeling.

[0077] "Sclerosing" refers to a tissue reaction in which an irritant is applied locally to a tissue which results in an inflammatory reaction and is followed by scar tissue formation at the site of irritation. A pharmaceutical agent that induces or promotes sclerosis is referred to as a "sclerosant," or a "sclerosing agent." Representative examples of sclerosants include ethanol, dimethyl sulfoxide, surfactants (*e.g.*, TRITON X, sorbitan monolaurate, sorbitan sesquioleate, glycerol monostearate and polyoxyethylene, polyoxyethylene cetyl ether, and the like), sucrose, sodium chloride, dextrose, glycerin, minocycline, tetracycline, doxycycline, polidocanol, sodium tetradecyl sulfate, sodium morrhuate, ethanolamine, phenol, sarapin and sotradecol.

[0078] "Anti-microtubule agents" should be understood to include any protein, peptide, chemical, or other molecule which impairs the function of microtubules, for example, through the prevention or

stabilization of polymerization. Compounds that stabilize polymerization of microtubules are referred to herein as "microtubule stabilizing agents." A wide variety of methods may be utilized to determine the anti-microtubule activity of a particular compound, including for example, assays described by Smith et al. (*Cancer Lett* 79(2):213-219, 1994) and Mooberry et al., (*Cancer Lett.* 96(2):261-266, 1995). The terms "medical device," "implant," "medical implant," and the like are used synonymously to refer to any object that is designed to be placed partially or wholly within a patient's body for one or more therapeutic or prophylactic purposes such as for restoring physiological function, alleviating symptoms associated with disease, delivering therapeutic agents, and/or repairing or replacing or augmenting damaged or diseased organs and tissues. While normally composed of biologically compatible synthetic materials (*e.g.*, medical-grade stainless steel, titanium and other metals; polymers such as polyurethane, silicon, PLA, PLGA and other materials) that are exogenous, some medical devices and implants include materials derived from animals (*e.g.*, "xenografts" such as whole animal organs; animal tissues such as heart valves; naturally occurring or chemically-modified molecules such as collagen, hyaluronic acid, proteins, carbohydrates and others), human donors (*e.g.*, "allografts" such as whole organs; tissues such as bone grafts, skin grafts and others), or from the patients themselves (*e.g.*, "autografts" such as saphenous vein grafts, skin grafts, tendon/ligament/muscle transplants).

[0079] With regard to nomenclature pertinent to molecular structures, the following definitions apply:

[0080] The term "alkyl" as used herein refers to a branched or unbranched saturated hydrocarbon group typically although not necessarily containing 1 to about 24 carbon atoms, such as methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl, *t*-butyl, octyl, decyl, and the like, as well as cycloalkyl groups such as cyclopentyl, cyclohexyl and the like. Generally, although again not necessarily, alkyl groups herein contain 1 to about 12 carbon atoms. The term "lower alkyl" intends an alkyl group of one to six carbon atoms, preferably one to four carbon atoms. "Substituted alkyl" refers to alkyl substituted with one or more substituent groups. "Alkylene," "lower alkylene," and "substituted alkylene" refer to divalent alkyl, lower alkyl, and substituted alkyl groups, respectively.

[0081] The term "aryl" as used herein, and unless otherwise specified, refers to an aromatic substituent containing a single aromatic ring (monocyclic) or multiple aromatic rings that are fused together, linked covalently, or linked to a common group such as a methylene or ethylene moiety. The common linking group may also be a carbonyl as in benzophenone, an oxygen atom as in diphenylether, or a nitrogen atom as in diphenylamine. Preferred aryl groups contain one aromatic ring or two fused or linked aromatic rings, *e.g.*, phenyl, naphthyl, biphenyl, diphenylether, diphenylamine, benzophenone, and the like. "Substituted aryl" refers to an aryl moiety substituted with one or more substituent groups, and the terms "heteroatom-containing aryl" and "heteroaryl"

refer to aryl in which at least one carbon atom is replaced with a heteroatom. The terms "arylene" and "substituted arylene" refer to divalent aryl and substituted aryl groups as just defined.

[0082] The term "heteroatom-containing" as in a "heteroatom-containing hydrocarbyl group" refers to a molecule or molecular fragment in which one or more carbon atoms is replaced with an atom other than carbon, *e.g.*, nitrogen, oxygen, sulfur, phosphorus or silicon.

[0083] "Hydrocarbyl" refers to univalent hydrocarbyl radicals containing 1 to about 30 carbon atoms, preferably 1 to about 24 carbon atoms, most preferably 1 to about 12 carbon atoms, including branched or unbranched, saturated or unsaturated species, such as alkyl groups, alkenyl groups, aryl groups, and the like. The term "lower hydrocarbyl" intends a hydrocarbyl group of one to six carbon atoms, preferably one to four carbon atoms. The term "hydrocarbylene" intends a divalent hydrocarbyl moiety containing 1 to about 30 carbon atoms, preferably 1 to about 24 carbon atoms, most preferably 1 to about 12 carbon atoms, including branched or unbranched, saturated or unsaturated species, or the like. The term "lower hydrocarbylene" intends a hydrocarbylene group of one to six carbon atoms, preferably one to four carbon atoms. "Substituted hydrocarbyl" refers to hydrocarbyl substituted with one or more substituent groups, and the terms "heteroatom-containing hydrocarbyl" and "heterohydrocarbyl" refer to hydrocarbyl in which at least one carbon atom is replaced with a heteroatom. Similarly, "substituted hydrocarbylene" refers to hydrocarbylene substituted with one or more substituent groups, and the terms "heteroatom-containing hydrocarbylene" and "heterohydrocarbylene" refer to hydrocarbylene in which at least one carbon atom is replaced with a heteroatom. If not otherwise indicated, "hydrocarbyl" indicates unsubstituted hydrocarbyl, substituted hydrocarbyl, heteroatom-containing hydrocarbyl, and substituted heteroatom-containing hydrocarbyl. Unless otherwise indicated, the terms "hydrocarbyl" and "hydrocarbylene" include substituted hydrocarbyl and substituted hydrocarbylene, heteroatom-containing hydrocarbyl and heteroatom-containing hydrocarbylene, and substituted heteroatom-containing hydrocarbyl and substituted heteroatom-containing hydrocarbylene, respectively.

[0084] By "substituted" as in "substituted hydrocarbyl," "substituted alkyl," and the like, as alluded to in some of the aforementioned definitions, is meant that in the hydrocarbyl, alkyl, or other moiety, at least one hydrogen atom bound to a carbon atom is replaced with one or more substituents that are functional groups such as alkoxy, hydroxy, halo, nitro, and the like. Unless otherwise indicated, it is to be understood that specified molecular segments can be substituted with one or more substituents that do not compromise a compound's utility. For example, "succinimidyl" is intended to include unsubstituted succinimidyl as well as sulfosuccinimidyl and other succinimidyl groups substituted on a ring carbon atom, *e.g.*, with alkoxy substituents, polyether substituents, or the like.

II. THE COMPONENTS

[0085] In accordance with the present invention, a composition is provided that contains at least two biocompatible, non-immunogenic components having reactive groups thereon, with the functional groups selected so as to enable inter-reaction between the components, i.e., crosslinking to form a three-dimensional matrix. Each component has a core substituted with reactive groups. Typically, the composition will contain a first component having a core substituted with nucleophilic groups and a second component having a core substituted with electrophilic groups. The invention also encompasses compositions having more than two components, where additional components may have nucleophilic or electrophilic groups.

[0086] The reactive groups are selected so that the components are essentially non-reactive in a dry environment. Upon exposure to an aqueous environment, the components are rendered reactive and a plurality of components is then able to inter-react in the aqueous environment to form a three-dimensional matrix. This matrix is preferably formed without input of any external energy, for example, at room temperature or at slightly elevated temperature.

[0087] The composition is particularly suitable for application involving contact between a biological system and the composition and the three-dimensional matrix formed therefrom. The biological system can be a biological tissue, and in a preferred embodiment, is living tissue.

[0088] The resulting three-dimensional matrix is useful in a variety of contexts, and is particularly useful as a biomaterial for medial applications, such as for bioadhesion, delivery of biologically active agents, tissue augmentation, tissue sealing, vascular sealing, needle hole sealing, hemostasis, the prevention of adhesions following a surgical procedure or injury, and so forth.

[0089] The core and reactive groups can also be selected so as to provide components that have one of more of the following features: are biocompatible, are non-immunogenic, and do not leave any toxic, inflammatory or immunogenic reaction products at the site of administration. Similarly, the core and reactive groups can also be selected so as to provide a resulting matrix that has one or more of these features.

[0090] In one embodiment of the invention, substantially immediately or immediately upon exposure to the aqueous environment, the reactive groups on the components of the composition begin to inter-react and form a three-dimensional matrix. The term "substantially immediately" is intended to mean within less than five minutes, preferably within less than two minutes, and the term "immediately" is intended to mean within less than one minute, preferably within less than 30 seconds. Typically, the three-dimensional composition will be completely formed within about 30 minutes.

[0091] In one embodiment, the components and the resulting matrix are not subject to enzymatic cleavage by matrix metalloproteinases such as collagenase, and are therefore not readily degradable *in*

vivo. Further, the composition may be readily tailored, in terms of the selection and quantity of each component, to enhance certain properties, *e.g.*, compression strength, swellability, tack, hydrophilicity, optical clarity, and the like.

[0092] The homogeneous dry powder composition of the present invention is comprised of: a first component having a core substituted with nucleophilic groups and a second component having a core substituted with electrophilic groups. The nucleophilic and electrophilic groups are non-reactive with one another when the first and second components are admixed in a dry environment but are rendered reactive upon exposure to an aqueous environment such that the components inter-react in the aqueous environment to form a three-dimensional matrix. In order for a three dimensional matrix to be formed, there is preferably plurality of reactive groups present in each of the first and second components. In a preferred embodiment, one component has a core substituted with m nucleophilic groups, where $m \geq 2$, and the other component has a core substituted with n electrophilic groups, where $n \geq 2$ and $m+n>4$.

[0093] Thus, in one embodiment, the composition can be described as having components of formulas (I) and (II):

(I) $[X\text{-}(L^1)_p]_m\text{-}R$

(II) $[Y\text{-}(L^2)_q]_n\text{-}R'$

wherein m and n are integers from 2-12 and $m+n>4$; R and R' are independently selected from hydrophilic polymers, hydrophobic polymers, amphiphilic polymers, C_{2-14} hydrocarbyls, and heteroatom-containing C_{2-14} hydrocarbyls; X is a nucleophilic group; Y is an electrophilic group; L^1 and L^2 are linking groups; and p and q are integers from 0-1. When p is 0, then a specific nucleophilic group is directly attached to the core R, however when p is 1, then a specific nucleophilic group is attached indirectly to the core via a linker group L. Each X group may be the same or different, and each Y group may be the same or different.

[0094] Any additional components would have a formula such as $[Z\text{-}(L^3)_r]_s\text{-}R,"$ where s is an integer from 2-6; R" is selected from hydrophilic polymers, hydrophobic polymers, amphiphilic polymers, C_{2-14} hydrocarbyls, and heteroatom-containing C_{2-14} hydrocarbyls; Z is a nucleophilic or electrophilic group; L^3 is a linking group; and r is an integer from 0-1.

[0095] In the components of formulas (I) and (II), each side chain typically has one reactive group; howeverowever, the invention also encompasses components where the side chains can contain more than one reactive group. Thus, for example, the first component may have the formula (I'):

(I') $[X'\text{-}(L^4)_a\text{-}X"\text{-}(L^5)_b]_c\text{-}R'''$

where: a and b are integers from 0-1; c is an integer from 2-6; R''' is selected from hydrophilic polymers, hydrophobic polymers, amphiphilic polymers, C_{2-14} hydrocarbyls, and heteroatom-

containing C_{2-14} hydrocarbyls; X' and X" are electrophilic groups; and L^4 and L^5 are linking groups. X' and X" may be the same or different.

[0096] The components are either commercially available or are readily synthesized by techniques that are well known in the art from commercially available materials.

1. REACTIVE GROUPS

[0097] Prior to use, the composition is stored in a dry environment that insures that the components remain essentially non-reactive until use. Upon exposure to an aqueous environment, the reactive groups on the components are rendered reactive and a plurality of components will then inter-react to form the desired matrix. The dry composition is preferably stored under an inert atmosphere so that the components do not react with oxygen.

[0098] In general, the concentration of the components will be in the range of about 1 to 50 wt%, generally about 2 to 40 wt%. The preferred concentration will depend on a number of factors, including the type of component (i.e., type of molecular core and reactive groups), its molecular weight, and the end use of the resulting three-dimensional matrix. For example, use of higher concentrations of the components, or using highly functionalized components, will result in the formation of a more tightly crosslinked network, producing a stiffer, more robust composition, such as for example a gel. In general, the mechanical properties of the three-dimensional matrix should be similar to the mechanical properties of the tissue to which the matrix (or matrix-forming components) will be applied. Thus, when the matrix will be used for an orthopedic application, the gel matrix should be relatively firm, *e.g.*, a firm gel; however, when the matrix will be used on soft tissue, as for example in tissue augmentation, the gel matrix should be relatively soft, *e.g.*, a soft gel.

[0099] The reactive groups are electrophilic and nucleophilic groups, which undergo a nucleophilic substitution reaction, a nucleophilic addition reaction, or both. The term "electrophilic" refers to a reactive group that is susceptible to nucleophilic attack, i.e., susceptible to reaction with an incoming nucleophilic group. Electrophilic groups herein are positively charged or electron-deficient, typically electron-deficient. The term "nucleophilic" refers to a reactive group that is electron rich, has an unshared pair of electrons acting as a reactive site, and reacts with a positively charged or electron-deficient site.

[0100] X may be virtually any nucleophilic group, so long as reaction can occur with the electrophilic group Y and also with Z, when Z is present and is electrophilic. Analogously, Y may be virtually any electrophilic group, so long as reaction can take place with X and also with Z, when Z is present and nucleophilic. The only limitation is a practical one, in that reaction between X and Y (and Z when present), should be fairly rapid and take place automatically upon admixture with an aqueous medium, without need for input of any external energy, *e.g*, heat, or potentially toxic or non-biodegradable reaction catalysts or other chemical reagents. It is also preferred although not essential

that reaction occur without need for ultraviolet or other radiation. In one embodiment, the reactions between X and Y (and Z when present), are complete in under 60 minutes, preferably under 30 minutes. Most preferably, the reaction occurs in about 5 to 15 minutes or less.

[0101] Examples of nucleophilic groups suitable as X include, but are not limited to, $-NH_2$, $-NHR^1$, $-N(R^1)_2$, -SH, -OH, -COOH, $-C_6H_4$-OH, -H, $-PH_2$, $-PHR^1$, $-P(R^1)_2$, $-NH-NH_2$, $-CO-NH-NH_2$, $-C_5H_4N$, etc. wherein R^1 is a hydrocarbyl group and each R1 may be the same or different. R^1 is typically alkyl or monocyclic aryl, preferably alkyl, and most preferably lower alkyl. Organometallic moieties are also useful nucleophilic groups for the purposes of the invention, particularly those that act as carbanion donors. Examples of organometallic moieties include: Grignard functionalities - R^2MgHal wherein R^2 is a carbon atom (substituted or unsubstituted), and Hal is halo, typically bromo, iodo or chloro, preferably bromo; and lithium-containing functionalities, typically alkyllithium groups; sodium-containing functionalities.

[0102] It will be appreciated by those of ordinary skill in the art that certain nucleophilic groups must be activated with a base so as to be capable of reaction with an electrophilic group. For example, when there are nucleophilic sulfhydryl and hydroxyl groups in the multifunctional compound, the compound must be admixed with an aqueous base in order to remove a proton and provide an $-S^-$ or $-O^-$ species to enable reaction with the electrophilic group. Unless it is desirable for the base to participate in the reaction, a non-nucleophilic base is preferred. In some embodiments, the base may be present as a component of a buffer solution. Suitable bases and corresponding crosslinking reactions are described herein.

[0103] The selection of electrophilic groups provided on the multifunctional compound, must be made so that reaction is possible with the specific nucleophilic groups. Thus, when the X reactive groups are amino groups, the Y groups are selected so as to react with amino groups. Analogously, when the X reactive groups are sulfhydryl moieties, the corresponding electrophilic groups are sulfhydryl-reactive groups, and the like. In general, examples of electrophilic groups suitable as Y include, but are not limited to, -CO-Cl, -(CO)-O-(CO)-R (where R is an alkyl group), -CH=CH-CH=O and $-CH=CH-C(CH_3)=O$, halo, -N=C=O, -N=C=S, $-SO_2CH=CH_2$, $-O(CO)-C=CH_2$, $-O(CO)-C(CH_3)=CH_2$, $-S-S-(C_5H_4N)$, $-O(CO)-C(CH_2CH_3)=CH_2$, -CH=CH-C=NH, -COOH, $-(CO)O-N(COCH_2)_2$, -CHO, $-(CO)O-N(COCH_2)_2-S(O)_2OH$, and $-N(COCH)_2$.

[0104] When X is amino (generally although not necessarily primary amino), the electrophilic groups present on Y are amine-reactive groups. Exemplary amine-reactive groups include, by way of example and not limitation, the following groups, or radicals thereof: (1) carboxylic acid esters, including cyclic esters and "activated" esters; (2) acid chloride groups (-CO-Cl); (3) anhydrides (-(CO)-O-(CO)-R, where R is an alkyl group); (4) ketones and aldehydes, including α,β-unsaturated aldehydes and ketones such as -CH=CH-CH=O and $-CH=CH-C(CH_3)=O$; (5) halo groups; (6)

isocyanate group (-N=C=O); (7) thioisocyanato group (-N=C=S); (8) epoxides; (9) activated hydroxyl groups (*e.g.*, activated with conventional activating agents such as carbonyldiimidazole or sulfonyl chloride); and (10) olefins, including conjugated olefins, such as ethenesulfonyl ($-SO_2CH=CH_2$) and analogous functional groups, including acrylate ($-O(CO)-C=CH_2$), methacrylate ($-O(CO)-C(CH_3)=CH_2$), ethyl acrylate ($-O(CO)-C(CH_2CH_3)=CH_2$), and ethyleneimino (-CH=CH-C=NH).

[0105] In one embodiment the amine-reactive groups contain an electrophilically reactive carbonyl group susceptible to nucleophilic attack by a primary or secondary amine, for example the carboxylic acid esters and aldehydes noted above, as well as carboxyl groups (-COOH).

[0106] Since a carboxylic acid group *per se* is not susceptible to reaction with a nucleophilic amine, components containing carboxylic acid groups must be activated so as to be amine-reactive. Activation may be accomplished in a variety of ways, but often involves reaction with a suitable hydroxyl-containing compound in the presence of a dehydrating agent such as dicyclohexylcarbodiimide (DCC) or dicyclohexylurea (DHU). For example, a carboxylic acid can be reacted with an alkoxy-substituted N-hydroxy-succinimide or N-hydroxysulfosuccinimide in the presence of DCC to form reactive electrophilic groups, the N-hydroxysuccinimide ester and the N-hydroxysulfosuccinimide ester, respectively. Carboxylic acids may also be activated by reaction with an acyl halide such as an acyl chloride (*e.g.*, acetyl chloride), to provide a reactive anhydride group. In a further example, a carboxylic acid may be converted to an acid chloride group using, *e.g.*, thionyl chloride or an acyl chloride capable of an exchange reaction. Specific reagents and procedures used to carry out such activation reactions will be known to those of ordinary skill in the art and are described in the pertinent texts and literature.

[0107] Accordingly, in one embodiment, the amine-reactive groups are selected from succinimidyl ester ($-O(CO)-N(COCH_2)_2$), sulfosuccinimidyl ester ($-O(CO)-N(COCH_2)_2-S(O)_2OH$), maleimido ($-N(COCH)_2$), epoxy, isocyanato, thioisocyanato, and ethenesulfonyl.

[0108] Analogously, when X is sulfhydryl, the electrophilic groups present on Y are groups that react with a sulfhydryl moiety. Such reactive groups include those that form thioester linkages upon reaction with a sulfhydryl group, such as those described in WO 00/62827 to Wallace et al. As explained in detail therein, sulfhydryl reactive groups include, but are not limited to: mixed anhydrides; ester derivatives of phosphorus; ester derivatives of p-nitrophenol, p-nitrothiophenol and pentafluorophenol; esters of substituted hydroxylamines, including N-hydroxyphthalimide esters, N-hydroxysuccinimide esters, N-hydroxysulfosuccinimide esters, and N-hydroxyglutarimide esters; esters of 1-hydroxybenzotriazole; 3-hydroxy-3,4-dihydro-benzotriazin-4-one; 3-hydroxy-3,4-dihydro-quinazoline-4-one; carbonylimidazole derivatives; acid chlorides; ketenes; and isocyanates. With these sulfhydryl reactive groups, auxiliary reagents can also be used to facilitate bond formation, *e.g.*,

1-ethyl-3-[3-dimethylaminopropyl]carbodiimide can be used to facilitate coupling of sulfhydryl groups to carboxyl-containing groups.

[0109] In addition to the sulfhydryl reactive groups that form thioester linkages, various other sulfhydryl reactive functionalities can be utilized that form other types of linkages. For example, compounds that contain methyl imidate derivatives form imido-thioester linkages with sulfhydryl groups. Alternatively, sulfhydryl reactive groups can be employed that form disulfide bonds with sulfhydryl groups; such groups generally have the structure -S-S-Ar where Ar is a substituted or unsubstituted nitrogen-containing heteroaromatic moiety or a non-heterocyclic aromatic group substituted with an electron-withdrawing moiety, such that Ar may be, for example, 4-pyridinyl, o-nitrophenyl, m-nitrophenyl, p-nitrophenyl, 2,4-dinitrophenyl, 2-nitro-4-benzoic acid, 2-nitro-4-pyridinyl, etc. In such instances, auxiliary reagents, i.e., mild oxidizing agents such as hydrogen peroxide can be used to facilitate disulfide bond formation.

[0110] Yet another class of sulfhydryl reactive groups forms thioether bonds with sulfhydryl groups. Such groups include, *inter alia*, maleimido, substituted maleimido, haloalkyl, epoxy, imino, and aziridino, as well as olefins (including conjugated olefins) such as ethenesulfonyl, etheneimino, acrylate, methacrylate, and α,β-unsaturated aldehydes and ketones.

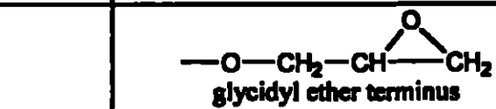
[0111] When X is -OH, the electrophilic functional groups on the remaining component(s) must react with hydroxyl groups. The hydroxyl group may be activated as described above with respect to carboxylic acid groups, or it may react directly in the presence of base with a sufficiently reactive electrophilic group such as an epoxide group, an aziridine group, an acyl halide, an anhydride, and so forth.

[0112] When X is an organometallic nucleophilic group such as a Grignard functionality or an alkyllithium group, suitable electrophilic functional groups for reaction therewith are those containing carbonyl groups, including, by way of example, ketones and aldehydes.

[0113] It will also be appreciated that certain functional groups can react as nucleophilic or as electrophilic groups, depending on the selected reaction partner and/or the reaction conditions. For example, a carboxylic acid group can act as a nucleophilic group in the presence of a fairly strong base, but generally acts as an electrophilic group allowing nucleophilic attack at the carbonyl carbon and concomitant replacement of the hydroxyl group with the incoming nucleophilic group.

[0114] These, as well as other embodiments are illustrated below, where the covalent linkages in the matrix that result upon covalent binding of specific nucleophilic reactive groups to specific electrophilic reactive groups on the multifunctional compound include, solely by way of example, the following:

TABLE 1

Representative Nucleophilic Groups (X)	Representative Electrophilic Groups (Y)	Resulting Linkage
$-NH_2$	$-O-(CO)-O-N(COCH_2)_2$ succinimidyl carbonate terminus	$-NH-(CO)-O-$
-SH	$-O-(CO)-O-N(COCH_2)_2$	$-S-(CO)-O-$
-OH	$-O-(CO)-O-N(COCH_2)_2$	$-O-(CO)-$
$-NH_2$	$-O(CO)-CH=CH_2$ acrylate terminus	$-NH-CH_2CH_2-(CO)-O-$
-SH	$-O-(CO)-CH=CH_2$	$-S-CH_2CH_2-(CO)-O-$
-OH	$-O-(CO)-CH=CH_2$	$-O-CH_2CH_2-(CO)-O-$
$-NH_2$	$-O(CO)-(CH_2)_3-CO_2-N(COCH_2)_2$ succinimidyl glutarate terminus	$-NH-(CO)-(CH_2)_3-(CO)-O-$
-SH	$-O(CO)-(CH_2)_3-CO_2-N(COCH_2)_2$	$-S-(CO)-(CH_2)_3-(CO)-O-$
-OH	$-O(CO)-(CH_2)_3-CO_2-N(COCH_2)_2$	$-O-(CO)-(CH_2)_3-(CO)-O-$
$-NH_2$	$-O-CH_2-CO_2-N(COCH_2)_2$ succinimidyl acetate terminus	$-NH-(CO)-CH_2-O-$
-SH	$-O-CH_2-CO_2-N(COCH_2)_2$	$-S-(CO)-CH_2-O-$
-OH	$-O-CH_2-CO_2-N(COCH_2)_2$	$-O-(CO)-CH_2-O-$
$-NH_2$	$-O-NH(CO)-(CH_2)_2-CO_2-N(COCH_2)_2$ succinimidyl succinimide terminus	$-NH-(CO)-(CH_2)_2-(CO)-NH-O-$
-SH	$-O-NH(CO)-(CH_2)_2-CO_2-N(COCH_2)_2$	$-S-(CO)-(CH_2)_2-(CO)-NH-O-$
-OH	$-O-NH(CO)-(CH_2)_2-CO_2-N(COCH_2)_2$	$-O-(CO)-(CH_2)_2-(CO)-NH-O-$
$-NH_2$	$-O-(CH_2)_2-CHO$ propionaldehyde terminus	$-NH-(CO)-(CH_2)_2-O-$
$-NH_2$	 glycidyl ether terminus	$-NH-CH_2-CH(OH)-CH_2-O-$ and $-N[CH_2-CH(OH)-CH_2-O-]_2$
$-NH_2$	$-O-(CH_2)_2-N=C=O$ (isocyanate terminus)	$-NH-(CO)-NH-CH_2-O-$
$-NH_2$	$-SO_2-CH=CH_2$ vinyl sulfone terminus	$-NH-CH_2CH_2-SO_2-$
-SH	$-SO_2-CH=CH_2$	$-S-CH_2CH_2-SO_2-$

[0115] The homogeneous dry powder may be compression molded into a thin sheet or membrane, which can then be sterilized using gamma or e-beam irradiation. The resulting dry membrane or sheet can be cut to the desired size or chopped into smaller size particulates.

2. LINKING GROUPS

[0116] The reactive groups may be directly attached to the core, or they may be indirectly attached through a linking group, with longer linking groups also termed "chain extenders." In the formulas (I) and (II) shown above, the optional linker groups are represented by L^1 and L^2, wherein the linking groups are present when p and q are equal to 1.

[0117] Suitable linking groups are well known in the art. See, for example, WO 97/22371 to Rhee et al. Linking groups are useful to avoid steric hindrance problems that can sometimes associated with the formation of direct linkages between molecules. Linking groups may additionally be used to link several multifunctional compounds together to make larger molecules. In one embodiment, a linking group can be used to alter the degradative properties of the compositions after administration and resultant gel formation. For example, linking groups can be used to promote hydrolysis, to discourage hydrolysis, or to provide a site for enzymatic degradation.

[0118] Examples of linking groups that provide hydrolyzable sites, include, *inter alia*: ester linkages; anhydride linkages, such as those obtained by incorporation of glutarate and succinate; ortho ester linkages; ortho carbonate linkages such as trimethylene carbonate; amide linkages; phosphoester linkages; α-hydroxy acid linkages, such as those obtained by incorporation of lactic acid and glycolic acid; lactone-based linkages, such as those obtained by incorporation of caprolactone, valerolactone, γ-butyrolactone and p-dioxanone; and amide linkages such as in a dimeric, oligomeric, or poly(amino acid) segment. Examples of non-degradable linking groups include succinimide, propionic acid and carboxymethylate linkages. See, for example, WO 99/07417 to Coury et al. Examples of enzymatically degradable linkages include Leu-Gly-Pro-Ala, which is degraded by collagenase; and Gly-Pro-Lys, which is degraded by plasmin.

[0119] Linking groups can also be included to enhance or suppress the reactivity of the various reactive groups. For example, electron-withdrawing groups within one or two carbons of a sulfhydryl group would be expected to diminish its effectiveness in coupling, due to a lowering of nucleophilicity. Carbon-carbon double bonds and carbonyl groups will also have such an effect. Conversely, electron-withdrawing groups adjacent to a carbonyl group (*e.g.*, the reactive carbonyl of glutaryl-N-hydroxysuccinimidyl) would increase the reactivity of the carbonyl carbon with respect to an incoming nucleophilic group. By contrast, sterically bulky groups in the vicinity of a reactive group can be used to diminish reactivity and thus reduce the coupling rate as a result of steric hindrance.

[0120] By way of example, particular linking groups and corresponding formulas are indicated in Table 2:

TABLE 2

Linking group	Component structure
-O-$(CH_2)_x$-	-O-$(CH_2)_x$-X -O-$(CH_2)_x$-Y
-S-$(CH_2)_x$-	-S-$(CH_2)_x$-X -S-$(CH_2)_x$-Y
-NH-$(CH_2)_x$-	-NH-$(CH_2)_x$-X -NH-$(CH_2)_x$-Y
-O-(CO)-NH-$(CH_2)_x$-	-O-(CO)-NH-$(CH_2)_x$-X -O-(CO)-NH-$(CH_2)_x$-Y
-NH-(CO)-O-$(CH_2)_x$-	-NH-(CO)-O-$(CH_2)_x$-X -NH-(CO)-O-$(CH_2)_x$-Y
-O-(CO)-$(CH_2)_x$-	-O-(CO)-$(CH_2)_x$-X -O-(CO)-$(CH_2)_x$-Y
-(CO)-O-$(CH_2)_x$-	-(CO)-O-$(CH_2)_x$-X -(CO)-O-$(CH_2)_x$-Y
-O-(CO)-O-$(CH_2)_x$-	-O-(CO)-O-$(CH_2)_x$-X -O-(CO)-O-$(CH_2)_x$-Y
-O-(CO)-CHR^2-	-O-(CO)-CHR^2-X -O-(CO)-CHR^2-Y
-O-R^3-(CO)-NH-	-O-R^3-(CO)-NH-X -O-R^3-(CO)-NH-Y

[0121] In Table 2, x is generally in the range of 1 to about 10; R^2 is generally hydrocarbyl, typically alkyl or aryl, preferably alkyl, and most preferably lower alkyl; and R^3 is hydrocarbylene, heteroatom-containing hydrocarbylene, substituted hydrocarbylene, or substituted heteroatom-containing hydrocarbylene) typically alkylene or arylene (again, optionally substituted and/or containing a heteroatom), preferably lower alkylene (*e.g.*, methylene, ethylene, n-propylene, n-butylene, etc.), phenylene, or amidoalkylene (*e.g.*, -(CO)-NH-CH_2).

[0122] Other general principles that should be considered with respect to linking groups are as follows. If a higher molecular weight multifunctional compound is to be used, it will preferably have biodegradable linkages as described above, so that fragments larger than 20,000 mol. wt. are not generated during resorption in the body. In addition, to promote water miscibility and/or solubility, it may be desired to add sufficient electric charge or hydrophilicity. Hydrophilic groups can be easily introduced using known chemical synthesis, so long as they do not give rise to unwanted swelling or an undesirable decrease in compressive strength. In particular, polyalkoxy segments may weaken gel strength.

3. THE CORE

[0123] The "core" of each component is comprised of the molecular structure to which the reactive groups are bound. The molecular core can be a polymer, which includes synthetic polymers and naturally occurring polymers. The polymers can be hydrophilic, hydrophobic, or amphiphilic. The molecular core can also be a low molecular weight component such as a C_{2-14} hydrocarbyl or a heteroatom-containing C_{2-14} hydrocarbyl. The heteroatom-containing C_{2-14} hydrocarbyl can have 1 or 2 heteroatoms selected from N, O and S. In a preferred embodiment, the molecular core is a synthetic hydrophilic polymer.

A. HYDROPHILIC POLYMERS

[0124] The term "hydrophilic polymer" as used herein refers to a polymer having an average molecular weight and composition that naturally renders, or is selected to render the polymer as a whole "hydrophilic." Preferred polymers are highly pure or are purified to a highly pure state such that the polymer is or is treated to become pharmaceutically pure. Most hydrophilic polymers can be rendered water soluble by incorporating a sufficient number of oxygen (or less frequently nitrogen) atoms available for forming hydrogen bonds in aqueous solutions.

[0125] Synthetic hydrophilic polymers may be homopolymers, block copolymers, random copolymers, or graft copolymers. In addition, the polymer may be linear or branched, and if branched, may be minimally to highly branched, dendrimeric, hyperbranched, or a star polymer. The polymer may include biodegradable segments and blocks, either distributed throughout the polymer's molecular structure or present as a single block, as in a block copolymer. Biodegradable segments are those that degrade so as to break covalent bonds. Typically, biodegradable segments are segments that are hydrolyzed in the presence of water and/or enzymatically cleaved *in situ*. Biodegradable segments may be composed of small molecular segments such as ester linkages, anhydride linkages, ortho ester linkages, ortho carbonate linkages, amide linkages, phosphonate linkages, etc. Larger biodegradable "blocks" will generally be composed of oligomeric or polymeric segments incorporated within the hydrophilic polymer. Illustrative oligomeric and polymeric segments that are biodegradable include, by way of example, poly(amino acid) segments, poly(orthoester) segments, poly(orthocarbonate) segments, and the like.

[0126] Synthetic hydrophilic polymers that are useful herein include, but are not limited to: polyalkylene oxides, particularly polyethylene glycol (PEG) and poly(ethylene oxide)-poly(propylene oxide) copolymers, including block and random copolymers; polyols such as glycerol, polyglycerol (PG) and particularly highly branched polyglycerol, propylene glycol; poly(oxyalkylene)-substituted diols, and poly(oxyalkylene)-substituted polyols such as mono-, di- and tri-polyoxyethylated glycerol, mono- and di-polyoxyethylated propylene glycol, and mono- and di-polyoxyethylated trimethylene glycol; polyoxyethylated sorbitol, polyoxyethylated glucose; poly(acrylic acids) and analogs and

copolymers thereof, such as polyacrylic acid *per se*, polymethacrylic acid, poly(hydroxyethylmethacrylate), poly(hydroxyethylacrylate), poly(methylalkylsulfoxide methacrylates), poly(methylalkylsulfoxide acrylates) and copolymers of any of the foregoing, and/or with additional acrylate species such as aminoethyl acrylate and mono-2-(acryloxy)-ethyl succinate; polymaleic acid; poly(acrylamides) such as polyacrylamide *per se*, poly(methacrylamide), poly(dimethylacrylamide), poly(N-isopropyl-acrylamide), and copolymers thereof; poly(olefinic alcohols) such as poly(vinyl alcohols) and copolymers thereof; poly(N-vinyl lactams) such as poly(vinyl pyrrolidones), poly(N-vinyl caprolactams), and copolymers thereof; polyoxazolines, including poly(methyloxazoline) and poly(ethyloxazoline); and polyvinylamines; as well as copolymers of any of the foregoing. It must be emphasized that the aforementioned list of polymers is not exhaustive, and a variety of other synthetic hydrophilic polymers may be used, as will be appreciated by those skilled *in the art*.

[0127] Those of ordinary skill in the art will appreciate that synthetic polymers such as polyethylene glycol cannot be prepared practically to have exact molecular weights, and that the term "molecular weight" as used herein refers to the weight average molecular weight of a number of molecules in any given sample, as commonly used in the art. Thus, a sample of PEG 2,000 might contain a statistical mixture of polymer molecules ranging in weight from, for example, 1,500 to 2,500 daltons with one molecule differing slightly from the next over a range. Specification of a range of molecular weights indicates that the average molecular weight may be any value between the limits specified, and may include molecules outside those limits. Thus, a molecular weight range of about 800 to about 20,000 indicates an average molecular weight of at least about 800, ranging up to about 20 kDa.

[0128] Other suitable synthetic hydrophilic polymers include chemically synthesized polypeptides, particularly polynucleophilic polypeptides that have been synthesized to incorporate amino acids containing primary amino groups (such as lysine) and/or amino acids containing thiol groups (such as cysteine). Poly(lysine), a synthetically produced polymer of the amino acid lysine (145 MW), is particularly preferred. Poly(lysine)s have been prepared having anywhere from 6 to about 4,000 primary amino groups, corresponding to molecular weights of about 870 to about 580,000. Poly(lysine)s for use in the present invention preferably have a molecular weight within the range of about 1,000 to about 300,000, more preferably within the range of about 5,000 to about 100,000, and most preferably, within the range of about 8,000 to about 15,000. Poly(lysine)s of varying molecular weights are commercially available from Peninsula Laboratories, Inc. (Belmont, California.).

[0129] Although a variety of different synthetic hydrophilic polymers can be used in the present compositions, as indicated above, preferred synthetic hydrophilic polymers are PEG and PG, particularly highly branched PG. Various forms of PEG are extensively used in the modification of

biologically active molecules because PEG lacks toxicity, antigenicity, and immunogenicity (i.e., is biocompatible), can be formulated so as to have a wide range of solubilities, and does not typically interfere with the enzymatic activities and/or conformations of peptides. A particularly preferred synthetic hydrophilic polymer for certain applications is a PEG having a molecular weight within the range of about 100 to about 100,000, although for highly branched PEG, far higher molecular weight polymers can be employed, up to 1,000,000 or more, providing that biodegradable sites are incorporated ensuring that all degradation products will have a molecular weight of less than about 30,000. For most PEGs, however, the preferred molecular weight is about 1,000 to about 20,000, more preferably within the range of about 7,500 to about 20,000. Most preferably, the polyethylene glycol has a molecular weight of approximately 10,000.

[0130] Naturally occurring hydrophilic polymers include, but are not limited to: proteins such as collagen, fibronectin, albumins, globulins, fibrinogen, fibrin and thrombin, with collagen particularly preferred; carboxylated polysaccharides such as polymannuronic acid and polygalacturonic acid; aminated polysaccharides, particularly the glycosaminoglycans, *e.g.*, hyaluronic acid, chitin, chondroitin sulfate A, B, or C, keratin sulfate, keratosulfate and heparin; and activated polysaccharides such as dextran and starch derivatives. Collagen and glycosaminoglycans are preferred naturally occurring hydrophilic polymers for use herein.

[0131] The term "collagen" as used herein refers to all forms of collagen, including those, which have been processed or otherwise modified. Thus, collagen from any source may be used in the compositions of the invention; for example, collagen may be extracted and purified from human or other mammalian source, such as bovine or porcine corium and human placenta, or may be recombinantly or otherwise produced. The preparation of purified, substantially non-antigenic collagen in solution from bovine skin is well known in the art. For example, U.S. Patent No. 5,428,022 to Palefsky et al. discloses methods of extracting and purifying collagen from the human placenta, and U.S. Patent No. 5,667,839 to Berg discloses methods of producing recombinant human collagen in the milk of transgenic animals, including transgenic cows. Non-transgenic, recombinant collagen expression in yeast and other cell lines) is described in U.S. Patent No. 6,413,742 to Olsen et al., 6,428,978 to Olsen et al., and 6,653,450 to Berg et al.

[0132] Collagen of any type, including, but not limited to, types I, II, III, IV, or any combination thereof, may be used in the compositions of the invention, although type I is generally preferred. Either atelopeptide or telopeptide-containing collagen may be used; however, when collagen from a source, such as bovine collagen, is used, atelopeptide collagen is generally preferred, because of its reduced immunogenicity compared to telopeptide-containing collagen.

[0133] Collagen that has not been previously crosslinked by methods such as heat, irradiation, or chemical crosslinking agents is preferred for use in the invention, although previously crosslinked collagen may be used.

[0134] Collagens for use in the present invention are generally, although not necessarily, in aqueous suspension at a concentration between about 20 mg/ml to about 120 mg/ml, preferably between about 30 mg/ml to about 90 mg/ml. Although intact collagen is preferred, denatured collagen, commonly known as gelatin, can also be used. Gelatin may have the added benefit of being degradable faster than collagen.

[0135] Nonfibrillar collagen is generally preferred for use in compositions of the invention, although fibrillar collagens may also be used. The term "nonfibrillar collagen" refers to any modified or unmodified collagen material that is in substantially nonfibrillar form, i.e., molecular collagen that is not tightly associated with other collagen molecules so as to form fibers. Typically, a solution of nonfibrillar collagen is more transparent than is a solution of fibrillar collagen. Collagen types that are nonfibrillar (or microfibrillar) in native form include types IV, VI, and VII.

[0136] Chemically modified collagens that are in nonfibrillar form at neutral pH include succinylated collagen and methylated collagen, both of which can be prepared according to the methods described in U.S. Patent No. 4,164,559 to Miyata et al. Methylated collagen, which contains reactive amine groups, is a preferred nucleophile-containing component in the compositions of the present invention. In another aspect, methylated collagen is a component that is present in addition to first and second components in the matrix-forming reaction of the present invention. Methylated collagen is described in, for example, in U.S. Patent No. 5,614,587 to Rhee et al.

[0137] Collagens for use in the compositions of the present invention may start out in fibrillar form, then can be rendered nonfibrillar by the addition of one or more fiber disassembly agent. The fiber disassembly agent must be present in an amount sufficient to render the collagen substantially nonfibrillar at pH 7, as described above. Fiber disassembly agents for use in the present invention include, without limitation, various biocompatible alcohols, amino acids, inorganic salts, and carbohydrates, with biocompatible alcohols being particularly preferred. Preferred biocompatible alcohols include glycerol and propylene glycol. Non-biocompatible alcohols, such as ethanol, methanol, and isopropanol, are not preferred for use in the present invention, due to their potentially deleterious effects on the body of the patient receiving them. Preferred amino acids include arginine. Preferred inorganic salts include sodium chloride and potassium chloride. Although carbohydrates, such as various sugars including sucrose, may be used in the practice of the present invention, they are not as preferred as other types of fiber disassembly agents because they can have cytotoxic effects *in vivo*.

[0138] Fibrillar collagen is less preferred for use in the compositions of the present invention; however, as disclosed in U.S. Patent No. 5,614,587 to Rhee et al., fibrillar collagen, or mixtures of nonfibrillar and fibrillar collagen, may be preferred for use in adhesive compositions intended for long-term persistence *in vivo*.

B. Hydrophobic Polymers

[0139] The core of the components may also comprise a hydrophobic polymer, including low molecular weight polyfunctional species; although for most uses hydrophilic polymers are preferred. Generally, "hydrophobic polymers" herein contain a relatively small proportion of oxygen and/or nitrogen atoms. Preferred hydrophobic polymers for use in the invention generally have a carbon chain that is no longer than about 14 carbons. Polymers having carbon chains substantially longer than 14 carbons generally have very poor solubility in aqueous solutions and, as such, have very long reaction times when mixed with aqueous solutions of synthetic polymers containing multiple nucleophilic groups. Thus, use of short-chain oligomers can avoid solubility-related problems during reaction. Polylactic acid and polyglycolic acid are examples of two particularly suitable hydrophobic polymers.

C. Amphiphilic Polymers

[0140] Generally, amphiphilic polymers have a hydrophilic portion and a hydrophobic (or lipophilic) portion. The hydrophilic portion can be at one end of the core and the hydrophobic portion at the opposite end, or the hydrophilic and hydrophobic portions may be distributed randomly (random copolymer) or in the form of sequences or grafts (block copolymer) to form the amphiphilic polymer core of the components. The hydrophilic and hydrophobic portions may include any of the aforementioned hydrophilic and hydrophobic polymers.

[0141] Alternately, the amphiphilic polymer core can be a hydrophilic polymer that has been modified with hydrophobic moieties (*e.g.*, alkylated PEG or a hydrophilic polymer modified with one or more fatty chains), or a hydrophobic polymer that has been modified with hydrophilic moieties (*e.g.*, "PEGylated" phospholipids such as polyethylene glycolated phospholipids).

D. Low Molecular Weight Components

[0142] As indicated above, the molecular core of the component can also be a low molecular weight compound, defined herein as being a C_{2-14} hydrocarbyl or a heteroatom-containing C_{2-14} hydrocarbyl, which contains 1 to 2 heteroatoms selected from N, O, S and combinations thereof. Such a molecular core can be substituted with any of the reactive groups described herein.

[0143] Alkanes are suitable C_{2-14} hydrocarbyl molecular cores. Exemplary alkanes, for substituted with a nucleophilic primary amino group and a Y electrophilic group, include, ethyleneamine (H_2N-CH_2CH_2-Y), tetramethyleneamine (H_2N-(CH_4)-Y), pentamethyleneamine (H_2N-(CH_5)-Y), and hexamethyleneamine (H_2N-(CH_6)-Y).

[0144] Low molecular weight diols and polyols are also suitable C_{2-14} hydrocarbyls and include trimethylolpropane, di(trimethylol propane), pentaerythritol, and diglycerol. Polyacids are also suitable C_{2-14} hydrocarbyls, and include trimethylolpropane-based tricarboxylic acid, di(trimethylol propane)-based tetracarboxylic acid, heptanedioic acid, octanedioic acid (suberic acid), and hexadecanedioic acid (thapsic acid).

[0145] Low molecular weight di- and poly-electrophiles are suitable heteroatom-containing C_{2-14} hydrocarbyl molecular cores. These include, for example, disuccinimidyl suberate (DSS), bis(sulfosuccinimidyl) suberate (BS_3), dithiobis(succinimidylpropionate) (DSP), bis(2-succinimidooxycarbonyloxy) ethyl sulfone (BSOCOES), and 3,3'-dithiobis(sulfosuccinimidylpropionate (DTSPP), and their analogs and derivatives. Low-molecular weight materials comprising a plurality of acrylate moieties are present in one aspect of the invention. Low molecular weight materials comprising a plurality of thiol groups are present in another aspect of the present invention.

4. PREPARATION

[0146] The components are readily synthesized to contain a hydrophilic, hydrophobic or amphiphilic polymer core or a low molecular weight core, functionalized with the desired functional groups, i.e., nucleophilic or electrophilic groups, which enable crosslinking. For example, preparation of first and second components having a polyethylene glycol (PEG) core is discussed below and in the examples; however, it is to be understood that the following discussion is for purposes of illustration and analogous techniques may be employed with other polymers.

[0147] With respect to PEG, first of all, various functionalized PEGs have been used effectively in fields such as protein modification (see Abuchowski et al., Enzymes as Drugs, John Wiley & Sons: New York, N.Y. (1981) pp. 367-383; and Dreborg et al. (1990) *Crit. Rev. Therap. Drug Carrier Syst.* 6:315), peptide chemistry (see Mutter et al., The Peptides, Academic: New York, N.Y. 2:285-332; and Zalipsky et al. (1987) *Int. J. Peptide Protein Res.* 30:740), and the synthesis of polymeric drugs (see Zalipsky et al. (1983) *Eur. Polym. J.* 19:1177; and Ouchi et al. (1987) *J. Macromol. Sci. Chem.* A24:1011).

[0148] Functionalized forms of PEG, including multi-functionalized PEG, are commercially available, and are also easily prepared using known methods. For example, see Chapter 22 of Poly(ethylene Glycol) Chemistry: Biotechnical and Biomedical Applications, J. Milton Harris, ed., Plenum Press, NY (1992).

[0149] Multi-functionalized forms of PEG are of particular interest and include, PEG succinimidyl glutarate, PEG succinimidyl propionate, succinimidyl butylate, PEG succinimidyl acetate, PEG succinimidyl succinamide, PEG succinimidyl carbonate, PEG propionaldehyde, PEG glycidyl ether, PEG-isocyanate, and PEG-vinylsulfone. Many such forms of PEG are described in U.S. Patent No.

5,328,955 and 6,534,591, both to Rhee et al. Similarly, various forms of multi-amino PEG are commercially available from sources such as PEG Shop, a division of SunBio of South Korea (www.sunbio.com), Nippon Oil and Fats (Yebisu Garden Place Tower, 20-3 Ebisu 4-chome, Shibuya-ku, Tokyo), Nektar Therapeutics (San Carlos, California, formerly Shearwater Polymers, Huntsville, Alabama) and from Huntsman's Performance Chemicals Group (Houston, Texas) under the name Jeffamine® polyoxyalkyleneamines. Multi-amino PEGs useful in the present invention include the Jeffamine diamines ("D" series) and triamines ("T" series), which contain two and three primary amino groups per molecule. Analogous poly(sulfhydryl) PEGs are also available from Nektar Therapeutics, *e.g.*, in the form of pentaerythritol poly(ethylene glycol) ether tetra-sulfhydryl (molecular weight 10,000).

[0150] Reaction with succinimidyl groups to convert terminal hydroxyl groups to reactive esters is one technique for preparing a core with electrophilic groups suitable for reaction with nucleophilic groups such as primary amines, thiols, and hydroxyl groups. Other agents to convert hydroxyl groups include carbonyldiimidazole and sulfonyl chloride; however, as discussed herein, a wide variety of electrophilic groups may be advantageously employed for reaction with corresponding nucleophilic groups. Examples of such electrophilic groups include acid chloride groups; anhydrides, ketones, aldehydes, isocyanate, isothiocyanate, epoxides, and olefins, including conjugated olefins such as ethenesulfonyl ($-SO_2CH=CH_2$) and analogous functional groups.

III. The Compositions

[0151] The components of the invention can be included in a pharmaceutical composition. A pharmaceutically acceptable carrier may also be included.

[0152] In order to enhance matrix strength, it may be generally desirable to add a "tensile strength enhancer" to the composition. Such tensile strength enhancers preferably comprise micron-size, preferably 5 to 40 microns in diameter and 20 to 5000 microns in length, high tensile strength fibers, usually with glass transition temperatures well above 37°C.

[0153] Suitable tensile strength enhancers for use with the multifunctional compound of the present invention include, *inter alia*, collagen fibers, synthetic polymer fibers, as well as other organic tensile strength enhancers and inorganic tensile strength enhancers. The synthetic polymer fibers can be either degradable or non-degradable. In a preferred embodiment, the synthetic polymeric fibers are degradable. These degradable polymer fibers may comprise polyesters, polyamides, poly(ortho esters), poly(anhydrides), poly(phosphazines), poly(urethanes), poly(carbonates) and poly(dioxanones) as well as copolymers and blends thereof. A particularly useful tensile strength enhancer is Vicryl® (90:10 copolymer of glycolide and lactide). The use of tensile strength enhancers, which are part of the broader category of "fillers," are well known. For example, silicone gums, when cross-linked with peroxides, are weak gels with tensile strength on the order of only

about 34 N/cm^2. When suitably compounded with reinforcing fillers, the tensile strength of these gums may increase as much as fifty-fold. Lichtenwalner et al., Eds., Encyclopedia of Polymer Science and Technology, Vol. 12, p. 535, John Wiley, New York, 1970. Suitable tensile strength enhancers are those that have inherent high tensile strength and also can interact by covalent or non-covalent bonds with the three-dimensional matrix. The tensile strength enhancer should bond to the matrix, either mechanically or covalently, in order to provide tensile support. Tensile strengths of polyglycolide resorbable sutures are approximately 89,000 N/cm^2; that of collagen fibers is 5000-10,000 N/cm^2 (Tsuruta and Hayashi, Eds., Biomedical Applications of Polymeric Materials, CRC Press, Boca Raton, Fla., 1993).

[0154] The components can also be prepared to contain various imaging agents such as iodine, water soluble iodo derivative, or barium sulfate, or fluorine, in order to aid visualization of the compositions after administration via X-ray or ^{19}F-MRI, respectively.

[0155] For use in tissue adhesion as discussed below, it may also be desirable to incorporate proteins such as albumin, fibrin or fibrinogen into the multifunctional compound to promote cellular adhesion.

[0156] In addition, the introduction of hydrocolloids such as carboxymethylcellulose may promote tissue adhesion and/or swellability.

[0157] The crosslinkable composition may be comprised of: (a) a first crosslinkable component having m nucleophilic groups, wherein $m \geq 2$; and (b) a second crosslinkable component having n electrophilic groups capable of reaction with the m nucleophilic groups to form covalent bonds, wherein $n \geq 2$ and $m+n \geq 5$, the first component comprises two or more amino acid residues selected from the group consisting of amino acids comprising primary amine groups and amino acids comprising thiol groups, the second component comprises a polyethylene glycol moiety, and each of the first and second crosslinkable components is biocompatible, synthetic, and nonimmunogenic, and further wherein crosslinking of the composition results in a biocompatible, nonimmunogenic, crosslinked matrix.

[0158] Any of the following are preferred embodiments of the crosslinkable composition described immediately above: $m > 3$, $m = 3$, $m = 4$, $n = 4$, the electrophilic groups are succinimidyl moieties, all n are identical, and all m are identical.

[0159] In one preferred embodiment, the selected amino acid residues are lysine. Within this embodiment, any of the following is preferred: $m > 3$, $m = 3$, $m = 4$, $n = 4$, the electrophilic groups are succinimidyl moieties, all n are identical, and all m are identical.

[0160] In another preferred embodiment, the selected amino acid residues are cysteine. Within this embodiment, any of the following is preferred: $m > 3$, $m = 3$, $m = 4$, $n = 4$, the electrophilic groups are succinimidyl moieties, all n are identical, and all m are identical.

[0161] The crosslinkable composition may also be comprised of a crosslinkable composition comprised of: (a) a first crosslinkable component having m nucleophilic groups, wherein m≥2; and (b) a second crosslinkable component having n electrophilic groups capable of reaction with the m nucleophilic groups to form covalent bonds, wherein n≥2 and m+n≥5, the first component comprises two or more amino acid residues selected from the group consisting of amino acids comprising primary amine groups and amino acids comprising thiol groups, the second component comprises a polyethylene glycol moiety, the electrophilic groups are succinimidyl moieties, and each of the first and second crosslinkable components is biocompatible, synthetic, and nonimmunogenic, and further whererin crosslinking of the composition results in a biocompatible, nonimmunogenic, crosslinked matrix.

[0162] Any of the following are preferred embodiments of the crosslinkable composition described immediately above: m > 3, m = 3, m = 4, n = 4, the electrophilic groups are succinimidyl moieties, all n are identical, and all m are identical.

[0163] In one preferred embodiment, the selected amino acid residues are lysine. Within this embodiment, any of the following is preferred: m > 3, m = 3, m = 4, n = 4, the electrophilic groups are succinimidyl moieties, all n are identical, and all m are identical.

[0164] In another preferred embodiment, the selected amino acid residues are cysteine. Within this embodiment, any of the following is preferred: m > 3, m = 3, m = 4, n = 4, the electrophilic groups are succinimidyl moieties, all n are identical, and all m are identical.

[0165] The crosslinkable composition may also be comprised of: (a) a first crosslinkable component having m nucleophilic groups, wherein m≥2; and (b) a second crosslinkable component having n electrophilic groups capable of reaction with the m nucleophilic groups to form covalent bonds, wherein n≥2 and m+n≥5, the first component comprises two or more amino acid residues selected from the group consisting of amino acids comprising primary amine groups and amino acids comprising thiol groups, the second component comprises a multifunctionally activated polyethylene glycol, and each of the first and second crosslinkable components is biocompatible, synthetic, and nonimmunogenic, and further wherein crosslinking of the composition results in a biocompatible, nonimmunogenic, crosslinked matrix.

[0166] Any of the following are preferred embodiments of the crosslinkable composition described immediately above: m > 3, m = 3, m = 4, n = 4, the electrophilic groups are succinimidyl moieties, all n are identical, all m are identical, the multifunctionally activated polyethylene glycol is tetrafunctionally activated polyethylene glycol, and the multifunctionally activated polyethylene glycol is a star-branched polyethylene glycol.

[0167] In one preferred embodiment, the selected amino acid residues are lysine. Within this embodiment, any of the following is preferred: m > 3, m = 3, m = 4, n = 4, the electrophilic groups

are succinimidyl moieties, all n are identical, all m are identical, and the multifunctionally activated polyethylene glycol is tetrafunctionally activated polyethylene glycol or the multifunctionally activated polyethylene glycol is a star-branched polyethylene glycol.

[0168] In another preferred embodiment, the selected amino acid residues are cysteine. Within this embodiment, any of the following is preferred: $m > 3$, $m = 3$, $m = 4$, $n = 4$, the electrophilic groups are succinimidyl moieties, all n are identical, all m are identical, and the multifunctionally activated polyethylene glycol is tetrafunctionally activated polyethylene glycol or the multifunctionally activated polyethylene glycol is a star-branched polyethylene glycol.

[0169] The crosslinkable composition may also be comprised of: (a) a first crosslinkable component having m nucleophilic groups, wherein $m \geq 2$; and (b) a second crosslinkable component having n electrophilic groups capable of reaction with the m nucleophilic groups to form covalent bonds, wherein $n \geq 2$ and $m+n \geq 5$, the first component comprises two or more amino acid residues selected from the group consisting of lysine and cysteine, the second component comprises a polyethylene glycol moiety, and each of the first and second crosslinkable components is biocompatible, synthetic, and nonimmunogenic, and crosslinking of the composition results in a biocompatible, nonimmunogenic, crosslinked matrix.

[0170] Any of the following are preferred embodiments of the crosslinkable composition described immediately above: $m > 3$, $m = 3$, $m = 4$, $n = 4$, the electrophilic groups are succinimidyl moieties, all n are identical, all m are identical, the first component consists of three lysine residues, and the first component consists of three cysteine residues.

[0171] The crosslinkable composition may also be comprised of: (a) a first crosslinkable component having m nucleophilic groups, wherein $m \geq 2$; and (b) a second crosslinkable component having n electrophilic groups capable of reaction with the m nucleophilic groups to form covalent bonds, wherein $n \geq 2$ and $m+n \geq 5$, the first component comprises two or more lysine residues, the second component comprises a polyethylene glycol moiety, and each of the first and second crosslinkable components is biocompatible, synthetic, and nonimmunogenic, and crosslinking of the composition results in a biocompatible, nonimmunogenic, crosslinked matrix.

[0172] Any of the following are preferred embodiments of the crosslinkable composition described immediately above: $m > 3$, $m = 3$, $m = 4$, $n = 4$, the electrophilic groups are succinimidyl moieties, all n are identical, all m are identical, and the first component consists of three lysine residues.

[0173] The crosslinkable composition may also be comprised of: (a) a first crosslinkable component having m nucleophilic groups, wherein $m \geq 2$; and (b) a second crosslinkable component having n electrophilic groups capable of reaction with the m nucleophilic groups to form covalent bonds, wherein $n \geq 2$ and $m+n \geq 5$, the first component consists of lysine residues, the second

component comprises a polyethylene glycol moiety, and each of the first and second crosslinkable components is biocompatible, synthetic, and nonimmunogenic, and crosslinking of the composition results in a biocompatible, nonimmunogenic, crosslinked matrix.

[0174] Any of the following are preferred embodiments of the crosslinkable composition described immediately above: $m > 3$, $m = 3$, $m = 4$, $n = 4$, the electrophilic groups are succinimidyl moieties, all n are identical, all m are identical, and the first component consists of three lysine residues.

[0175] Another aspect of the invention relates to a crosslinkable composition comprised of: (a) a first crosslinkable component having m nucleophilic groups, wherein $m \geq 2$; and (b) a second crosslinkable component having n electrophilic groups capable of reaction with the m nucleophilic groups to form covalent bonds, wherein $n \geq 2$ and $m+n \geq 5$, the first component comprises two or more cysteine residues, the second component comprises a polyethylene glycol moiety, and each of the first and second crosslinkable components is biocompatible, synthetic, and nonimmunogenic, and crosslinking of the composition results in a biocompatible, nonimmunogenic, crosslinked matrix.

[0176] Any of the following are preferred embodiments of the crosslinkable composition described immediately above: $m > 3$, $m = 3$, $m = 4$, $n = 4$, the electrophilic groups are succinimidyl moieties, all n are identical, all m are identical, and the first component consists of three cysteine residues.

[0177] The crosslinkable composition may also be comprised of: (a) a first crosslinkable component having m nucleophilic groups, wherein $m \geq 2$; and (b) a second crosslinkable component having n electrophilic groups capable of reaction with the m nucleophilic groups to form covalent bonds, wherein $n \geq 2$ and $m+n \geq 5$, wherein the first component consists of cysteine residues, the second component comprises a polyethylene glycol moiety, and each of the first and second crosslinkable components is biocompatible, synthetic, and nonimmunogenic, and crosslinking of the composition results in a biocompatible, nonimmunogenic, crosslinked matrix.

[0178] Any of the following are preferred embodiments of the crosslinkable composition described immediately above: $m > 3$, $m = 3$, $m = 4$, $n = 4$, the electrophilic groups are succinimidyl moieties, all n are identical, all m are identical, and the first component consists of three cysteine residues.

[0179] The crosslinkable composition may also be comprised of: (a) a first crosslinkable component having m nucleophilic groups, wherein $m \geq 2$; and (b) a second crosslinkable component having n electrophilic groups capable of reaction with the m nucleophilic groups to form covalent bonds, wherein $n \geq 2$ and $m+n \geq 5$, the first component comprises two or more amino acid residues selected from the group consisting of lysine and cysteine, the second component comprises a polyethylene glycol moiety, the electrophilic groups are succinimidyl moieties, and each of the first

and second crosslinkable components is biocompatible, synthetic, and nonimmunogenic, and crosslinking of the composition results in a biocompatible, nonimmunogenic, crosslinked matrix.

[0180] Any of the following are preferred embodiments of the crosslinkable composition described immediately above: $m > 3$, $m = 3$, $m = 4$, $n = 4$, all n are identical, all m are identical, the first component consists of three lysine residues, and the the first component consists of three cysteine residues.

[0181] The crosslinkable composition may also be comprised of: (a) a first crosslinkable component having m nucleophilic groups, wherein $m \geq 2$; and (b) a second crosslinkable component having n electrophilic groups capable of reaction with the m nucleophilic groups to form covalent bonds, wherein $n \geq 2$ and $m+n \geq 5$, the first component comprises two or more lysine residues, the second component comprises a polyethylene glycol moiety, the electrophilic groups are succinimidyl moieties, and each of the first and second crosslinkable components is biocompatible, synthetic, and nonimmunogenic, and crosslinking of the composition results in a biocompatible, nonimmunogenic, crosslinked matrix.

[0182] Any of the following are preferred embodiments of the crosslinkable composition described immediately above: $m > 3$, $m = 3$, $m = 4$, $n = 4$, all n are identical, all m are identical, and the first component consists of three lysine residues.

[0183] The crosslinkable composition may also be comprised of: (a) a first crosslinkable component having m nucleophilic groups, wherein $m \geq 2$; and (b) a second crosslinkable component having n electrophilic groups capable of reaction with the m nucleophilic groups to form covalent bonds, wherein $n \geq 2$ and $m+n \geq 5$, the first component consists of lysine residues, the second component comprises a polyethylene glycol moiety, the electrophilic groups are succinimidyl moieties, and each of the first and second crosslinkable components is biocompatible, synthetic, and nonimmunogenic, and crosslinking of the composition results in a biocompatible, nonimmunogenic, crosslinked matrix.

[0184] Any of the following are preferred embodiments of the crosslinkable composition described immediately above: $m > 3$, $m = 3$, $m = 4$, $n = 4$, all n are identical, all m are identical, and the first component consists of three lysine residues.

[0185] The crosslinkable composition may also be comprised of: (a) a first crosslinkable component having m nucleophilic groups, wherein $m \geq 2$; and (b) a second crosslinkable component having n electrophilic groups capable of reaction with the m nucleophilic groups to form covalent bonds, wherein $n \geq 2$ and $m+n \geq 5$, the first component comprises two or more cysteine residues, the second component comprises a polyethylene glycol moiety, the electrophilic groups are succinimidyl moieties, and each of the first and second crosslinkable components is biocompatible, synthetic, and

nonimmunogenic, and crosslinking of the composition results in a biocompatible, nonimmunogenic, crosslinked matrix.

[0186] Any of the following are preferred embodiments of the crosslinkable composition described immediately above: $m > 3$, $m = 3$, $m = 4$, $n = 4$, all n are identical, all m are identical, and the first component consists of three cysteine residues.

[0187] The crosslinkable composition may also be comprised of: (a) a first crosslinkable component having m nucleophilic groups, wherein $m \geq 2$; (b) a second crosslinkable component having n electrophilic groups capable of reaction with the m nucleophilic groups to form covalent bonds, wherein $n \geq 2$ and $m+n \geq 5$, the first component consists of cysteine residues, the second component comprises a polyethylene glycol moiety, the electrophilic groups are succinimidyl moieties, and each of the first and second crosslinkable components is biocompatible, synthetic, and nonimmunogenic, and crosslinking of the composition results in a biocompatible, nonimmunogenic, crosslinked matrix.

[0188] Any of the following are preferred embodiments of the crosslinkable composition described immediately above: $m > 3$, $m = 3$, $m = 4$, $n = 4$, all n are identical, all m are identical, and the first component consists of three cysteine residues.

IV. Administration and Formation of the Three-Dimensional Matrix

[0189] The invention is also directed at a method of formulating an *in-situ* curing composition. This method involves a delayed activation/triggering/initiation of the reaction between the reactive groups, generating a cured composition with consistent and uniform strength.

[0190] The composition may be administered before, during or after the components inter-react in the aqueous environment to form a three-dimensional matrix. Certain uses, which are discussed in greater detail below, such as tissue augmentation, may require the matrix to be formed before administration, whereas other applications, such as tissue adhesion, require the compositions to be administered before the inter-reaction has reached "equilibrium." The point at which inter-reaction has reached equilibrium is defined herein as the point at which the composition no longer feels tacky or sticky to the touch.

[0191] The composition of the present invention is generally delivered to the site of administration in such a way that the individual reactive groups of the compounds are exposed to the aqueous environment for the first time at the site of administration, or immediately preceding administration. Thus, the composition is preferably delivered to the site of administration using an apparatus that allows the composition to be delivered in an dry environment, where the compounds are essentially non-reactive.

[0192] In one embodiment of the invention, a three-dimensional matrix is formed by the steps of: (a) providing a composition of the invention; (b) rendering the nucleophilic and electrophilic groups reactive by exposing the composition to an aqueous environment to effect inter-reaction; wherein said

exposure comprises: (i) dissolving the composition in a first buffer solution having a pH within the range of about 1.0 to 5.5 to form a homogeneous solution, and (ii) adding a second buffer solution having a pH within the range of about 6.0 to 11.0 to the homogeneous solution; and (c) allowing a three-dimensional matrix to form. Typically, the matrix is formed, *e.g.*, by polymerization, without input of any external energy.

[0193] The first and second components of the composition are typically combined in amounts such that the number of nucleophilic groups in the mixture is approximately equal to the number of electrophilic groups in the mixture. As used in this context, the term "approximately" refers to a 2:1 to 1:2 ratio of moles of nucleophilic groups to moles of electrophilic groups. A 1:1 molar ratio of nucleophilic to electrophilic groups is generally preferred.

[0194] The first and second components are blended together to form a homogeneous dry powder. This powder is then combined with a buffer solution having a pH within the range of about 1.0 to 5.5 to form a homogeneous acidic aqueous solution, and this solution is then combined with a buffer solution having a pH within the range of about 6.0 to 11.0 to form a reactive solution. For example, 0.375 grams of the dry powder can be combined with 0.75 grams of the acid buffer to provide, after mixing, a homogeneous solution, where this solution is combined with 1.1 grams of the basic buffer to provide a reactive mixture that substantially immediately forms a three-dimensional matrix.

1. BUFFERS

[0195] The buffer solutions are aqueous and can be any pharmaceutically acceptable basic or acid composition. The term "buffer" is used in a general sense to refer to an acidic or basic aqueous solution, where the solution may or may not be functioning to provide a buffering effect (i.e., resistance to change in pH upon addition of acid or base) in the compositions of the present invention.

[0196] Acidic buffer solutions having a pH within the range of about 1.0 to 5.5, include by way of illustration and not limitation, solutions of: citric acid, hydrochloric acid, phosphoric acid, sulfuric acid, AMPSO (3-[(1,1-dimethyl-2-hydroxyethyl)amino]2-hydroxy-propane-sulfonic acid), acetic acid, lactic acid, and combinations thereof. In a preferred embodiment, the acidic buffer solution is a solution of citric acid, hydrochloric acid, phosphoric acid, sulfuric acid, and combinations thereof.

[0197] Regardless of the precise acidifying agent, the acidic buffer preferably has a pH such that it retards the reactivity of the nucleophilic groups on the first component. For example, a pH of 2.1 is generally sufficient to retard the nucleophilicity of thiol groups. A lower pH is typically preferred when the first component contains amine groups as the nucleophilic groups. In general, the acidic buffer is an acidic solution that, when contacted with nucleophilic groups that are present as part of the first component, renders those nucleophilic groups relatively non-nucleophilic.

[0198] An exemplary acidic buffer is a solution of hydrochloric acid, having a concentration of about 6.3 mM and a pH in the range of 2.1 to 2.3. This buffer may be prepared by combining

concentrated hydrochloric acid with water, i.e., by diluting concentrated hydrochloric acid with water. Similarly, this buffer A may also be conveniently prepared by diluting 1.23 grams of concentrated hydrochloric acid to a volume of 2 liters, or diluting 1.84 grams of concentrated hydrochloric acid to a volume to 3 liters, or diluting 2.45 grams of concentrated hydrochloric acid to a volume of 4 liters, or diluting 3.07 grams concentrated hydrochloric acid to a volume of 5 liters, or diluting 3.68 grams of concentrated hydrochloric acid to a volume to 6 liters. For safety reasons, the concentrated acid is preferably added to water.

[0199] Basic buffer solutions having a pH within the range of about 6.0 to 11.0, include by way of illustration and not limitation, solutions of: glutamate, acetate, carbonate and carbonate salts (*e.g.*, sodium carbonate, sodium carbonate monohydrate and sodium bicarbonate), borate, phosphate and phosphate salts (*e.g.*, monobasic sodium phosphate monohydrate and dibasic sodium phosphate), and combinations thereof. In a preferred embodiment, the basic buffer solution is a solution of carbonate salts, phosphate salts, and combinations thereof.

[0200] In general, the basic buffer is an aqueous solution that neutralizes the effect of the acidic buffer, when it is added to the homogeneous solution of the first and second components and the acid buffer, so that the nucleophilic groups of the first component regain their nucleophilic character (that has been masked by the action of the acidic buffer), thus allowing the nucleophilic groups to inter-react with the electrophilic groups of the second component.

[0201] An exemplary basic buffer is an aqueous solution of carbonate and phosphate salts. This buffer may be prepared by combining a base solution with a salt solution. The salt solution may be prepared by combining 34.7 g of monobasic sodium phosphate monohydrate, 49.3 g of sodium carbonate monohydrate, and sufficient water to provide a solution volume of 2 liter. Similarly, a 6 liter solution may be prepared by combining 104.0 g of monobasic sodium phosphate monohydrate, 147.94 g of sodium carbonate monohydrate, and sufficient water to provide 6 liter of the salt solution. The basic buffer may be prepared by combining 7.2 g of sodium hydroxide with 180.0 g of water. The basic buffer is typically prepared by adding the base solution as needed to the salt solution, ultimately to provide a mixture having the desired pH, *e.g.*, a pH of 9.65 to 9.75.

[0202] In general, the basic species present in the basic buffer should be sufficiently basic to neutralize the acidity provided by the acidic buffer, but should not be so nucleophilic itself that it will react substantially with the electrophilic groups of the second component. For this reason, relatively "soft" bases such as carbonate and phosphate are preferred in this embodiment of the invention.

[0203] To illustrate the preparation of a three-dimensional matrix of the present invention, one may combine an admixture of a first component (*e.g.*, a polyethyleneglycol core with four nucleophilic thiol groups, such as pentaerythritol tetrakis[mercaptoethyl poly(oxyethylene) ether] ("HS-PEG") available from Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, WI), and a second component (*e.g.*, a

polyethyleneglycol core with four electrophilic N-hydroxysuccinimide groups, such as pentaerythritol tetrakis [1-(1'-oxo-5-succimidylpentanoate)-2-poly(oxyethylene) ether] ("NHS-PEG," 10,000 MW, available from Aldrich Chemical Co.), with a first, acidic, buffer (*e.g.*, an acid solution, *e.g.*, a dilute hydrochloric acid solution) to form a homogeneous solution. This homogeneous solution is mixed with a second, basic, buffer (*e.g.*, a basic solution, *e.g.*, an aqueous solution containing phosphate and carbonate salts) whereupon the first and second components substantially immediately inter-react with one another to form a three-dimensional matrix.

2. DELIVERY SYSTEMS

A. MULTI-COMPARTMENT DEVICES

[0204] Suitable delivery systems for the homogeneous dry powder composition and the two buffer solutions may involve a multi-compartment device, where one or more compartments contain the powder and one or more compartments contain the buffer solutions needed to provide for the aqueous environment, so that the composition is exposed to the aqueous environment as it leaves the compartment. Many devices that are adapted for delivery of multi-component tissue sealants/hemostatic agents are well known in the art and can also be used in the practice of the present invention. Alternatively, the composition can be delivered using any type of controllable extrusion system, or it can be delivered manually in the form of a dry powder, and exposed to the aqueous environment at the site of administration.

[0205] The homogeneous dry powder composition and the two buffer solutions may be conveniently formed under aseptic conditions by placing each of the three ingredients (dry powder, acidic buffer solution and basic buffer solution) into separate syringe barrels. For example, the composition, first buffer solution and second buffer solution can be housed separately in a multiple-compartment syringe system having a multiple barrels, a mixing head, and an exit orifice. The first buffer solution can be added to the barrel housing the composition to dissolve the composition and form a homogeneous solution, which is then extruded into the mixing head. The second buffer solution can be simultaneously extruded into the mixing head. Finally, the resulting composition can then be extruded through the orifice onto a surface.

[0206] For example, the syringe barrels holding the dry powder and the basic buffer may be part of a dual-syringe system, *e.g.*, a double barrel syringe as described in U.S. Patent 4,359,049 to Redl et al. In this embodiment, the acid buffer can be added to the syringe barrel that also holds the dry powder, so as to produce the homogeneous solution. In other words, the acid buffer may be added (*e.g.*, injected) into the syringe barrel holding the dry powder to thereby produce a homogeneous solution of the first and second components. This homogeneous solution can then be extruded into a mixing head, while the basic buffer is simultaneously extruded into the mixing head. Within the mixing head, the homogeneous solution and the basic buffer are mixed together to thereby form a reactive mixture.

Thereafter, the reactive mixture is extruded through an orifice and onto a surface (*e.g.*, tissue), where a film is formed, which can function as a sealant or a barrier, or the like. The reactive mixture begins forming a three-dimensional matrix immediately upon being formed by the mixing of the homogeneous solution and the basic buffer in the mixing head. Accordingly, the reactive mixture is preferably extruded from the mixing head onto the tissue very quickly after it is formed so that the three-dimensional matrix forms on, and is able to adhere to, the tissue.

[0207] As preferred embodiment of the multi-compartment syringe system of the present invention is shown in FIG. 1. The device is comprised of three syringes, two housing each of the two buffers of the present invention with the third syringe housing the dry powder composition 1. The two syringes housing the solutions 1 are pre-assembled into a syringe housing 2 with a transfer port closure 3 attached to the housing assembly 2 to allow mixing of the dry powder into the correct syringe. A syringe clip 4 is attached to the plunger rod of the syringe that does not require mixing with the dry powder composition.

[0208] Other systems for combining two reactive liquids are well known in the art, and include the systems described in U.S. Patent Nos. 6,454,786 to Holm et al.; 6,461,325 to Delmotte et al.; 5,585,007 to Antanavich et al.; 5,116,315 to Capozzi et al.; 4,631,055 to Redl et al.; and U.S. Patent Application Publication No. 2004/0068266 to Delmotte.

B. Pressurized Delivery Devices

[0209] Other delivery systems for dispensing the multicomponent compositions of the invention may include pressurized delivery devices, examples of which are described in commonly owned co-pending U.S. Patent Application Serial No. 10/957,493, filed on October 1, 2004, andentitled "Mixing and Dispensing Fluid Components of a Multicomponent Composition." Such a pressurized delivery device may include a diffuser surface having an outlet extending therethrough that is positioned downstream from a plurality of inlets. While at least one inlet is adapted to communicate with a source of a pressurized carrier fluid, each of a plurality of inlets is adapted to communicate with a source of a different fluid component. Using this device, the dry powder solution is premixed with the first buffer to form a homogeneous solution as previously described and this solution is subsequently communicated with a first fluid component. The second fluid component will communicate with the second buffer solution previously described. Once the diffuser surface receives fluid components from the inlets, each received fluid component is pushed toward the outlet for mixing and dispensing therethrough by the pressurized carrier fluid, typically a gas such as air, from the carrier fluid inlet. The diffuser surface and the inlets may represent components of a mixing nozzle.

[0210] In general, there are two categories of gas enhanced nozzles for dispensing reactive components of a multicomponent composition—those that involve internal mixing and those that

involve external mixing. When the diffuser surface is a part of a nozzle, the nozzle may be considered an internal-mixing nozzle. Unlike other internal-mixing technologies, the internal-mixing nozzle of the pressurized delivery device of the present invention provides several features that serve individually and collectively to eliminate clogging. For example, a diffuser surface typically has a shape effective to direct and maintain each received fluid component in a different flow path on the diffuser surface toward the outlet for mixing therein and dispensing therethrough. Due to the minimal residence time of the mixture within the nozzle, reactive components do not have time to set and clog the nozzle before the mixture is forced out of the nozzle by the pressurized carrier fluid. In addition, the outlet may be aligned with any or all of the carrier fluid inlets that may be present in the nozzle to direct the pressurized carrier fluid in a manner that enhances fluid component mixing and to expel the mixture in a jet like manner. As the orientation of the diffuser surface relative to the inlets affects the performance of the device, the diffuser surface may be permanently affixed or immobilized with respect to the inlets; however, when the diffuser surface is detachable from the inlets, the nozzle may be disassembled to facilitate cleaning and/or replacement of parts. For example, the diffuser surface may be replaceable/and or disposable. Nevertheless, when the pressurized delivery device of the present invention has diffuser surface that is detachable from the inlets, the device may be constructed to allow assembly of the components in only configurations that align the diffuser surface to the inlets such that the performance of the device is optimized.

[0211] FIGS. 2 and 3 illustrate an example of the pressurized delivery device of the present invention in the form of a nozzle that includes all of the above-discussed features which serve eliminate the problems associated with nozzle clogging. As is the case with all figures referenced herein, in which like parts are referenced by like numerals, FIGS. 2 and 3 are not necessarily to scale, and certain dimensions may be exaggerated for clarity of presentation. As depicted in FIG. 2, the nozzle 1 includes a cap 10 having a slot-shaped outlet orifice 12 that extends through the center of the distal end 14 of the cap 10. The cap 10 is shown as having a cylindrical exterior surface 16 and an interior surface 18 that terminates at opening 20, but additional cap shapes are also suitable for use with the pressurized delivery device of the present invention. As shown in FIG. 3, the interior surface 18 of the cap 10 at end 14 serves to receive fluid components thereon.

[0212] Also provided is a generally elongate cylindrical connector 30 in the form of a unitary member having a first terminus 32 and a second terminus 34. A plurality of inlet lumens 36A, 36B, and 36C traversing the length of the connector defined by termini 32 and 34. As depicted, the connector 30 is detached from the cap 10. Inlet lumens 36A and 36B each communicate at the second terminus 34 with a different source of a fluid component, *e.g.*, the first buffer mixed with the dry powder in one source and the second buffer in the other source (not shown). Similarly, inlet lumens 36C are provided fluid communication at the second terminus 34 with a source of pressurized carrier

gas (not shown). The carrier fluid inlet lumens 36C define a plane that is perpendicular to a plane defined by the fluid component inlet lumens 36A and 36B. As depicted in FIGS. 2 and 3, the first terminus 32 of the connector 30 has dimensions suitable for forming a fluid-tight seal against the interior surface 18 of the cap 10 at its proximal end 20.

[0213] In operation, the cap 10 is placed over the first terminus 32 of the connector 30 such that the carrier fluid inlet lumens 36C are aligned with outlet orifice 12. In addition, each of a plurality of different fluid component sources is provided fluid communication with the fluid component inlet lumens 36A and 36B and at least one source of pressurized carrier gas is provided fluid communication with the carrier fluid inlet 36C.

[0214] As discussed above, the interior surface 18 of the cap 10 at distal end 14 serves as a diffuser surface 18 that is adapted to receive fluid components thereon. As depicted in FIG. 2, the diffuser surface 18 exhibits two-fold axial symmetry. The dotted lines indicate the position of lumens 36A, 36B, and 36C relative to the diffuser surface 18. Similarly, in FIG 2, the dashed lines shown within the connector 30 indicate the separate flow paths of the fluid components emerging from the fluid component inlet lumens 36A and 36B, respectively, and directed by the diffuser surface 18 in a generally inward direction toward the center outlet orifice 12. Once the fluid components reach outlet orifice 12, pressurized gas from carrier fluid lumens 36C mix the fluid components and force the mixture out of the outlet orifice 12.

[0215] In the pressurized delivery device of the present invention, the geometries of and spatial relationships between the various components of diffuser surface 18 represent an important aspect of the pressurized delivery device. For example, the pressurized delivery device may be used to carry out mixing of a plurality of reactive components. Typically, nozzles for mixing reactive components are of the external mixing category because previously known internal mixing designs are prone to clogging. Clogging results when reactive components are mixed prior to introduction to the gas stream. In contrast, the pressurized delivery device provides a high-pressure area between the inlets 36A-36C and the diffuser surface 18 that serves to mix reactive fluids while simultaneously forcing the mixture out of the orifice 12.

[0216] In addition, the diffuser surface 18 is located downstream from the inlets 36A-36C and is effective to direct fluid components toward the outlet for mixing and dispensing therethrough by a pressurized carrier fluid; thus, the diffuser surface 18 should exhibit an appropriate shape to carry out its desired function while minimizing the odds of device clogging. For example, while the diffuser surface 18 depicted in FIGS. 2 and 3 is located within a cylindrical cap 10 having a flat exterior circular end surface and contains a centrally located slot-shaped orifice 12, such geometry is not required.

[0217] As depicted in FIGS. 2 and 3, the exterior surface of the cap is parallel to the diffuser surface. While such a parallel configuration of the exterior surface of the cap is preferred, it is understood that it is merely exemplary and not a requirement of the pressurized delivery system of the present invention. Similarly, while both FIGS. 2 and 3 depict caps that exhibit axial symmetry, such axial symmetry is merely preferred and not required. Where the caps of the present invention are symmetrical, the symmetry may be axial or mirror symmetry. It is expected that variations on diffuser surface shapes and nozzle configurations may be developed through routine experimentation. With respect to the inlets, the pressurized delivery device of the present invention generally requires a plurality of fluid component inlets for communication with an equal or less number of sources of fluid components. While a single carrier fluid inlet may be provided, the pressurized delivery device typically provides a plurality of carrier fluid inlets. Often the carrier fluid inlets are provided communication with a single source of carrier fluid via a splitter or manifold, though a plurality of carrier fluid sources may be advantageously used as well in certain instances.

[0218] In addition, inlets are typically each located at the terminus of a corresponding lumen. In some instances, the lumens may coextend through an elongate cylindrical connector 30, as depicted in FIG. 2 (with 36A-36C depicting the lumens). Alternatively, the lumens may extend through separate tubes. Furthermore, tubes and/or tubing members may be constructed to form a lumen assembly. For example, various lengths of multilumen delivery tubing for use in specific surgical or non-surgical applications. Particularly in laparoscopic applications, it may be useful to employ flexible tubing. The tubing serves to maintain separation of the two fluid components and provide a pathway for the delivery of preasurized gas to the diffuser surface.

[0219] Additional features also serve to enhance the mixing and delivery performance of the pressurized delivery device of the present invention. As discussed above, two or more fluid components may be individually delivered through inlets to impinge upon the diffuser surface. Typically, the components first impinge upon the diffuser plate near the outlet to reduce the residence time of the components in the device. Any of a number of means may be used to provide motive force to introduce fluid components through the inlets and toward the outlet. Exemplary motive force means include pumps, compressors, pistons, and the like.

[0220] Then, as the diffuser plate directs the components toward the outlet 12, and the pressurized carrier fluid simultaneously provides a force to mix and expel the components through the outlet. Accordingly, one or more the carrier fluid inlets are positioned such that a high-pressure zone is created between the component inlets and the diffuser surface while a comparatively low-pressure zone is created downstream from the outlet. "Dead space" that serve to trap residue is generally avoided. As a result, a fluid mixture is forced through the outlet in a jet-like fashion, thereby reducing any potential or actual buildup of residue that serve to clog the pressurized delivery device.

[0221] In general, any of a number of carrier fluids may be employed with the pressurized delivery device of the present invention. For example, the carrier fluid may be gaseous and/or liquid in nature. Typically, however, the carrier fluid is chemically inert with respect to the fluid components. Suitable inert gases include, without limitation, air, carbon dioxide, nitrogen, argon, helium, gaseous perfluorinated alkanes and ethers, gaseous chlorofluorocarbons and the like. Suitable inert liquids include, without limitation, polysiloxanes, perfluroinated polyethers, and the like. Pressurized air represents an economical and practical carrier fluid for use with the pressurized delivery device. Equipment associated with pressurized air is well known in the art and may include pressurized tanks or cylinders as well as compressors. In some instances, one or more check valves, *e.g.*, one-way valves, may be provided to prevent back flow of fluid component resulting from pressure buildup associated with the use of the pressurized delivery device. Such check valves may be positioned upstream from the diffuser surface, *e.g.*, within lumens associated with the inlets. Such check valves are particularly useful when inlet lumens are short, *e.g.*, about 2 to about 5 centimeters in length, because the potential for back flow tends to be inversely proportional to the length of the lumens; however, check valves may be employed with longer lumens as well.

[0222] The portions of the device that contact multicomponent composition and the fluid components thereof should be inert and preferably repellant to the materials contacted. Thus, portions of the device that contact the fluids in operation should be selected according to the fluids themselves. For example, the device or components thereof may be made from a plastic such as polycarbonates, polyurethane, polyesters, acrylics, ABS polymers, polysulfone, and the like. Adhesion inhibiting coatings such as polysiloxanes, perfluorinated polymers, and the like may be used as well. Thus, the diffuser surface is typically inert and optionally repelling to the fluid components. Similar, lumen surfaces that may contact the fluid components or the carrier fluid are typically inert and optionally repelling to the corresponding fluid as well.

[0223] The pressurized delivery device of the present invention is particularly useful for dispensing multicomponent compositions. While some gaseous components may be used, the pressurized delivery device is particularly useful for liquids. Thus, at least one fluid component is usually a liquid. Often, each fluid component includes a liquid. For example, the pressurized delivery device is useful to dispense composition such as fluid mixtures, wherein the mixing of a plurality of fluids results in an increase in viscosity sufficient to impair mixture flow. Such compositions may be formed from fluid components that are chemically reactive with respect to each other. In some instances, a crosslinking agent may be provided.

[0224] In practice, then, a diffuser surface having an outlet extending therethrough such that the diffuser surface is downstream from a plurality of fluid component inlets and at least one carrier fluid inlet. A different fluid component is directed from each of the fluid component inlets toward the

diffuser surface. In some instances, fluid components are directed at substantially the same flow rate toward the diffuser surface. Alternatively, the fluid components are directed at different flow rates toward the diffuser surface. Typically, the flow rate of the carrier fluid is higher than that for the fluid components. The diffuser surface maintains and directs each received fluid component in a different flow path toward the outlet. Pressurized carrier fluid from the at least one carrier fluid inlet is also directed through the outlet, thereby mixing the fluid components present at the outlet and dispensing the composition through the outlet.

V. KITS

[0225] The compositions of the invention can also be packaged in kits and used in a variety of medical applications. The kit would include buffer solutions, as well as written or otherwise illustrated instructions for use. A typical kit for use in medical applications, comprises: (a)a homogeneous dry powder composition comprised of: (i) a first component having a core substituted with m nucleophilic groups, where $m \geq 2$; and (ii) a second component having a core substituted with n electrophilic groups, where $n \geq 2$ and $m+n>4$; wherein the nucleophilic and electrophilic groups are non-reactive in a dry environment but are rendered reactive upon exposure to an aqueous environment such that the components inter-react in the aqueous environment to form a three-dimensional matrix; (b) a first buffer solution having a pH within the range of about 1.0 to 5.5; and (c) a second buffer solution having a pH within the range of about 6.0 to 11.0; wherein each component is packaged separately and admixed immediately prior to use. As is evident to those of ordinary skill in the art, prior to use, each component should remain in a separate sterile package.

[0226] In another embodiment, the kit can further comprise a delivery system that will allow the composition to be delivered as a spray. The spray can be generated by manually mixing the components and passing them through a spray nozzle. The spray generation can also be accomplished by using a flow of gas (for example, air, nitrogen, carbon dioxide).

[0227] Kits contemplated under the present invention will preferably include a delivery system for the compositions of the present invention. Delivery devices that may be included in the kits will preferably be one of the multi-component syringe device and/or the pressurized delivery devices described herein.

[0228] In one embodiment of the kit, a multi-component syringe device is included in the kit. As previously described, the multi-component spray device may be a multiple-compartment syringe system having multiple barrels, a mixing head, and an exit orifice, wherein the dry powder composition, the first buffer, and the second buffer are housed separately in the multiple-compartment syringe system.

[0229] FIG. 1 describes a preferred embodiment of the multi-compartment device. When provided in a kit, the device is provided with three pouches. The first pouch is a liquid components pouch,

which consists of two syringes that are preassembled into a housing. A transfer port closure is attached to the housing assembly to allow mixing of the dry powders into the correct syringe. A clip is attached to the plunger rod of the syringe that does not require mixing with the dry powders. The second pouch is a powder component pouch, which consists of a syringe containing the dry powder(s) and a dessicant package. The third pouch is an applicator pouch, which contains two applicators.

[0230] To use the preferred kit of FIG. 1, each pouch is opened using aseptic techniques and the contents of each pouch are transferred into a sterile field. In the sterile field, the liquid and powder components are prepared as follows. Without removing the syringe clip, the luer cap on the transfer port closure is removed. The cap is removed from the powder syringe and the powder syringe is connected to the opening of the transfer port closure. The liquid is transferred into the powder by forcefully depressing the plunger. The contents between the two syringes are mixed back and forth between the two syringes until the solid is completely dissolved (e.g., 18-20 times). The entire content is then pushed into the syrnting contained in the syringe housing. The powder syringe is disengaged by detaching the transfer port closure by grasping the powder syringe barrel; pressing the levers on the syringe housing; and pulling both the empty powder syringe and transfer port closure from the housing. To expel all air from the syringe, the syringe tips are held up, the syringe plungers are leveled, the syringe clip is rotated to connect to the other plunger; and holding the syringe upright, all air is expelled from the syringe. As a final step, the applicator is snapped onto the end of the syringe housing making the composition ready to use. A clear gel should be seen approximately three minutes following the mixing of the components.

[0231] In another embodiment of the kit, a pressurized delivery device is included in the kit. As previously described, the pressurized delivery device of the present invention includes a plurality of fluid component inlets each adapted to communicate with a source of different fluid components; at least one carrier fluid inlet adapted to communicate with a source of a pressurized carrier fluid; a diffuser surface located downstream from the plurality of fluid component inlets and the at least one carrier fluid inlet; and an outlet extending through the diffuser surface, wherein the diffuser surface is adapted to receive fluid components thereon and has a shape effective to direct and maintain each received fluid component in a different flow path toward the outlet for mixing and dispensing therethrough by the pressurized carrier fluid from the at least one carrier fluid inlet.

[0232] Kits contemplated under the present invention are not limited to the devices described herein and may also include any other suitable delivery device known in the art of drug delivery.

[0233] Exemplary medical applications involve, by way of illustration and not limitation, adhering or sealing biological tissue, delivering a biologically active agent (in which case, the kit would further comprise a biologically active agent, for example, mixed with the components to form a homogeneous mixture or packaged separately), delivering cells and genes (in which case, the kit

would further comprise the living cells or genes, for example, mixed with the components to form a homogeneous mixture or packaged separately), bioadhesion, in ophthalmic applications, for tissue augmentation, for adhesion prevention, forming synthetic implants and coating synthetic implants, and for the treatment of aneurysms. In a preferred embodiment, the mixture of the biologically active agents with the components is a homogeneous mixture; however, this feature is not required. Whether packaged together or separately, each of the components and the biological agent should be in sterile packages prior to use.

[0234] For purposes of description only, the surgical use of the multi-compartment syringe kit of FIG. 1 is described. As a preliminary step, blood circulation to the surgical site is restored to expand the graft by unclamping the site and after circulation is restored, the site is reclamped to stop circulation. Excess blood is aspirated and all surfaces are air dried prior to application of the composition. Holding the applicator approximately 3 cm from the site (touching the site or holding more than 6 cm from the site is not recommended), sealant is forcibly applied to the site. To enhance mixing, the applicator is moved quickly along the anastomotic site. If the composition is to be applied to more than one site, the applicator tip should be wiped with gauze and the device should be set upright to prevent clogging. If the composition does not gel within 30 seconds, i.e., the composition remains watery on the site, the site should be flushed with saline and the material aspirated. If the treated site fails to seal, the surface should be blotted dry; reclamping the vessel may be required to dry the field for reapplication of the composition. If the applicator becomes clogged, it should be replaced with a new applicator.

VI. USES

[0235] The compositions of the present invention can be used in a variety of different applications. In general, the compositions can be adapted for use in any tissue engineering application where synthetic gel matrices are currently being utilized. For example, the compositions are useful as tissue sealants, vascular sealants, in tissue augmentation, in tissue repair, as hemostatic agents, in preventing tissue adhesions, in providing surface modifications, and in drug/cell/gene delivery applications and may be used in a variety of open, endocopic, and laparoscopic surgical procedures. One of skill in the art can easily determine the appropriate administration protocol to use with any particular composition having a known gel strength and gelation time. A more detailed description of several specific applications is given below.

1. TISSUE SEALANTS AND ADHESIVES

[0236] In one application, the compositions described herein can be used for medical conditions that require a coating or sealing layer to prevent the leakage of gases, liquid or solids.

[0237] The method entails applying the composition to the damaged tissue or organ to seal 1) vascular and or other tissues or organs to stop or minimize the flow of blood; 2) thoracic tissue to stop

or minimize the leakage of air; 3) gastrointestinal tract or pancreatic tissue to stop or minimize the leakage of fecal or tissue contents; 4) bladder or urethra to stop or minimize the leakage of urine; 5) dura to stop or minimize the leakage of CSF; and 6) skin or serosal tissue to stop the leakage of serosal fluid. These compositions may also be used to adhere tissues together such as small vessels, nerves or dermal tissue. The compositions can be used 1) by applying them to the surface of one tissue and then a second tissue may be rapidly pressed against the first tissue or 2) by bringing the tissues in close juxtaposition and then applying the compositions. In addition, the compositions can be used to fill spaces in soft and hard tissues that are created by disease or surgery.

[0238] Therefore, one embodiment of the invention is a method of sealing tissue of a patient comprising the steps of: (a) providing a composition of the invention; (b) rendering the nucleophilic and electrophilic groups reactive by exposing the composition to an aqueous environment to effect inter-reaction; wherein said exposure comprises: (i) dissolving the composition in a first buffer solution having a pH within the range of about 1.0 to 5.5 to form a homogeneous solution, and (ii) adding a second buffer solution having a pH within the range of about 6.0 to 11.0 to the homogeneous solution to form a mixture; and (c) placing the mixture into contact with tissue and allowing a three-dimensional matrix to form and seal the tissue.In another embodiment, the compositions can be applied in conjunction with an implanted medical device such that it prevents the leakage of gases, liquids or solids from the device or from the device-tissue interface. For example, following the implantation of a vascular graft (either synthetic or biological), there is often leakage of blood through the suture holes in the graft or at the interface between the graft and the tissue. The composition of the invention can be applied to this area to prevent further blood leakage.

[0239] In certain aspects of the invention, the composition may be further combined with a fibrosing agent to further enhance the properties of the sealant or adhesive. In one aspect of the present invention, a fibrosing (*i.e.*, scarring) agent can be included in a polymeric sealant spray which solidifies into a film or coating to promote fibrosis and seal air leaks.

[0240] In one illustrative application, a fibrosing agent may be included with the polymer composition for use as a pulmonary sealant during open or endoscopic lung reduction surgeries, for example, to seal off pulmonary bullae in open and endoscopic lung destruction procedures. The addition of a fibrosis-inducing agent to a pulmonary sealant can induce the formation of a stable, fibrous scar that permanently seals the parietal surface of the lung at the surgical location (or the alveolar surface of the lung if delivered endoscopically during lung reduction surgery), reduces hospitalization time and prevents recurrence of the air leak. Clinically a fibrosis-inducing pulmonary sealant can be useful to improve the outcomes in open lung surgery, endoscopic lung reduction surgery for emphysema (severe COPD), esophageal leaks after endoscopy or resection, complications

of treatment of other intra-thoracic malignancies, pleural effusion, haemothorax, pneumothorax, chylothorax, complications of aspiration, and tuberculosis.

[0241] It should be apparent to one of skill in the art that potentially any adhesion or fibrosis-inducing agents described above may be utilized alone, or in combination with the present composition, in the practice of this embodiment. Exemplary fibrosing agents for use in sealants and adhesive include talc, silk, wool, chitosan, polylysine, fibronectin, bleomycin, and connective tissue growth factor (CTGF), as well as analogues and derivatives of the aforementioned.

[0242] The exact dose administered can vary with the composition of the sealant or adhesive; however, certain principles can be applied in the application of this art. Drug dose can be calculated as a function of dose per unit area (of the amount of the sealant being applied), total drug dose administered can be measured and appropriate surface concentrations of active drug can be determined. Regardless of the method of incorporation of the drug into the sealant or adhesive, the exemplary fibrosing agents, used alone or in combination, should be administered under the following dosing guidelines :

[0243] Utilizing talc as an exemplary fibrosis-inducing agent, the total dose of talc delivered from a sealant, or coated onto the surface of a lung, should not exceed 100 mg (range of 1 μg to 100 mg). In one embodiment, the total amount of talc released from the sealant should be in the range of 10 μg to 50 mg. The dose per unit area (*i.e.*, the dosage of talc as a function of the surface area of the lung to which drug is applied) should fall within the range of 0.05 μg - 10 μg per mm^2 of surface area coated. In another embodiment, talc should be applied to a lung surface at a dose of 0.05 $\mu g/mm^2$ –10 $\mu g/mm^2$ of surface area coated.

[0244] Utilizing silk as an exemplary fibrosis-inducing agent, the total dose of silk delivered from a pulmonary sealant, or coated onto the surface of a lung, should not exceed 100 mg (range of 1 μg to 100 mg). In one embodiment, the total amount of silk released from the sealant should be in the range of 10 μg to 50 mg. The dose per unit area (*i.e.*, the dosage of silk as a function of the surface area of the lung to which drug is applied) should fall within the range of 0.05 μg - 10 μg per mm^2 of surface area coated. In another embodiment, silk should be applied to a lung surface at a dose of 0.05 $\mu g/mm^2$ –10 $\mu g/mm^2$ of surface area coated. As specific (polymeric and non-polymeric) drug delivery vehicles and specific pulmonary sealants can release silk at differing rates, the above dosing parameters should be utilized in combination with the release rate of the drug from the sealant such that a minimum concentration of 0.01 nM to 1000 μM of silk is delivered to the tissue.

[0245] Utilizing chitosan as an exemplary fibrosis-inducing agent, the total dose of chitosan delivered from a pulmonary sealant, or coated onto the surface of a lung, should not exceed 100 mg (range of 1 μg to 100 mg). In one embodiment, the total amount of chitosan released from the sealant should be in the range of 10 μg to 50 mg. The dose per unit area (*i.e.*, the dosage of chitosan as a

function of the surface area of the lung to which drug is applied) should fall within the range of 0.05 μg - 10 μg per mm^2 of surface area coated. In another embodiment, chitosan should be applied to a lung surface at a dose of 0.05 $\mu g/mm^2$ –10 $\mu g/mm^2$ of surface area coated. As specific (polymeric and non-polymeric) drug delivery vehicles and specific pulmonary sealants can release chitosan at differing rates, the above dosing parameters should be utilized in combination with the release rate of the drug from the sealant such that a minimum concentration of 0.01 nM to 1000 μM of chitosan is delivered to the tissue.

[0246] Utilizing polylysine as an exemplary fibrosis-inducing agent, the total dose of polylysine delivered from a pulmonary sealant, or coated onto the surface of a lung, should not exceed 100 mg (range of 1 μg to 100 mg). In one embodiment, the total amount of polylysine released from the sealant should be in the range of 10 μg to 50 mg. The dose per unit area (*i.e.*, the dosage of polylysine as a function of the surface area of the lung to which drug is applied) should fall within the range of 0.05 μg - 10 μg per mm^2 of surface area coated. In another embodiment, polylysine should be applied to a lung surface at a dose of 0.05 $\mu g/mm^2$ –10 $\mu g/mm^2$ of surface area coated. As specific (polymeric and non-polymeric) drug delivery vehicles and specific pulmonary sealants can release polylysine at differing rates, the above dosing parameters should be utilized in combination with the release rate of the drug from the pulmonary sealant such that a minimum concentration of 0.01 nM to 1000 μM of polylysine is delivered to the tissue.

[0247] Utilizing fibronectin as an exemplary fibrosis-inducing agent, the total dose of fibronectin delivered from a pulmonary sealant, or coated onto the surface of a lung, should not exceed 100 mg (range of 1 μg to 100 mg). In one embodiment, the total amount of fibronectin released from the sealant should be in the range of 10 μg to 50 mg. The dose per unit area (*i.e.*, the dosage of fibronectin as a function of the surface area of the lung to which drug is applied) should fall within the range of 0.05 μg - 10 μg per mm^2 of surface area coated. In another embodiment, fibronectin should be applied to a lung surface at a dose of 0.05 $\mu g/mm^2$ –10 $\mu g/mm^2$ of surface area coated. As specific (polymeric and non-polymeric) drug delivery vehicles and specific pulmonary sealants can release fibronectin at differing rates, the above dosing parameters should be utilized in combination with the release rate of the drug from the sealant such that a minimum concentration of 0.01 nM to 1000 μM of fibronectin is delivered to the tissue.

[0248] Utilizing bleomycin as an exemplary fibrosis-inducing agent, the total dose of bleomycin delivered from a pulmonary sealant, or coated onto the surface of a lung, should not exceed 100 mg (range of 0.01 μg to 100 mg). In one embodiment, the total amount of bleomycin released from the sealant should be in the range of 0.010 μg to 50 mg. The dose per unit area (*i.e.*, the dosage of bleomycin as a function of the surface area of the lung to which drug is applied) should fall within the range of 0.005 μg - 10 μg per mm^2 of surface area coated. In another embodiment, bleomycin should

be applied to a lung surface at a dose of 0.005 μg/mm^2 –10 μg/mm^2 of surface area coated. As specific (polymeric and non-polymeric) drug delivery vehicles and specific pulmonary sealants can release bleomycin at differing rates, the above dosing parameters should be utilized in combination with the release rate of the drug from the sealant such that a minimum concentration of 0.001 nM to 1000 μM of bleomycin is delivered to the tissue.

[0249] Utilizing CTGF as an exemplary fibrosis-inducing agent, the total dose of CTGF delivered from a pulmonary sealant, or coated onto the surface of a lung, should not exceed 100 mg (range of 0.01 μg to 100 mg). In one embodiment, the total amount of CTGF released from the sealant should be in the range of 0.10 μg to 50 mg. The dose per unit area (*i.e.*, the dosage of CTGF as a function of the surface area of the lung to which drug is applied) should fall within the range of 0.005 μg - 10 μg per mm^2 of surface area coated. In another embodiment, CTGF should be applied to a lung surface at a dose of 0.005 μg/mm^2 –10 μg/mm^2 of surface area coated. As specific (polymeric and non-polymeric) drug delivery vehicles and specific pulmonary sealants can release CTGF at differing rates, the above dosing parameters should be utilized in combination with the release rate of the drug from the sealant such that a minimum concentration of 0.001 nM to 1000 μM of CTGF is delivered to the tissue.

[0250] The fibrosing agent (*e.g.*, talc, silk, chitosan, polylysine, fibronectin, bleomycin, CTGF) may be released from the pulmonary sealant such that fibrosis in the tissue is promoted for a period ranging from several hours to several months. For example, the fibrosing agent may be released in effective concentrations for a period ranging from 1 hour– 30 days. It should be readily evident given the discussions provided herein that analogues and derivatives of the fibrosing agent (*e.g.*, analogues and derivatives of talc, silk, chitosan, polylysine, fibronectin, bleomycin, CTGF, as previously described) with similar functional activity can be utilized for the purposes of this invention; the above dosing parameters are then adjusted according to the relative potency of the analogue or derivative as compared to the parent compound (*e.g.*, a compound twice as potent as the agent is administered at half the above parameters, a compound half as potent as the agent is administered at twice the above parameters, etc.).

[0251] Optionally, the sealant may alone or additionally comprise an inflammatory cytokine (*e.g.*, TGFβ, PDGF, VEGF, bFGF, TNFα, NGF, GM-CSF, IGF-a, IL-1, IL-1-β, IL-8, IL-6, and growth hormone) or an analogue or derivative thereof. Inflammatory cytokines are to be used in formulations at concentrations that range from 0.0001 μg/ml to approximately 20 mg/ml depending on the specific clinical application, formulation type (*e.g.*, gel, liquid, solid, semi-solid), formulation chemistry, duration of required application, type of medical device interface and formulation volume and or surface area coverage required. Preferably, the inflammatory cytokine is released in effective concentrations for a period ranging from 1 – 180 days. The total dose for a single application is

typically not to exceed 500 mg (range of 0.0001 μg to 100 mg); preferred 0.001 μg to 50 mg. When used as a device coating, the dose is per unit area of 0.0001 μg - 500 μg per mm^2; with a preferred dose of 0.001 $\mu g/mm^2$ – 200 $\mu g/mm^2$. Minimum concentration of 10^{-10} - 10^{-4} g/ml of inflammatory cytokine is to be maintained on the device surface.

[0252] Furthermore, the sealant may alone or additionally comprise an agent that stimulates cellular proliferation. Examples include: dexamethasone, isotretinoin (13-cis retinoic acid), 17-β-estradiol, estradiol, 1-α-25 dihydroxyvitamin D_3, diethylstibesterol, cyclosporine A, L-NAME, all-trans retinoic acid (ATRA), and analogues and derivatives thereof. Doses used are those concentrations which are demonstrated to stimulate cell proliferation. The proliferative agents are to be used in formulations at concentrations that range from 0.0000001 to 25 mg/ml depending on the specific clinical application, formulation type (*e.g.*, gel, liquid, solid, semi-solid), formulation chemistry, duration of required application, type of medical device interface and formulation volume and or surface area coverage required. Preferably, the proliferative agent is released in effective concentrations for a period ranging from 1 – 180 days. The total dose for a single application is typically not to exceed 500 mg (range of 0.0001 μg to 200 mg); preferred 0.001 μg to 100 mg. When used as a device coating, the dose is per unit area of 0.00001 μg - 500 μg per mm^2; with a preferred dose of 0.0001 $\mu g/mm^2$ – 200 $\mu g/mm^2$. Minimum concentration of 10^{-11} - 10^{-6} M of proliferative agent is to be maintained on the device surface.

2. BIOLOGICALLY ACTIVE AGENT DELIVERY

[0253] The compositions may also be used for localized delivery of various drugs and other biologically active agents. The biologically active agent can either be admixed with the compositions of the invention or be chemically coupled to one of the individual components in the composition, *e.g.*, by attachment to one of the reactive groups. For example, processes for covalently binding biologically active agents such as growth factors using functionally activated polyethylene glycols are described in U.S. Patent No. 5,162,430 to Rhee et al. Such compositions preferably include linkages that can be easily biodegraded, for example as a result of enzymatic degradation, resulting in the release of the active agent into the target tissue, where it will exert its desired therapeutic effect.

[0254] In certain aspects, the biologically active agent may be incorporated with a polymeric or non-polymeric carrier to facilitate the incorporation of the agent into the composition. In certain aspects, the carrier may facilitate sustained release of the agent from the composition over a prolonged period of time (*e.g.*, over the course of several days, weeks, or months). For many embodiments, localized delivery as well as localized sustained delivery of the agent may be desired. For example, a therapeutic agent may be admixed with, blended with, conjugated to, or, otherwise modified to contain a polymeric composition (which may be either biodegradable or non-biodegradable) or non-polymeric composition in order to release the therapeutic agent over a period of time.

[0255] Representative examples of biodegradable polymers suitable for the delivery of therapeutic agents include albumin, collagen, gelatin, hyaluronic acid, starch, cellulose and cellulose derivatives (*e.g.*, regenerated cellulose, methylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, carboxymethylcellulose, cellulose acetate phthalate, cellulose acetate succinate, hydroxypropylmethylcellulose phthalate), casein, dextrans, polysaccharides, fibrinogen, poly(ether ester) multiblock copolymers, based on poly(ethylene glycol) and poly(butylene terephthalate), tyrosine-derived polycarbonates (*e.g.*, U.S. Patent No. 6,120,491), poly(hydroxyl acids), poly(D,L-lactide), poly(D,L-lactide-co-glycolide), poly(glycolide), poly(hydroxybutyrate), polydioxanone, poly(alkylcarbonate) and poly(orthoesters), polyesters, poly(hydroxyvaleric acid), polydioxanone, polyesters, poly(malic acid), poly(tartronic acid), poly(acrylamides), polyanhydrides, polyphosphazenes, poly(amino acids), poly(alkylene oxide)-poly(ester) block copolymers (*e.g.*, X-Y, X-Y-X, Y-X-Y, R-(Y-X)$_n$ or R-(X-Y)$_n$, where X is a polyalkylene oxide (*e.g.*, poly(ethylene glycol, poly(propylene glycol) and block copolymers of poly(ethylene oxide) and poly(propylene oxide) (*e.g.*, PLURONIC and PLURONIC R series of polymers from BASF Corporation, Mount Olive, NJ) and Y is a polyester, where the polyester may comprise the residues of one or more of the monomers selected from lactide, lactic acid, glycolide, glycolic acid, e-caprolactone, gamma-caprolactone, hydroxyvaleric acid, hydroxybutyric acid, beta-butyrolactone, gamma-butyrolactone, gamma-valerolactone, γ-decanolactone, δ-decanolactone, trimethylene carbonate, 1,4-dioxane-2-one or 1,5-dioxepan-2one (*e.g.*, PLGA, PLA, PCL, polydioxanone and copolymers thereof) and R is a multifunctional initiator), and the copolymers as well as blends thereof (*see generally*, Illum, L., Davids, S.S. (eds.) "Polymers in Controlled Drug Delivery" Wright, Bristol, 1987; Arshady, *J. Controlled Release 17*:1-22, 1991; Pitt, *Int. J. Phar. 59*:173-196, 1990; Holland et al., *J. Controlled Release 4*:155-0180, 1986).

[0256] Representative examples of non-degradable polymers suitable for the delivery of therapeutic agents include poly(ethylene-co-vinyl acetate) ("EVA") copolymers, aromatic polyesters, such as poly(ethylene terephthalate), silicone rubber, acrylic polymers (polyacrylate, polyacrylic acid, polymethylacrylic acid, polymethylmethacrylate, poly(butyl methacrylate)), poly(alkylcynoacrylate) (*e.g.*, poly(ethylcyanoacrylate), poly(butylcyanoacrylate) poly(hexylcyanoacrylate) poly(octylcyanoacrylate)), acrylic resin, polyethylene, polypropylene, polyamides (nylon 6,6), polyurethanes (*e.g.*, CHRONOFLEX AL and CHRONOFLEX AR (both from CardioTech International, Inc., Woburn, MA), TECOFLEX, and BIONATE (Polymer Technology Group, Inc., Emeryville, CA)),, poly(ester urethanes), poly(ether urethanes), poly(ester-urea), polyethers (poly(ethylene oxide), poly(propylene oxide), polyoxyalkylene ether block copolymers based on ethylene oxide and propylene oxide such as the PLURONIC polymers (*e.g.*, F-127 or F87) from BASF Corporation (Mount Olive, NJ), and poly(tetramethylene glycol), styrene-based polymers

(polystyrene, poly(styrene sulfonic acid), poly(styrene)-block-poly(isobutylene)-block-poly(styrene), poly(styrene)-poly(isoprene) block copolymers), and vinyl polymers (polyvinylpyrrolidone, poly(vinyl alcohol), poly(vinyl acetate phthalate) as well as copolymers and blends thereof. Polymers may also be developed which are either anionic (*e.g.*, alginate, carrageenan, carboxymethyl cellulose, poly(acrylamido-2-methyl propane sulfonic acid) and copolymers thereof, poly(methacrylic acid and copolymers thereof and poly(acrylic acid) and copolymers thereof, as well as blends thereof, or cationic (*e.g.*, chitosan, poly-L-lysine, polyethylenimine, and poly(allyl amine)) and blends thereof (*see generally*, Dunn et al., *J. Applied Polymer Sci. 50*:353-365, 1993; Cascone et al., *J. Materials Sci.: Materials in Medicine 5*:770-774, 1994; Shiraishi et al., *Biol. Pharm. Bull. 16*(11):1164-1168, 1993; Thacharodi and Rao, *Int'l J. Pharm. 120*:115-118, 1995; Miyazaki et al., *Int'l J. Pharm. 118*:257-263, 1995).

[0257] Some examples of preferred polymeric carriers for the practice of this invention include poly(ethylene-co-vinyl acetate), polyurethanes, poly (D,L-lactic acid) oligomers and polymers, poly (L-lactic acid) oligomers and polymers, poly (glycolic acid), copolymers of lactic acid and glycolic acid, copolymers of lactide and glycolide, poly (caprolactone), poly (valerolactone), polyanhydrides, copolymers of poly (caprolactone) or poly (lactic acid) with a polyethylene glycol (*e.g.*, MePEG), block copolymers of the form X-Y, X-Y-X, Y-X-Y, R-(Y-X)$_n$, or R-(X-Y)$_n$, where X is a polyalkylene oxide (*e.g.*, poly(ethylene glycol, poly(propylene glycol) and block copolymers of poly(ethylene oxide) and poly(propylene oxide) (*e.g.*, PLURONIC and PLURONIC R series of polymers from BASF Corporation, Mount Olive, NJ) and Y is a polyester, where the polyester may comprise the residues of one or more of the monomers selected from lactide, lactic acid, glycolide, glycolic acid, e-caprolactone, gamma-caprolactone, hydroxyvaleric acid, hydroxybutyric acid, beta-butyrolactone, gamma-butyrolactone, gamma-valerolactone, γ-decanolactone, δ-decanolactone, trimethylene carbonate, 1,4-dioxane-2-one or 1,5-dioxepan-2one and R is a multifunctional initiator), silicone rubbers, poly(styrene)block-poly(isobutylene)-block-poly(styrene), poly(acrylate) polymers and blends, admixtures, or co-polymers of any of the above. Other preferred polymers include collagen, poly(alkylene oxide)-based polymers, polysaccharides such as hyaluronic acid, chitosan and fucans, and copolymers of polysaccharides with degradable polymers.

[0258] Other representative polymers capable of sustained localized delivery of therapeutic agents described herein include carboxylic polymers, polyacetates, polycarbonates, polyethers, polyethylenes, polyvinylbutyrals, polysilanes, polyureas, polyoxides, polystyrenes, polysulfides, polysulfones, polysulfonides, polyvinylhalides, pyrrolidones, rubbers, thermal-setting polymers, cross-linkable acrylic and methacrylic polymers, ethylene acrylic acid copolymers, styrene acrylic copolymers, vinyl acetate polymers and copolymers, vinyl acetal polymers and copolymers, epoxies, melamines, other amino resins, phenolic polymers, and copolymers thereof, water-insoluble cellulose

ester polymers (including cellulose acetate propionate, cellulose acetate, cellulose acetate butyrate, cellulose nitrate, cellulose acetate phthalate, and mixtures thereof), polyvinylpyrrolidone, polyethylene glycols, polyethylene oxide, polyvinyl alcohol, polyethers, polysaccharides, hydrophilic polyurethane, polyhydroxyacrylate, dextran, xanthan, hydroxypropyl cellulose, and homopolymers and copolymers of N-vinylpyrrolidone, N-vinyllactam, N-vinyl butyrolactam, N-vinyl caprolactam, other vinyl compounds having polar pendant groups, acrylate and methacrylate having hydrophilic esterifying groups, hydroxyacrylate, and acrylic acid, and combinations thereof; cellulose esters and ethers, ethyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, cellulose nitrate, cellulose acetate, cellulose acetate butyrate, cellulose acetate propionate, natural and synthetic elastomers, rubber, acetal, styrene polybutadiene, acrylic resin, polyvinylidene chloride, polycarbonate, homopolymers and copolymers of vinyl compounds, polyvinylchloride, and polyvinylchloride acetate.

[0259] Representative examples of patents relating to drug-delivery polymers and their preparation include PCT Publication Nos. WO 98/19713, WO 01/17575, WO 01/41821, WO 01/41822, and WO 01/15526 (as well as the corresponding U.S. applications), U.S. Patent Nos. 4,500,676; 4,582,865; 4,629,623; 4,636,524; 4,713,448; 4,795,741; 4,913,743; 5,069,899; 5,099,013; 5,128,326; 5,143,724; 5,153,174; 5,246,698; 5,266,563; 5,399,351; 5,525,348; 5,800,412; 5,837,226; 5,942,555; 5,997,517; 6,007,833; 6,071,447; 6,090,995; 6,106,473; 6,110,483; 6,121,027; 6,156,345; 6,214,901; 6,368,611; 6,630,155; 6,528,080; RE37,950; 6,46,1631; 6,143,314; 5,990,194; 5,792,469; 5,780,044; 5,759,563; 5,744,153; 5,739,176; 5,733,950; 5,681,873; 5,599,552; 5,340,849; 5,278,202; 5,278,201; 6,589,549; 6,287,588; 6,201,072; 6,117,949; 6,004,573; 5,702,717; 6,413,539; 5,714,159; 5,612,052; and U.S. Patent Application Publication Nos. 2003/0068377, 2002/0192286, 2002/0076441, and 2002/0090398.

[0260] It should be obvious to one of skill in the art that the polymers as described herein can also be blended or copolymerized in various compositions as required to deliver therapeutic doses of biologically active agents.

[0261] Drug delivery vehicles may take a variety of forms. For example, the carrier may be in the form of microspheres (*e.g.*, PLGA, PLLA, PDLLA, PCL, gelatin, polydioxanone, poly(alkylcyanoacrylate)), nanospheres (PLGA, PLLA, PDLLA, PCL, gelatin, polydioxanone, poly(alkylcyanoacrylate)) (see, *e.g.*, Hagan et al., *Proc. Intern. Symp. Control Rel. Bioact. Mater. 22*, 1995; Kwon et al., *Pharm Res. 12*(2):192-195; Kwon et al., *Pharm Res. 10*(7):970-974; Yokoyama et al., *J. Contr. Rel. 32*:269-277, 1994; Gref et al., *Science 263*:1600-1603, 1994; Bazile et al., *J. Pharm. Sci. 84*:493-498, 1994), emulsions (see, *e.g.*, Tarr et al., *Pharm Res. 4*: 62-165, 1987), microemulsions, micelles (SDS, block copolymers of the form X-Y, Y-X-Y, R-(Y-X)$_n$ R-(X-Y)$_n$ and X-Y-X (where X in a polyalkylene oxide (*e.g.*, poly(ethylene glycol, poly(propylene glycol) and block copolymers of poly(ethylene oxide) and poly(propylene oxide) (*e.g.*, PLURONIC and

PLURONIC R series of polymers from BASF Corporation, Mount Olive, NJ) and Y is a biodegradable polyester, where the polyester may comprise the residues of one or more of the monomers selected from lactide, lactic acid, glycolide, glycolic acid, e-caprolactone, gamma-caprolactone, hydroxyvaleric acid, hydroxybutyric acid, beta-butyrolactone, gamma-butyrolactone, gamma-valerolactone, γ-decanolactone, δ-decanolactone, trimethylene carbonate, 1,4-dioxane-2-one or 1,5-dioxepan-2one (*e.g.*, PLG-PEG-PLG) and R is a multifunctional initiator), and zeolites.

[0262] Other types of carriers that may utilized to contain and deliver therapeutic agents described herein include: cyclodextrins, such as hydroxypropyl cyclodextrin (Caerhati and Hollo, *Int. J. Pharm. 108*:69-75, 1994), liposomes (*see, e.g.*, Sharma et al., *Cancer Res. 53*:5877-5881, 1993; Sharma and Straubinger, *Pharm. Res. 11*(60):889-896, 1994; WO 93/18751; U.S. Patent No. 5,242,073), liposome/gel (WO 94/26254), nanocapsules (Bartoli et al., *J. Microencapsulation 7*(2):191-197, 1990), implants (Jampel et al., *Invest. Ophthalm. Vis. Science 34*(11):3076-3083, 1993; Walter et al., *Cancer Res. 54*:22017-2212, 1994), nanoparticles (Violante and Lanzafame PAACR), nanoparticles - modified (U.S. Patent No. 5,145,684), nanoparticles (surface modified) (U.S. Patent No. 5,399,363), micelles such as are described in Alkan-Onyuksel et al., *Pharm. Res. 11*(2):206-212, 1994), micelle (surfactant) (U.S. Patent No. 5,403,858), synthetic phospholipid compounds (U.S. Patent No. 4,534,899), gas borne dispersion (U.S. Patent No. 5,301,664), liquid emulsions, foam, spray, gel, lotion, cream, ointment, dispersed vesicles, particles or droplets solid- or liquid- aerosols, microemulsions (U.S. Patent No. 5,330,756), polymeric shell (nano- and micro- capsule) (U.S. Patent No. 5,439,686), and implants (U.S. Patent No. 4,882,168).

[0263] Within certain aspects of the present invention, therapeutic agents may be fashioned in the form of microspheres, microparticles and/or nanoparticles having any size ranging from 50 nm to 500 μm, depending upon the particular use. These compositions can be formed by spray-drying methods, milling methods, coacervation methods, W/O emulsion methods, W/O/W emulsion methods, and solvent evaporation methods. In other aspects, these compositions can include microemulsions, emulsions, liposomes and micelles. Compositions comprising a drug loaded carrier may also be readily applied as a "spray", which solidifies into a film or coating for use as a device/implant surface coating or to line the tissues of the implantation site. Such sprays may be prepared from microspheres of a wide array of sizes, including for example, from 0.1 μm to 3 μm, from 10 μm to 30 μm, and from 30 μm to 100 μm.

[0264] In one aspect, biologically active agents such as growth factors or fibrosis-inducing agents may be delivered from the composition to a local tissue site in order to facilitate scar formation, tissue healing, and/or regeneration. Thus, in one aspect, a method is provided for delivering a biologically active agent, where the composition also includes the biologically active agent (*e.g.*, a fibrosing agent)

to be delivered, and steps (a) and (b) are as described for the method of sealing tissue. Step (c) would involve allowing a three-dimensional matrix to form and delivering the biologically active agent.

[0265] As described above, the composition may include an agent that promotes fibrosis. Compositions that include a fibrosis-inducing agent may be used in a variety of applications, including, without limitation, tissue augmentation, bone growth, treatment of aneurysms, filling and blocking of voids in the body, medical devices coatings, and for use in sealant compositions.

[0266] In certain embodiments, the fibrosis or adhesion-inducing agent is silk. Silk refers to a fibrous protein, and may be obtained from a number of sources, typically spiders and silkworms. Typical silks contain about 75% of actual fiber, referred to as fibroin, and about 35% sericin, which is a gummy protein that holds the filaments together. Silk filaments are generally very fine and long - as much as 300-900 meters long. There are several species of domesticated silkworm that are used in commercial silk production, however, *Bombyx mori* is the most common, and most silk comes from this source. Other suitable silkworms include *Philosamia cynthia ricini, Antheraea yamamai, Antheraea pernyi*, and *Antheraea mylitta*. Spider silk is relatively more difficult to obtain, however, recombinant techniques hold promise as a means to obtain spider silk at economical prices (see, *e.g.*, U.S. Patent Nos. 6,268,169; 5,994,099; 5,989,894; and 5,728,810, which are exemplary only). Biotechnology has allowed researchers to develop other sources for silk production, including animals (*e.g.*, goats) and vegetables (*e.g.*, potatoes). Silk from any of these sources may be used in the present invention.

[0267] A commercially available silk protein is available from Croda, Inc., of Parsippany, N.J., and is sold under the trade names CROSILK LIQUID (silk amino acids), CROSILK 10,000 (hydrolyzed silk), CROSILK POWDER (powdered silk), and CROSILKQUAT (cocodiammonium hydroxypropyl silk amino acid). Another example of a commercially available silk protein is SERICIN, available from Pentapharm, LTD, a division of Kordia, BV, of the Netherlands. Further details of such silk protein mixtures can be found in U.S. Patent. No. 4,906,460, to Kim, et al., assigned to Sorenco. Silk useful in the present invention includes natural (raw) silk, hydrolyzed silk, and modified silk, *i.e.*, silk that has undergone a chemical, mechanical, or vapor treatment, *e.g.*, acid treatment or acylation (see, *e.g.*, U.S. Patent No. 5,747,015).

[0268] Raw silk is typically twisted into a strand sufficiently strong for weaving or knitting. Four different types of silk thread may be produced by this procedure: organzine, crepe, tram and thrown singles. Organzine is a thread made by giving the raw silk a preliminary twist in one direction and then twisting two of these threads together in the opposite direction. Crepe is similar to organzine but is twisted to a much greater extent. Twisting in only one direction two or more raw silk threads makes tram. Thrown singles are individual raw silk threads that are twisted in only one direction. Any of these types of silk threads may be used in the present invention.

[0269] The silk used in the present invention may be in any suitable form that allows the silk to be joined with the medical implant, *e.g.*, the silk may be in thread or powder-based forms. The silk can be prepared in the powdered form by several different methods. For example the silk can be milled (*e.g.*, cryomill) into a powdered form. Alternatively the silk can be dissolved in a suitable solvent (*e.g.*, HFIP or 9M LiBr) and then sprayed (electrospray, spray dry) or added to a non-solvent to produce a powder. Furthermore, the silk may have any molecular weight, where various molecular weights are typically obtained by the hydrolysis of natural silk, where the extent and harshness of the hydrolysis conditions determines the product molecular weight. For example, the silk may have an average (number or weight) molecular weight of about 200 to 5,000. See, *e.g.*, JP-B-59-29199 (examined Japanese patent publication) for a description of conditions that may be used to hydrolyze silk.

[0270] A discussion of silk may be found in the following documents, which are exemplary only: Hinman, M.B., et al. "Synthetic spider silk: a modular fibre" *Trends in Biotechnology*, 2000, 18(9) 374-379; Vollrath, F. and Knight, D.P. "Liquid crystalline spinning of spider silk" *Nature*, 2001, 410(6828) 541-548; and Hayashi, C.Y., et al. "Hypotheses that correlate the sequence, structure, and mechanical properties of spider silk proteins" *Int. J. Biol. Macromolecules*, 1999, 24(2-3), 265-270; and U.S. Patent No. 6,427,933.

[0271] Other representative examples of fibrosis and adhesion-inducing agents include irritants (*e.g.*, talc, talcum powder, copper, metallic beryllium (or its oxides), wool (*e.g.*, animal wool, wood wool, and synthetic wool), quartz dust, silica, crystalline silicates), polymers (*e.g.*, polylysine, polyurethanes, poly(ethylene terephthalate), polytetrafluoroethylene (PTFE), poly(alkylcyanoacrylates), and poly(ethylene-co-vinylacetate)); vinyl chloride and polymers of vinyl chloride; peptides with high lysine content; growth factors and inflammatory cytokines involved in angiogenesis, fibroblast migration, fibroblast proliferation, ECM synthesis and tissue remodeling, such as epidermal growth factor (EGF) family, transforming growth factor-α (TGF-α), transforming growth factor-β (TGF-β-1, TGF-β-2, TGF-β-3), platelet-derived growth factor (PDGF), fibroblast growth factor (acidic – aFGF; and basic - bFGF), fibroblast stimulating factor-1, activins, vascular endothelial growth factor (including VEGF-2, VEGF-3, VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, placental growth factor - PlGF), angiopoietins, insulin-like growth factors (IGF), hepatocyte growth factor (HGF), connective tissue growth factor (CTGF), myeloid colony-stimulating factors (CSFs), monocyte chemotactic protein, granulocyte-macrophage colony-stimulating factors (GM-CSF), granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), macrophage colony-stimulating factor (M-CSF), erythropoietin, interleukins (particularly IL-1, IL-8, and IL-6), tumor necrosis factor-α (TNF-α), nerve growth factor (NGF), interferon-α, interferon-β, histamine, endothelin-1, angiotensin II, growth hormone (GH), and synthetic peptides, analogues or derivatives of these factors are also suitable for

release from specific implants and devices to be described later. Other examples include CTGF (connective tissue growth factor); inflammatory microcrystals (*e.g.*, crystalline minerals such as crystalline silicates); bromocriptine, methylsergide, methotrexate, chitosan, N-carboxybutyl chitosan, carbon tetrachloride, thioacetamide, fibrosin, ethanol, bleomycin, naturally occurring or synthetic peptides containing the Arg-Gly-Asp (RGD) sequence, generally at one or both termini (see *e.g.*, U.S. Patent No. 5,997,895), and tissue adhesives, such as cyanoacrylate and crosslinked poly(ethylene glycol) – methylated collagen compositions, such as described below.

[0272] Other examples of fibrosis-inducing agents include agents that promote bone growth, such as for example bone morphogenic proteins. Examples of bone morphogenic proteins include the following: BMP-2, BMP-3, BMP-4, BMP-5, BMP-6 (Vgr-1), BMP-7 (OP-1), BMP-8, BMP-9, BMP-10, BMP-11, BMP-12, BMP-13, BMP-14, BMP-15, and BMP-16. Of these, BMP-2, BMP-3, BMP-4, BMP-5, BMP-6, and BMP-7. Bone morphogenic proteins are described, for example, in U.S. Patent Nos. 4,877,864; 5,013,649; 5,661,007; 5,688,678; 6,177,406; 6,432,919; and 6,534,268, and Wozney, J.M., et al. (1988) *Science*, 242(4885):1528-1534.

[0273] Other representative examples of fibrosis-inducing agents include components of extracellular matrix (*e.g.*, fibronectin, fibrin, fibrinogen, collagen (*e.g.*, bovine collagen), fibrillar and non-fibrillar collagen, adhesive glycoproteins, proteoglycans (*e.g.*, heparin sulfate, chondroitin sulfate, dermatan sulfate), hyaluronan, secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC), thrombospondins, tenacin, and cell adhesion molecules (including integrins, vitronectin, fibronectin, laminin, hyaluronic acid, elastin, bitronectin), proteins found in basement membranes, and fibrosin) and inhibitors of matrix metalloproteinases, such as TIMPs (tissue inhibitors of matrix metalloproteinases) and synthetic TIMPs, *e.g.*, marimistat, batimistat, doxycycline, tetracycline, minocycline, TROCADE, Ro-1130830, CGS 27023A, and BMS-275291.

[0274] Within various embodiments of the invention, a composition incorporates a compound which acts to stimulate cellular proliferation. In certain embodiments, a composition may incorporate a compound which acts to stimulate cellular proliferation in addition to a fibrosing agent. Representative examples of agents that stimulate cellular proliferation include, pyruvic acid, naltrexone, leptin, D-glucose, insulin, amlodipine, alginate oligosaccharides, minoxidil, dexamethasone, isotretinoin (13-cis retinoic acid), 17-β-estradiol, estradiol, 1-α-25 dihydroxyvitamin D_3, diethylstibesterol, cyclosporine A, L-NAME (L-NG-nitroarginine methyl ester (hydrochloride)), all-trans retinoic acid (ATRA), and analogues and derivatives thereof. Other examples of agents that stimulate cellular proliferation include: sphingosine 1-phosphate receptor agonist (*e.g.*, FTY-720 (1,3-propanediol, 2-amino-2-(2-(4-octylphenyl)ethyl)-,hydrochloride; immunostimulants, such as Imupedone (methanone, [5-amino-2-(4-methyl-1-piperidinyl)phenyl](4-chlorophenyl)-, DIAPEP227 synthetic peptide (Peptor Ltd., Israel)); and nerve growth factor agonist, *e.g.*, NG-012

(5H,9H,13H,21H,25H,-dibenzo[k,u][1,5,9,15,19] pentaoxacyclotetracosin-5,9,13,21,25-pentone, 7,8,11,12,15,16,23,24,27,28-decahydro-2,4,18,20-tetrahydroxy-11-(hydroxymethyl)-7,15,23,27-tetramethyl-, NG-121, SS-701 (2,2':6',2"-terpyridine, 4'-(4-methylphenyl)-, trihydrochloride, AMPAlex (piperidine, 1-(6-quinoxalinylcarbonyl)-, RGH-2716 (8-[4,4-bis(4-fluorophenyl)butyl]-3-(1,1-dimethylethyl)-4-methylene-1-oxa-3,8-diaza-spiro[4.5] decan-2-one, and TDN-345 (1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]decan-2-one, 8-[4,4-bis(4-fluorophenyl)butyl]-3-(1,1-dimethylethyl)-4-methylene-).

[0275] Particularly useful biologically active agents for use in the compositions of the present invention are cytokines, which are biologically active molecules including growth factors and active peptides, which aid in healing or regrowth of normal tissue. The function of cytokines is two-fold: 1) they can incite local cells to produce new collagen or tissue, or 2) they can attract cells to the site in need of correction. As such, cytokines, as well as appropriate combinations of cytokines, serve to encourage "biological anchoring" of an implant within the host tissue, by facilitating the regrowth and remodeling of the implant into normal bone tissue. Cytokines may also be used in the treatment of wounds. Examples of cytokines include, by way of illustration and not limitation, transforming growth factors (TGFs); fibroblast growth factors (FGFs), including both acidic FGF and basic FGF; platelet derived growth factors (PDGFs) such as PDGF-AA, PDGF-AB, and PDGF-BB; epidermal growth factors (EGFs); connective tissue activated peptides (CTAPs); colony stimulating factors (CSFs); erythropoietin (EPO); nerve growth factor (NGF); osteogenic factors; β-thromboglobulin; tumor necrosis factors (TNFs); interleukins; interferons (IFNs); bone morphogenic protein (BMP); and biologically active analogs, fragments, and derivatives of such growth factors. Members of the transforming growth factor (TGF) supergene family, which are multifunctional regulatory proteins, are particularly preferred. Members of the TGF supergene family include TGF-α and the beta transforming growth factors (for example, TGF-β1, TGF-β2, TGF-β3); bone morphogenetic proteins (for example, BMP-1, BMP-2, BMP-3, BMP-4, BMP-5, BMP-6, BMP-7, BMP-8, BMP-9); heparin-binding growth factors, *e.g.*, FGFs; EGFs; PDGFs; insulin-like growth factors (IGFs); inhibins such as Inhibin A and Inhibin B; growth differentiating factors, *e.g.*, GDF-1); and activins such as Activin A, Activin B, Activin AB. Growth factors can be isolated from native or natural sources, such as from mammalian cells, or can be prepared synthetically, such as by recombinant DNA techniques or by various chemical processes. In addition, analogs, fragments, or derivatives of these factors can be used, provided that they exhibit at least some of the biological activity of the native molecule. For example, analogs can be prepared by expression of genes altered by site-specific mutagenesis or other genetic engineering techniques.

[0276] By varying the relative molar amounts of the different the reactive groups on the components, it is possible to alter the net charge of the resulting three-dimensional matrix, in order to prepare a matrix for the delivery of a charged compound such as a protein or ionizable drug. As such,

the delivery of charged proteins or drugs, which would normally diffuse rapidly out of a neutral carrier matrix, can be controlled.

[0277] For example, if a molar excess of nucleophilic groups are used, the resulting matrix has a net positive charge and can be used to ionically bind and deliver negatively charged compounds. Similarly, if a molar excess of electrophilic groups are used, the resulting matrix has a net negative charge and can be used to ionically bind and deliver positively charged compounds. Examples of negatively and positively charged compounds that can be delivered from these matrices include various drugs, cells, proteins, and polysaccharides. Negatively charged collagens, such as succinylated collagen, and glycosaminoglycan derivatives such as sodium hyaluronate, keratan sulfate, keratosulfate, sodium chondroitin sulfate A, sodium dermatan sulfate B, sodium chondroitin sulfate C, heparin, esterified chondroitin sulfate C, and esterified heparin, can also be effectively incorporated into the matrix as described above. Positively charged collagens, such as methylated collagen, and glycosaminoglycan derivatives such as esterified deacetylated hyaluronic acid, esterified deacetylated desulfated chondroitin sulfate A, esterified deacetylated desulfated chondroitin sulfate C, deacetylated desulfated keratan sulfate, deacetylated desulfated keratosulfate, esterified desulfated heparin, and chitosan, can also be similarly incorporated.

[0278] In another aspect, biologically active agents such as fibrosis-inhibiting agents may be delivered from the composition to a local tissue site in order to inhibit scar formation, tissue healing, and/or regeneration. Thus, in one aspect, a method is provided for delivering a biologically active agent, where the composition also includes the biologically active agent (*e.g.*, a fibrosis-inhibiting agent) to be delivered, and steps (a) and (b) are as described for the method of sealing tissue. Step (c) would involve allowing a three-dimensional matrix to form to deliver the biologically active agent. Compositions that include a fibrosis-inhibiting agent may be used in a variety of applications, including, without limitation, surgical adhesion prevention and medical devices coatings. Numerous therapeutic compounds have been identified that are of utility in the invention including:

3. ANGIOGENESIS INHIBITORS

[0279] In one embodiment, the pharmacologically active compound is an angiogenesis inhibitor, such as, for example, 2-ME (NSC-659853), PI-88 (D-mannose), O-6-O-phosphono-alpha-D-mannopyranosyl-(1-3)-O-alpha-D-mannopyranosyl-(1-3)-O-alpha-D-mannopyranosyl-(1-3)-O-alpha-D-mannopyranosyl-(1-2)- hydrogen sulphate), thalidomide (1H-isoindole-1,3(2H)-dione, 2-(2,6-dioxo-3-piperidinyl)-), CDC-394, CC-5079, ENMD-0995 (S-3-amino-phthalidoglutarimide), AVE-8062A, vatalanib, SH-268, halofuginone hydrobromide, atiprimod dimaleate (2-azaspivo[4.5]decane-2-propanamine, N,N-diethyl-8,8-dipropyl, dimaleate), ATN-224, CHIR-258, combretastatin A-4 (phenol, 2-methoxy-5-[2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)ethenyl]-, (Z)-), GCS-100LE, or an analogue or derivative thereof.

[0280] Other examples of angiogenesis inhibitors for use in the compositions of the invention include: 2-methoxyestradiol, A6, ABT-510, ABX-IL8, actimid, Ad5FGF-4, AG3340, alpha5beta1 integrin antibody, AMG001, anecortave acetate, angiocol, angiogenix, angiostatin, angiozyme, antiangiogenic antithrombin 3, anti-VEGF, anti-VEGF Mab, aplidine, aptosyn, ATN-161, avastin, AVE8062A, Bay 12-9566, benefin, BioBypass CAD, MS275291, CAI, carboxymidotriazole, CC 4047, CC 5013, CC7085, CDC801, Celebrex, CEP-7055, CGP-41251/PKC412, cilengitide, CM101, col-3, combretastatin, combretastatin A4P, CP-547, 632, CP-564, 959, Del-1, dexrazoxane, didemnin B, DMXAA, EMD 121974, endostatin, FGF (AGENT 3), flavopiridol, GBC-100, genistein concentrated polysaccharide, green tea extract, HIF-1 alpha, human chorio-gonadotrophin, IM862, INGN 201, interferon alpha-2a, interleukin-12, iressa, ISV-120, LY317615, LY-333531, Mab huJ591-DOTA-90 Yttrium, marimastat, Medi-522, metaret, neoretna, neovastat, NM-3, NPe6, NV1FGF, octreotide, oltipraz, paclitaxel, pegaptanib sodium, penicillamine, pentosan polysulphate, prinomastat, PSK, psorvastat, PTK787/ZK222584, ranibizumab, razoxane, replistatatin, revimid, RhuMab, Ro317453, squalamine, SU101, SU11248, SU5416, SU6668, tamoxifen, tecogalan sodium, temptostatin, tetrathiomol, tetrathiomolybdate, thalomid, TNP-470, UCN-01, VEGF, VEGF trap, Vioxx, vitaxin, vitaxin-2, ZD6126, ZD6474, angiostatin (plasminogen fragment), a TIMPs, antiangiogenic antithrombin III, pigment epithelial-derived factor (PEDF), canstatin, placental ribonuclease inhibitor, cartilage-derived inhibitor (CDI), plasminogen activator inhibitor, CD59 complement fragment, platelet factor-4, endostatin (collagen XVIII fragment), prolactin 16kD fragment, fibronectin fragment, proliferin-related protein, gro-beta, a retinoid, a heparinase, tetrahydrocortisol-S, heparin hexasaccharide fragment, thrombospondin-1, human chorionic gonadotropin, transforming growth factor-beta, interferon alpha, interferon beta, or interferon gamma, tumistatin, interferon inducible protein, vasculostatin, interleukin-12, vasostatin (calreticulin fragment), kringle 5 (plasminogen fragment), angioarrestin, or 2-methoxyestradiol. Angiogenesis inhibitors also include antagonists of angiogenin, placental growth factor, angiopoietin-1, platelet-derived endothelial cell growth factor, Del-1, platelet-derived growth factor-BB, aFGF, bFGF, pleiotrophin, follistatin, proliferin, granulocyte colony-stimulating factor, transforming growth factor-alpha, hepatocyte growth factor, transforming growth factor-beta, interleukin-8, tumor necrosis factor-alpha, leptin, vascular endothelial growth factor, midkine, progranulin, 2-methoxyestradiol (PANZEM) (EntreMed), A6, ABT-510, ABX-IL8 (Abgenix), actimid, Ad5FGF-4 (Collateral Therapeutics), AG3340 (Agouron Pharmaceuticals Inc. LaJolla, Calif.), alpha5beta1 integrin antibody, AMG001 (AnGes/Daichi Pharmaceuticals), anecortave acetate (Retaane, Alcon), angiocol, angiogenix (Endovasc Ltd), angiostatin (EntreMed), angiozyme, antiangiogenic antithrombin 3 (Genzyme Molecular Oncology), anti-VEGF (Genentech), anti-VEGF Mab, aplidine, aptosyn, ATN-161, avastin (bevacizumab), AVE8062A, Bay 12-9566 (Bayer Corp. West Haven, Conn.), benefin,

BioBypass CAD (VEGF-121) (GenVec), MS275291, CAI (carboxy-amido imidazole), carboxymidotriazole, CC 4047 (Celgene), CC 5013 (Celgene), CC7085, CDC 801 (Celgene), Celebrex (Celecoxib), CEP-7055, CGP-41251/PKC412, cilengitide, CM101 (Carborned Brentwood, Tenn.), col-3 (CollaGenex Pharmaceuticals Inc. Newton, Pa.), combretastatin, combretastatin A4P (Oxigene/Bristol-Myers Squibb), CP-547, 632, CP-564, 959, Del-1 (VLTS-589) (Valentis), dexrazoxane, didemnin B, DMXAA, EMD 121974, endostatin (EntreMed), FGF (AGENT 3) (Berlex (Krannert Institute of Cardiology)), flavopiridol, GBC-100, genistein concentrated polysaccharide, green tea extract, HIF-1 alpha (Genzyme), human chorio-gonadotrophin, IM862 (Cytran), INGN 201, interferon alpha-2a, interleukin-12, ireasa, ISV-120 (Batimastat), LY317615, LY-333531 (Eli Lilly and Company), Mab huJ591-DOTA-90 Yttrium (90Y), marimastat (British Biotech Inc. Annapolis, Md.), Medi-522, metaret (suramin), neoretna, neovastat (AEtema Laboratories), NM-3, NPe6, NV1FGF (Gencell/Aventis), octreotide, oltipraz, paclitaxel (*e.g.*, taxol, docetaxel, or paxene), pegaptanib sodium (Eyetech), penicillamine, pentosan polysulphate, PI-88, prinomastat (Agouron Pharmaceuticals), PSK, psorvastat, PTK787/ZK222584, ranibizumab (Lucentis, Genentech), razoxane, replistatin (Platelet factor-4), revimid, RhuMab, Ro317453, squalamine (Magainin Pharmaceuticals, Inc. Plymouth Meeting, Pa.), SU101 (Sugen Inc. Redwood City, Calif.), SU11248, SU5416 (Sugen), SU6668 (Sugen), tamoxifen, tecogalan sodium, temptostatin, tetrathiomol, tetrathiomolybdate,

[0281] Anti-angiogensis compounds found in vivo may be used in the compositions and methods described including angiostatin (plasminogen fragment), metalloproteinase inhibitors (TIMPs), antiangiogenic antithrombin III (aaATIII), pigment epithelial-derived factor (PEDF), canstatin, placental ribonuclease inhibitor, cartilage-derived inhibitor (CDI), plasminogen activator inhibitor, CD59 complement fragment, platelet factor-4 (PF4), endostatin (collagen XVIII fragment), prolactin 16kD fragment, fibronectin fragment, proliferin-related protein, gro-beta, retinoids, heparinases, tetrahydrocortisol-S, heparin hexasaccharide fragment, thrombospondin-1, human chorionic gonadotropin (hCG), transforming growth factor-beta, interferon alpha/beta/gamma, tumistatin, interferon inducible protein (IP-10), vasculostatin, interleukin-12 (IL-12), vasostatin (calreticulin fragment), kringle 5 (plasminogen fragment), angioarrestin, and 2-methoxyestradiol.

[0282] Compounds that inhibit, block, or antagonize the angiogenic activity of the following species in vivo may be used in the methods and compositions described herein including angiogenin, placental growth factor, angiopoietin-1, platelet-derived endothelial cell growth factor (PD-ECGF), Del-1, platelet-derived growth factor-BB (PDGF-BB), fibroblast growth factors: acidic (aFGF) and basic (bFGF), pleiotrophin (PTN), follistatin, proliferin, granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), transforming growth factor-alpha (TGF-alpha), hepatocyte growth factor (HGF) /scatter factor (SF), transforming growth factor-beta (TGF-beta), interleukin-8 (IL-8), tumor necrosis factor-alpha

(TNF-alpha), leptin, vascular endothelial growth factor (VEGF)/vascular permeability factor (VPF), midkine, and progranulin.

[0283] Other examples of angiogenesis inhibitors for use in the present compositions include 2-methoxyestradiol, prinomastat, batimastat, BAY 12-9566, carboxyamidotriazole, CC-1088, dextromethorphan acetic, dimethylxanthenone acetic acid, EMD 121974, endostatin, IM-862, marimastat, matrix metalloproteinase, penicillamine, PTK787/ZK 222584, RPI.4610, squalamine, squalamine lactate, SU5416, (.+-.)-thalidomide, S-thalidomide, R-thalidomide, TNP-470, combretastatin, paclitaxel, tamoxifen, COL-3, neovastat, BMS-275291, SU6668, interferon-alpha, anti-VEGF antibody, Medi-522 (Vitaxin II), CAI, celecoxib, Interleukin-12, IM862, Amilloride, Angiostatin.RTM. Protein, Angiostatin K1-3, Angiostatin K1-5, Captopril, DL-alpha-Difluoromethylomithine, DL-alpha-Difluoromethylomithine HCl, His-Tag.RTM. Endostatin.TM. Protein, Fumagillin, Herbimycin A, 4-Hydroxyphenylretinamide, gamma-interferon, Juglone, Laminin, Laminin Hexapeptide, Laminin Pentapeptide, Lavendustin A, Medroxyprogesterone, Medroxyprogesterone Acetate, Minocycline, Minocycline HCl, Placental Ribonuclease Inhibitor, Suramin, Sodium Salt Suramin, Human Platelet Thrombospondin, Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 1, Neutrophil Granulocyte Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 1, and Rheumatoid Synovial Fibroblast Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 2.

4. 5-LIPOXYGENASE INHIBITORS AND ANTAGONISTS

[0284] In another embodiment, the pharmacologically active compound is a 5-lipoxygenase inhibitor or antagonist (*e.g.*, Wy-50295 (2-naphthaleneacetic acid, alpha-methyl-6-(2-quinolinylmethoxy)-, (S)-), ONO-LP-269 (2,11,14-eicosatrienamide, N-(4-hydroxy-2-(1H-tetrazol-5-yl)-8-quinolinyl)-, (E,Z,Z)-), licofelone (1H-pyrrolizine-5-acetic acid, 6-(4-chlorophenyl)-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-7-phenyl-), CMI-568 (urea, N-butyl-N-hydroxy-N'-(4-(3-(methylsulfonyl)-2-propoxy-5-(tetrahydro-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2-furanyl)phenoxy)butyl)-,trans-), IP-751 ((3R,4R)-(delta 6)-THC-DMH-11-oic acid), PF-5901 (benzenemethanol, alpha-pentyl-3-(2-quinolinylmethoxy)-), LY-293111 (benzoic acid, 2-(3-(3-((5-ethyl-4'-fluoro-2-hydroxy(1,1'-biphenyl)-4-yl)oxy)propoxy)-2-propylphenoxy)-), RG-5901-A (benzenemethanol, alpha-pentyl-3-(2-quinolinylmethoxy)-, hydrochloride), rilopirox (2(1H)-pyridinone, 6-((4-(4-chlorophenoxy)phenoxy)methyl)-1-hydroxy-4-methyl-), L-674636 (acetic acid, ((4-(4-chlorophenyl)-1-(4-(2-quinolinylmethoxy)phenyl)butyl)thio)-AS)), 7-((3-(4-methoxy-tetrahydro-2H-pyran-4-yl)phenyl)methoxy)-4-phenylnaphtho(2,3-c)furan-1(3H)-one, MK-886 (1H-indole-2-propanoic acid, 1-((4-chlorophenyl)methyl)-3-((1,1-dimethylethyl)thio)-alpha, alpha-dimethyl-5-(1-methylethyl)-), quiflapon (1H-indole-2-propanoic acid, 1-((4-chlorophenyl)methyl)-3-((1,1-dimethylethyl)thio)-alpha, alpha-dimethyl-5-(2-quinolinylmethoxy)-), quiflapon (1H-Indole-2-propanoic acid, 1-((4-chlorophenyl)methyl)-3-((1,1-dimethylethyl)thio)-alpha, alpha-dimethyl-5-(2-quinolinylmethoxy)-),

docebenone (2,5-cyclohexadiene-1,4-dione, 2-(12-hydroxy-5,10-dodecadiynyl)-3,5,6-trimethyl-), zileuton (urea, N-(1-benzo(b)thien-2-ylethyl)-N-hydroxy-), or an analogue or derivative thereof).

5. CHEMOKINE RECEPTOR ANTAGONISTS CCR (1, 3, AND 5)

[0285] In another embodiment, the pharmacologically active compound is a chemokine receptor antagonist which inhibits one or more subtypes of CCR (1, 3, and 5) (*e.g.*, ONO-4128 (1,4,9-triazaspiro(5.5)undecane-2,5-dione, 1-butyl-3-(cyclohexylmethyl)-9-((2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)methyl-), L-381, CT-112 (L-arginine, L-threonyl-L-threonyl-L-seryl-L-glutaminyl-L-valyl-L-arginyl-L-prolyl-), AS-900004, SCH-C, ZK-811752, PD-172084, UK-427857, SB-380732, vMIP II, SB-265610, DPC-168, TAK-779 (N, N-dimethyl-N-(4-(2-(4-methylphenyl)-6,7-dihydro-5H-benzocyclohepten-8-ylcarboxamido)benyl)tetrahydro-2H-pyran-4-aminium chloride), TAK-220, KRH-1120), GSK766994, SSR-150106, or an analogue or derivative thereof). Other examples of chemokine receptor antagonists include a-Immunokine-NNS03, BX-471, CCX-282, Sch-350634; Sch-351125; Sch-417690; SCH-C, and analogues and derivatives thereof.

6. CELL CYCLE INHIBITORS

[0286] In another embodiment, the pharmacologically active compound is a cell cycle inhibitor. Representative examples of such agents include taxanes (*e.g.*, paclitaxel (discussed in more detail below) and docetaxel) (Schiff *et al.*, *Nature* 277:665-667, 1979; Long and Fairchild, *Cancer Research* 54:4355-4361, 1994; Ringel and Horwitz, *J. Nat'l Cancer Inst.* 83(4):288-291, 1991; Pazdur et al., *Cancer Treat. Rev.* 19(40):351-386, 1993), etanidazole, nimorazole (B.A. Chabner and D.L. Longo. Cancer Chemotherapy and Biotherapy – Principles and Practice. Lippincott-Raven Publishers, New York, 1996, p.554), perfluorochemicals with hyperbaric oxygen, transfusion, erythropoietin, BW12C, nicotinamide, hydralazine, BSO, WR-2721, IudR, DUdR, etanidazole, WR-2721, BSO, mono-substituted keto-aldehyde compounds (L.G. Egyud. Keto-aldehyde-amine addition products and method of making same. U.S. Patent No. 4,066,650, Jan 3, 1978), nitroimidazole (K.C. Agrawal and M. Sakaguchi. Nitroimidazole radiosensitizers for Hypoxic tumor cells and compositions thereof. U.S. Patent No. 4,462,992, Jul. 31, 1984), 5-substituted-4-nitroimidazoles (Adams et al., *Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Phys., Chem. Med.* 40(2):153-61, 1981), SR-2508 (Brown et al., *Int. J. Radiat. Oncol., Biol. Phys.* 7(6):695-703, 1981), 2H-isoindolediones (J.A. Myers, 2H-Isoindolediones, the synthesis and use as radiosensitizers. Patent 4,494,547, Jan. 22, 1985), chiral (((2-bromoethyl)-amino)methyl)-nitro-1H-imidazole-1-ethanol (V.G. Beylin, et al., Process for preparing chiral (((2-bromoethyl)-amino)methyl)-nitro-1H-imidazole-1-ethanol and related compounds. U.S. Patent No. 5,543,527, Aug. 6, 1996; U.S. Patent No. 4,797,397; Jan. 10, 1989; U.S. Patent No. 5,342,959, Aug. 30, 1994), nitroaniline derivatives (W.A. Denny, et al. Nitroaniline derivatives and the use as anti-tumor agents. U.S. Patent No. 5,571,845, Nov. 5, 1996), DNA-affinic hypoxia selective cytotoxins (M.V. Papadopoulou-Rosenzweig. DNA-affinic hypoxia selective

cytotoxins. U.S. Patent No. 5,602,142, Feb. 11, 1997), halogenated DNA ligand (R.F. Martin. Halogenated DNA ligand radiosensitizers for cancer therapy. U.S. Patent No. 5,641,764, Jun 24, 1997), 1,2,4 benzotriazine oxides (W.W. Lee et al. 1,2,4-benzotriazine oxides as radiosensitizers and selective cytotoxic agents. U.S. Patent No. 5,616,584, Apr. 1, 1997; U.S. Patent No. 5,624,925, Apr. 29, 1997; Process for Preparing 1,2,4 Benzotriazine oxides. U.S. Patent No. 5,175,287, Dec. 29, 1992), nitric oxide (J.B. Mitchell et al., Use of Nitric oxide releasing compounds as hypoxic cell radiation sensitizers. U.S. Patent No. 5,650,442, Jul. 22, 1997), 2-nitroimidazole derivatives (M.J. Suto et al. 2-Nitroimidazole derivatives useful as radiosensitizers for hypoxic tumor cells. U.S. Patent No. 4,797,397, Jan. 10, 1989; T. Suzuki. 2-Nitroimidazole derivative, production thereof, and radiosensitizer containing the same as active ingredient. U.S. Patent No. 5,270,330, Dec. 14, 1993; T. Suzuki et al. 2-Nitroimidazole derivative, production thereof, and radiosensitizer containing the same as active ingredient. U.S. Patent No. 5,270,330, Dec 14, 1993; T. Suzuki. 2-Nitroimidazole derivative, production thereof and radiosensitizer containing the same as active ingredient; Patent EP 0 513 351 B1, Jan. 24, 1991), fluorine-containing nitroazole derivatives (T. Kagiya. Fluorine-containing nitroazole derivatives and radiosensitizer comprising the same. U.S. Patent No. 4,927,941, May 22, 1990), copper (M.J. Abrams. Copper Radiosensitizers. U.S. Patent No. 5,100,885, Mar. 31, 1992), combination modality cancer therapy (D.H. Picker et al. Combination modality cancer therapy. U.S. Patent No. 4,681,091, Jul. 21, 1987). 5-CldC or (d)H_4U or 5-halo-2'-halo-2'-deoxy-cytidine or -uridine derivatives (S.B. Greer. Method and Materials for sensitizing neoplastic tissue to radiation. U.S. Patent No. 4,894,364 Jan. 16, 1990), platinum complexes (K.A. Skov. Platinum Complexes with one radiosensitizing ligand. U.S. Patent No. 4,921,963. May 1, 1990; K.A. Skov. Platinum Complexes with one radiosensitizing ligand. Patent EP 0 287 317 A3), fluorine-containing nitroazole (T. Kagiya, et al. Fluorine-containing nitroazole derivatives and radiosensitizer comprising the same. U.S. Patent No. 4,927,941. May 22, 1990), benzamide (W.W. Lee. Substituted Benzamide Radiosensitizers. U.S. Patent No. 5,032,617, Jul. 16, 1991), autobiotics (L.G. Egyud. Autobiotics and the use in eliminating nonself cells *in vivo*. U.S. Patent No. 5,147,652. Sep. 15,1992), benzamide and nicotinamide (W.W. Lee et al. Benzamide and Nictoinamide Radiosensitizers. U.S. Patent No. 5,215,738, Jun 1 1993), acridine-intercalator (M. Papadopoulou-Rosenzweig. Acridine Intercalator based hypoxia selective cytotoxins. U.S. Patent No. 5,294,715, Mar. 15, 1994), fluorine-containing nitroimidazole (T. Kagiya et al. Fluorine containing nitroimidazole compounds. U.S. Patent No. 5,304,654, Apr. 19, 1994), hydroxylated texaphyrins (J.L. Sessler et al. Hydroxylated texaphrins. U.S. Patent No. 5,457,183, Oct. 10, 1995), hydroxylated compound derivative (T. Suzuki et al. Heterocyclic compound derivative, production thereof and radiosensitizer and antiviral agent containing said derivative as active ingredient. Publication Number 011106775 A (Japan), Oct. 22,1987; T. Suzuki et al. Heterocyclic compound derivative, production thereof and radiosensitizer,

antiviral agent and anti cancer agent containing said derivative as active ingredient. Publication Number 01139596 A (Japan), Nov. 25, 1987; S. Sakaguchi et al. Heterocyclic compound derivative, its production and radiosensitizer containing said derivative as active ingredient; Publication Number 63170375 A (Japan), Jan. 7, 1987), fluorine containing 3-nitro-1,2,4-triazole (T. Kagitani et al. Novel fluorine-containing 3-nitro-1,2,4-triazole and radiosensitizer containing same compound. Publication Number 02076861 A (Japan), Mar. 31, 1988), 5-thiotretrazole derivative or its salt (E. Kano et al. Radiosensitizer for Hypoxic cell. Publication Number 61010511 A (Japan), Jun. 26, 1984), Nitrothiazole (T. Kagitani et al. Radiation-sensitizing agent. Publication Number 61167616 A (Japan) Jan. 22, 1985), imidazole derivatives (S. Inayma et al. Imidazole derivative. Publication Number 6203767 A (Japan) Aug. 1, 1985; Publication Number 62030768 A (Japan) Aug. 1, 1985; Publication Number 62030777 A (Japan) Aug. 1, 1985), 4-nitro-1,2,3-triazole (T. Kagitani et al. Radiosensitizer. Publication Number 62039525 A (Japan), Aug. 15, 1985), 3-nitro-1,2,4-triazole (T. Kagitani et al. Radiosensitizer. Publication Number 62138427 A (Japan), Dec. 12, 1985), Carcinostatic action regulator (H. Amagase. Carcinostatic action regulator. Publication Number 63099017 A (Japan), Nov. 21, 1986), 4,5-dinitroimidazole derivative (S. Inayama. 4,5-Dinitroimidazole derivative. Publication Number 63310873 A (Japan) Jun. 9, 1987), nitrotriazole Compound (T. Kagitanil Nitrotriazole Compound. Publication Number 07149737 A (Japan) Jun. 22, 1993), cisplatin, doxorubin, misonidazole, mitomycin, tiripazamine, nitrosourea, mercaptopurine, methotrexate, flurouracil, bleomycin, vincristine, carboplatin, epirubicin, doxorubicin, cyclophosphamide, vindesine, etoposide (I.F. Tannock. Review Article: Treatment of Cancer with Radiation and Drugs. *Journal of Clinical Oncology 14*(12):3156-3174, 1996), camptothecin (Ewend M.G. et al. Local delivery of chemotherapy and concurrent external beam radiotherapy prolongs survival in metastatic brain tumor models. *Cancer Research 56*(22):5217-5223, 1996) and paclitaxel (Tishler R.B. et al. Taxol: a novel radiation sensitizer. *International Journal of Radiation Oncology and Biological Physics 22*(3):613-617, 1992).

[0287] A number of the above-mentioned cell cycle inhibitors also have a wide variety of analogues and derivatives, including, but not limited to, cisplatin, cyclophosphamide, misonidazole, tiripazamine, nitrosourea, mercaptopurine, methotrexate, flurouracil, epirubicin, doxorubicin, vindesine and etoposide. Analogues and derivatives include $(CPA)_2Pt(DOLYM)$ and (DACH)Pt(DOLYM) cisplatin (Choi et al., *Arch. Pharmacal Res. 22*(2):151-156, 1999), Cis-($PtCl_2$(4,7-H-5-methyl-7-oxo)1,2,4(triazolo(1,5-a)pyrimidine)$_2$) (Navarro et al., *J. Med. Chem. 41*(3):332-338, 1998), (Pt(cis-1,4-DACH)(trans-Cl_2)(CBDCA)) • ½MeOH cisplatin (Shamsuddin et al., *Inorg. Chem. 36*(25):5969-5971, 1997), 4-pyridoxate diammine hydroxy platinum (Tokunaga et al., *Pharm. Sci. 3*(7):353-356, 1997), Pt(II) • • • Pt(II) (Pt_2(NHCHN(C(CH_2)(CH_3)))$_4$) (Navarro et al., *Inorg. Chem. 35*(26):7829-7835, 1996), 254-S cisplatin analogue (Koga et al., *Neurol. Res. 18*(3):244-

247, 1996), *o*-phenylenediamine ligand bearing cisplatin analogues (Koeckerbauer & Bednarski, *J. Inorg. Biochem. 62*(4):281-298, 1996), trans,cis-($Pt(OAc)_2I_2$(en)) (Kratochwil et al., *J. Med. Chem. 39*(13):2499-2507, 1996), estrogenic 1,2-diarylethylenediamine ligand (with sulfur-containing amino acids and glutathione) bearing cisplatin analogues (Bednarski, *J. Inorg. Biochem. 62*(1):75, 1996), cis-1,4-diaminocyclohexane cisplatin analogues (Shamsuddin et al., *J. Inorg. Biochem. 61*(4):291-301, 1996), 5' orientational isomer of cis-($Pt(NH_3)$(4-aminoTEMP-O){d(GpG)}) (Dunham & Lippard, *J. Am. Chem. Soc. 117*(43):10702-12, 1995), chelating diamine-bearing cisplatin analogues (Koeckerbauer & Bednarski, *J. Pharm. Sci. 84*(7):819-23, 1995), 1,2-diarylethyleneamine ligand-bearing cisplatin analogues (Otto et al., *J. Cancer Res. Clin. Oncol. 121*(1):31-8, 1995), (ethylenediamine)platinum(II) complexes (Pasini et al., *J. Chem. Soc., Dalton Trans. 4*:579-85, 1995), CI-973 cisplatin analogue (Yang et al., *Int. J. Oncol. 5*(3):597-602, 1994), cis-diamminedichloroplatinum(II) and its analogues cis-1,1-cyclobutanedicarbosylato(2R)-2-methyl-1,4-butanediam-mineplatinum(II) and cis-diammine(glycolato)platinum (Claycamp & Zimbrick, J. Inorg. Biochem., 26(4):257-67, 1986; Fan et al., *Cancer Res. 48*(11):3135-9, 1988; Heiger-Bernays et al., *Biochemistry 29*(36):8461-6, 1990; Kikkawa et al., *J. Exp. Clin. Cancer Res. 12*(4):233-40, 1993; Murray et al., *Biochemistry 31*(47):11812-17, 1992; Takahashi et al., *Cancer Chemother. Pharmacol. 33*(1):31-5, 1993), cis-amine-cyclohexylamine-dichloroplatinum(II) (Yoshida et al., *Biochem. Pharmacol. 48*(4):793-9, 1994), gem-diphosphonate cisplatin analogues (FR 2683529), (meso-1,2-bis(2,6-dichloro-4-hydroxyplenyl)ethylenediamine) dichloroplatinum(II) (Bednarski et al., *J. Med. Chem. 35*(23):4479-85, 1992), cisplatin analogues containing a tethered dansyl group (Hartwig et al., *J. Am. Chem. Soc. 114*(21):8292-3, 1992), platinum(II) polyamines (Siegmann et al., *Inorg. Met.-Containing Polym. Mater., (Proc. Am. Chem. Soc. Int. Symp.)*, 335-61, 1990), cis-(3H)dichloro(ethylenediamine)platinum(II) (Eastman, *Anal. Biochem. 197*(2):311-15, 1991), trans-diamminedichloroplatinum(II) and cis-($Pt(NH_3)_2(N_3$-cytosine)Cl) (Bellon & Lippard, *Biophys. Chem. 35*(2-3):179-88, 1990), 3H-cis-1,2-diaminocyclohexanedichloroplatinum(II) and 3H-cis-1,2-diaminocyclohexanemalonatoplatinum (II) (Oswald et al., *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 64*(1):41-58, 1989), diaminocarboxylatoplatinum (EPA 296321), trans-(D,1)-1,2-diaminocyclohexane carrier ligand-bearing platinum analogues (Wyrick & Chaney, *J. Labelled Compd. Radiopharm. 25*(4):349-57, 1988), aminoalkylaminoanthraquinone-derived cisplatin analogues (Kitov et al., *Eur. J. Med. Chem. 23*(4):381-3, 1988), spiroplatin, carboplatin, iproplatin and JM40 platinum analogues (Schroyen et al., *Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 24*(8):1309-12, 1988), bidentate tertiary diamine-containing cisplatinum derivatives (Orbell et al., *Inorg. Chim. Acta 152*(2):125-34, 1988), platinum(II), platinum(IV) (Liu & Wang, *Shandong Yike Daxue Xuebao 24*(1):35-41, 1986), cis-diammine(1,1-cyclobutanedicarboxylato-)platinum(II) (carboplatin, JM8) and ethylenediammine-malonatoplatinum(II) (JM40) (Begg et al., *Radiother. Oncol. 9*(2):157-65, 1987), JM8 and JM9

cisplatin analogues (Harstrick et al., *Int. J. Androl. 10*(1); 139-45, 1987), (NPr4)2((PtCL4).cis-(PtCl2-(NH2Me)2)) (Brammer et al., *J. Chem. Soc., Chem. Commun. 6*:443-5, 1987), aliphatic tricarboxylic acid platinum complexes (EPA 185225), cis-dichloro(amino acid)(tert-butylamine)platinum(II) complexes (Pasini & Bersanetti, *Inorg. Chim. Acta 107*(4):259-67, 1985); 4-hydroperoxycyclophosphamide (Ballard et al., *Cancer Chemother. Pharmacol. 26*(6):397-402, 1990), acyclouridine cyclophosphamide derivatives (Zakerinia et al., *Helv. Chim. Acta 73*(4):912-15, 1990), 1,3,2-dioxa- and –oxazaphosphorinane cyclophosphamide analogues (Yang et al., *Tetrahedron 44*(20):6305-14, 1988), C5-substituted cyclophosphamide analogues (Spada, University of Rhode Island Dissertation, 1987), tetrahydrooxazine cyclophosphamide analogues (Valente, University of Rochester Dissertation, 1988), phenyl ketone cyclophosphamide analogues (Hales et al., *Teratology 39*(1):31-7, 1989), phenylketophosphamide cyclophosphamide analogues (Ludeman et al., *J. Med. Chem. 29*(5):716-27, 1986), ASTA Z-7557 cyclophosphamide analogues (Evans et al., *Int. J. Cancer 34*(6):883-90, 1984), 3-(1-oxy-2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidinyl)cyclophosphamide (Tsui et al., *J. Med. Chem. 25*(9):1106-10, 1982), 2-oxobis(2-β–chloroethylamino)-4-,6-dimethyl-1,3,2-oxazaphosphorinane cyclophosphamide (Carpenter et al., *Phosphorus Sulfur 12*(3):287-93, 1982), 5-fluoro- and 5-chlorocyclophosphamide (Foster et al., *J. Med. Chem. 24*(12):1399-403, 1981), cis- and trans-4-phenylcyclophosphamide (Boyd et al., *J. Med. Chem. 23*(4):372-5, 1980), 5-bromocyclophosphamide, 3,5-dehydrocyclophosphamide (Ludeman et al., *J. Med. Chem. 22*(2):151-8, 1979), 4-ethoxycarbonyl cyclophosphamide analogues (Foster, *J. Pharm. Sci. 67*(5):709-10, 1978), arylaminotetrahydro-2H-1,3,2-oxazaphosphorine 2-oxide cyclophosphamide analogues (Hamacher, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 310*(5):J,428-34, 1977), NSC-26271 cyclophosphamide analogues (Montgomery & Struck, *Cancer Treat. Rep. 60*(4):J381-93, 1976), benzo annulated cyclophosphamide analogues (Ludeman & Zon, *J. Med. Chem. 18*(12):J1251-3, 1975), 6-trifluoromethylcyclophosphamide (Farmer & Cox, *J. Med. Chem. 18*(11):J1106-10, 1975), 4-methylcyclophosphamide and 6-methycyclophosphamide analogues (Cox et al., *Biochem. Pharmacol. 24*(5):J599-606, 1975); FCE 23762 doxorubicin derivative (Quaglia et al., *J. Liq. Chromatogr. 17*(18):3911-3923, 1994), annamycin (Zou et al., *J. Pharm. Sci. 82*(11):1151-1154, 1993), ruboxyl (Rapoport et al., *J. Controlled Release 58*(2):153-162, 1999), anthracycline disaccharide doxorubicin analogue (Pratesi et al., *Clin. Cancer Res. 4*(11):2833-2839, 1998), N-(trifluoroacetyl)doxorubicin and 4'-O-acetyl-N-(trifluoroacetyl)doxorubicin (Berube & Lepage, *Synth. Commun. 28*(6):1109-1116, 1998), 2-pyrrolinodoxorubicin (Nagy et al., *Proc. Nat'l Acad. Sci. U.S.A. 95*(4):1794-1799, 1998), disaccharide doxorubicin analogues (Arcamone et al., *J. Nat'l Cancer Inst. 89*(16):1217-1223, 1997), 4-demethoxy-7-O-(2,6-dideoxy-4-O-(2,3,6-trideoxy-3-amino-α-L-lyxo-hexopyranosyl)-α-L-lyxo-hexopyranosyl)adriamicinone doxorubicin disaccharide analogue (Monteagudo et al., *Carbohydr. Res. 300*(1):11-16, 1997), 2-pyrrolinodoxorubicin (Nagy et al., *Proc. Nat'l Acad. Sci. U.S.A.*

94(2):652-656, 1997), morpholinyl doxorubicin analogues (Duran et al., *Cancer Chemother. Pharmacol. 38*(3):210-216, 1996), enaminomalonyl-β-alanine doxorubicin derivatives (Seitz et al., *Tetrahedron Lett. 36*(9):1413-16, 1995), cephalosporin doxorubicin derivatives (Vrudhula et al., *J. Med. Chem. 38*(8):1380-5, 1995), hydroxyrubicin (Solary et al., *Int. J. Cancer 58*(1):85-94, 1994), methoxymorpholino doxorubicin derivative (Kuhl et al., *Cancer Chemother. Pharmacol. 33*(1):10-16, 1993), (6-maleimidocaproyl)hydrazone doxorubicin derivative (Willner et al., *Bioconjugate Chem. 4*(6):521-7, 1993), N-(5,5-diacetoxypent-1-yl) doxorubicin (Cherif & Farquhar, *J. Med. Chem. 35*(17):3208-14, 1992), FCE 23762 methoxymorpholinyl doxorubicin derivative (Ripamonti et al., *Br. J. Cancer 65*(5):703-7, 1992), N-hydroxysuccinimide ester doxorubicin derivatives (Demant et al., *Biochim. Biophys. Acta 1118*(1):83-90, 1991), polydeoxynucleotide doxorubicin derivatives (Ruggiero et al., *Biochim. Biophys. Acta 1129*(3):294-302, 1991), morpholinyl doxorubicin derivatives (EPA 434960), mitoxantrone doxorubicin analogue (Krapcho et al., *J. Med. Chem. 34*(8):2373-80. 1991), AD198 doxorubicin analogue (Traganos et al., *Cancer Res. 51*(14):3682-9, 1991), 4-demethoxy-3'-N-trifluoroacetyldoxorubicin (Horton et al., *Drug Des. Delivery 6*(2):123-9, 1990), 4'-epidoxorubicin (Drzewoski et al., *Pol. J. Pharmacol. Pharm. 40*(2):159-65, 1988; Weenen et al., *Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 20*(7):919-26, 1984), alkylating cyanomorpholino doxorubicin derivative (Scudder et al., *J. Nat'l Cancer Inst. 80*(16):1294-8, 1988), deoxydihydroiodooxorubicin (EPA 275966), adriblastin (Kalishevskaya et al., *Vestn. Mosk. Univ., 16*(Biol. 1):21-7, 1988), 4'-deoxydoxorubicin (Schoelzel et al., *Leuk. Res. 10*(12):1455-9, 1986), 4-demethyoxy-4'-o-methyldoxorubicin (Giuliani et al., *Proc. Int. Congr. Chemother. 16*:285-70-285-77, 1983), 3'-deamino-3'-hydroxydoxorubicin (Horton et al., *J. Antibiot. 37*(8):853-8, 1984), 4-demethyoxy doxorubicin analogues (Barbieri et al., *Drugs Exp. Clin. Res. 10*(2):85-90, 1984), N-L-leucyl doxorubicin derivatives (Trouet et al., Anthracyclines (*Proc. Int. Symp. Tumor Pharmacother.*), 179-81, 1983), 3'-deamino-3'-(4-methoxy-1-piperidinyl) doxorubicin derivatives (4,314,054), 3'-deamino-3'-(4-mortholinyl) doxorubicin derivatives (4,301,277), 4'-deoxydoxorubicin and 4'-o-methyldoxorubicin (Giuliani et al., *Int. J. Cancer 27*(1):5-13, 1981), aglycone doxorubicin derivatives (Chan & Watson, *J. Pharm. Sci. 67*(12):1748-52, 1978), SM 5887 (*Pharma Japan 1468*:20, 1995), MX-2 (*Pharma Japan 1420*:19, 1994), 4'-deoxy-13(S)-dihydro-4'-iododoxorubicin (EP 275966), morpholinyl doxorubicin derivatives (EPA 434960), 3'-deamino-3'-(4-methoxy-1-piperidinyl) doxorubicin derivatives (4,314,054), doxorubicin-14-valerate, morpholinodoxorubicin (5,004,606), 3'-deamino-3'-(3"-cyano-4"-morpholinyl doxorubicin; 3'-deamino-3'-(3"-cyano-4"-morpholinyl)-13-dihydoxorubicin; (3'-deamino-3'-(3"-cyano-4"-morpholinyl) daunorubicin; 3'-deamino-3'-(3"-cyano-4"-morpholinyl)-3-dihydrodaunorubicin; and 3'-deamino-3'-(4"-morpholinyl-5-iminodoxorubicin and derivatives (4,585,859), 3'-deamino-3'-(4-methoxy-1-piperidinyl) doxorubicin derivatives (4,314,054) and 3-deamino-3-(4-morpholinyl) doxorubicin derivatives (4,301,277); 4,5-dimethylmisonidazole

(Born et al., *Biochem. Pharmacol. 43*(6):1337-44, 1992), azo and azoxy misonidazole derivatives (Gattavecchia & Tonelli, *Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Phys., Chem. Med. 45*(5):469-77, 1984); RB90740 (Wardman et al., *Br. J. Cancer, 74 Suppl.* (27):S70-S74, 1996); 6-bromo and 6-chloro-2,3-dihydro-1,4-benzothiazines nitrosourea derivatives (Rai et al., *Heterocycl. Commun. 2*(6):587-592, 1996), diamino acid nitrosourea derivatives (Dulude et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett. 4*(22):2697-700, 1994; Dulude et al., *Bioorg. Med. Chem. 3*(2):151-60, 1995), amino acid nitrosourea derivatives (Zheleva et al., *Pharmazie 50*(1):25-6, 1995), 3',4'-didemethoxy-3',4'-dioxo-4-deoxypodophyllotoxin nitrosourea derivatives (Miyahara et al., *Heterocycles 39*(1):361-9, 1994), ACNU (Matsunaga et al., *Immunopharmacology 23*(3):199-204, 1992), tertiary phosphine oxide nitrosourea derivatives (Guguva et al., *Pharmazie 46*(8):603, 1991), sulfamerizine and sulfamethizole nitrosourea derivatives (Chiang et al., *Zhonghua Yaoxue Zazhi 43*(5):401-6, 1991), thymidine nitrosourea analogues (Zhang et al., *Cancer Commun. 3*(4):119-26, 1991), 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea (August et al., *Cancer Res. 51*(6):1586-90, 1991), 2,2,6,6-tetramethyl-1-oxopiperidiunium nitrosourea derivatives (U.S.S.R. 1261253), 2- and 4-deoxy sugar nitrosourea derivatives (4,902,791), nitroxyl nitrosourea derivatives (U.S.S.R. 1336489), fotemustine (Boutin et al., *Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 25*(9):1311-16, 1989), pyrimidine (II) nitrosourea derivatives (Wei et al., *Chung-hua Yao Hsueh Tsa Chih 41*(1):19-26, 1989), CGP 6809 (Schieweck et al., *Cancer Chemother. Pharmacol. 23*(6):341-7, 1989), B-3839 (Prajda et al., *In Vivo 2*(2):151-4, 1988), 5-halogenocytosine nitrosourea derivatives (Chiang & Tseng, *T'ai-wan Yao Hsueh Tsa Chih 38*(1):37-43, 1986), 1-(2-chloroethyl)-3-isobutyl-3-(β-maltosyl)-1-nitrosourea (Fujimoto & Ogawa, *J. Pharmacobio-Dyn. 10*(7):341-5, 1987), sulfur-containing nitrosoureas (Tang et al., Yaoxue *Xuebao 21*(7):502-9, 1986), sucrose, 6-((((2-chloroethyl)nitrosoamino-)carbonyl)amino)-6-deoxysucrose (NS-1C) and 6'-((((2-chloroethyl)nitrosoamino)carbonyl)amino)-6'-deoxysucrose (NS-1D) nitrosourea derivatives (Tanoh et al., *Chemotherapy (Tokyo) 33*(11):969-77, 1985), CNCC, RFCNU and chlorozotocin (Mena et al., *Chemotherapy (Basel) 32*(2):131-7, 1986), CNUA (Edanami et al., *Chemotherapy (Tokyo) 33*(5):455-61, 1985), 1-(2-chloroethyl)-3-isobutyl-3-(β-maltosyl)-1-nitrosourea (Fujimoto & Ogawa, *Jpn. J. Cancer Res. (Gann) 76*(7):651-6, 1985), choline-like nitrosoalkylureas (Belyaev et al., *Isv. Akad. NAUK SSSR, Ser. Khim. 3*:553-7, 1985), sucrose nitrosourea derivatives (JP 84219300), sulfa drug nitrosourea analogues (Chiang et al., *Proc. Nat'l Sci. Counc., Repub. China, Part A 8*(1):18-22, 1984), DONU (Asanuma et al., *J. Jpn. Soc. Cancer Ther. 17*(8):2035-43, 1982), N,N'-bis (N-(2-chloroethyl)-N-nitrosocarbamoyl)cystamine (CNCC) (Blazsek et al., *Toxicol. Appl. Pharmacol. 74*(2):250-7, 1984), dimethylnitrosourea (Krutova et al., *Isv. Akad. NAUK SSSR, Ser. Biol. 3*:439-45, 1984), GANU (Sava & Giraldi, *Cancer Chemother. Pharmacol. 10*(3):167-9, 1983), CCNU (Capelli et al., *Med., Biol., Environ. 11*(1):111-16, 1983), 5-aminomethyl-2'-deoxyuridine nitrosourea analogues (Shiau, *Shih Ta Hsueh Pao (Taipei) 27*:681-9, 1982), TA-077 (Fujimoto & Ogawa, *Cancer Chemother.*

Pharmacol. *9*(3):134-9, 1982), gentianose nitrosourea derivatives (JP 82 80396), CNCC, RFCNU, RPCNU AND chlorozotocin (CZT) (Marzin et al., INSERM Symp., 19(Nitrosoureas Cancer Treat.):165-74, 1981), thiocolchicine nitrosourea analogues (George, *Shih Ta Hsueh Pao (Taipei)* *25*:355-62, 1980), 2-chloroethyl-nitrosourea (Zeller & Eisenbrand, *Oncology* *38*(1):39-42, 1981), ACNU, (1-(4-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl)methyl-3-(2-chloroethyl)-3-nitrosourea hydrochloride) (Shibuya et al., *Gan To Kagaku Ryoho* *7*(8):1393-401, 1980), N-deacetylmethyl thiocolchicine nitrosourea analogues (Lin et al., *J. Med. Chem.* *23*(12):1440-2, 1980), pyridine and piperidine nitrosourea derivatives (Crider et al., *J. Med. Chem.* *23*(8):848-51, 1980), methyl-CCNU (Zimber & Perk, *Refu. Vet.* *35*(1):28, 1978), phenazimide nitrosourea derivatives (Crider et al., *J. Med. Chem.* *23*(3):324-6, 1980), ergoline nitrosourea derivatives (Crider et al., *J. Med. Chem.* *22*(1):32-5, 1979), glucopyranose nitrosourea derivatives (JP 78 95917), 1-(2-chloroethyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosourea (Farmer et al., *J. Med. Chem.* *21*(6):514-20, 1978), 4-(3-(2-chloroethyl)-3-nitrosoureid-o)-cis-cyclohexanecarboxylic acid (Drewinko et al., *Cancer Treat. Rep.* *61*(8):J1513-18, 1977), RPCNU (ICIG 1163) (Larnicol et al., *Biomedicine* *26*(3):J176-81, 1977), IOB-252 (Sorodoc et al., *Rev. Roum.* *Med., Virol.* *28*(1):J 55-61, 1977), 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea (BCNU) (Siebert & Eisenbrand, *Mutat. Res.* *42*(1):J45-50, 1977), 1-tetrahydroxycyclopentyl-3-nitroso-3-(2-chloroethyl)-urea (4,039,578), d-1-1-(β-chloroethyl)-3-(2-oxo-3-hexahydroazepinyl)-1-nitrosourea (3,859,277) and gentianose nitrosourea derivatives (JP 57080396); 6-S-aminoacyloxymethyl mercaptopurine derivatives (Harada et al., *Chem. Pharm. Bull.* *43*(10):793-6, 1995), 6-mercaptopurine (6-MP) (Kashida et al., *Biol. Pharm. Bull.* *18*(11):1492-7, 1995), 7,8-polymethyleneimidazo-1,3,2-diazaphosphorines (Nilov et al., *Mendeleev Commun.* *2*:67, 1995), azathioprine (Chifotides et al., *J.* *Inorg. Biochem.* *56*(4):249-64, 1994), methyl-D-glucopyranoside mercaptopurine derivatives (Da Silva et al., *Eur. J. Med. Chem.* *29*(2):149-52, 1994) and s-alkynyl mercaptopurine derivatives (Ratsino et al., *Khim.-Farm. Zh.* *15*(8):65-7, 1981); indoline ring and a modified ornithine or glutamic acid-bearing methotrexate derivatives (Matsuoka et al., *Chem. Pharm. Bull.* *45*(7):1146-1150, 1997), alkyl-substituted benzene ring C bearing methotrexate derivatives (Matsuoka et al., *Chem. Pharm.* *Bull.* *44*(12):2287-2293, 1996), benzoxazine or benzothiazine moiety-bearing methotrexate derivatives (Matsuoka et al., *J. Med. Chem.* *40*(1):105-111, 1997), 10-deazaaminopterin analogues (DeGraw et al., *J. Med. Chem.* *40*(3):370-376, 1997), 5-deazaaminopterin and 5,10-dideazaaminopterin methotrexate analogues (Piper et al., *J. Med. Chem.* *40*(3):377-384, 1997), indoline moiety-bearing methotrexate derivatives (Matsuoka et al., *Chem. Pharm. Bull.* *44*(7):1332-1337, 1996), lipophilic amide methotrexate derivatives (Pignatello et al., World Meet. Pharm., Biopharm. Pharm. Technol., 563-4, 1995), L-threo-(2S, 4S)-4-fluoroglutamic acid and DL-3,3-difluoroglutamic acid-containing methotrexate analogues (Hart et al., *J. Med. Chem.* *39*(1):56-65, 1996), methotrexate tetrahydroquinazoline analogue (Gangjee, et al., *J. Heterocycl. Chem.* *32*(1):243-

8, 1995), N-(α-aminoacyl) methotrexate derivatives (Cheung et al., *Pteridines 3*(1-2):101-2, 1992), biotin methotrexate derivatives (Fan et al., *Pteridines 3*(1-2):131-2, 1992), D-glutamic acid or D-erythrou, threo-4-fluoroglutamic acid methotrexate analogues (McGuire et al., *Biochem. Pharmacol. 42*(12):2400-3, 1991), β,γ–μethano methotrexate analogues (Rosowsky et al., *Pteridines 2*(3):133-9, 1991), 10-deazaaminopterin (10-EDAM) analogue (Braakhuis et al., *Chem. Biol. Pteridines, Proc. Int. Symp. Pteridines Folic Acid Deriv.*, 1027-30, 1989), γ-tetrazole methotrexate analogue (Kalman et al., *Chem. Biol. Pteridines, Proc. Int. Symp. Pteridines Folic Acid Deriv.*, 1154-7, 1989), N-(L-α-aminoacyl) methotrexate derivatives (Cheung et al., *Heterocycles 28*(2):751-8, 1989), meta and ortho isomers of aminopterin (Rosowsky et al., *J. Med. Chem. 32*(12):2582, 1989), hydroxymethylmethotrexate (DE 267495), γ-fluoromethotrexate (McGuire et al., *Cancer Res. 49*(16):4517-25, 1989), polyglutamyl methotrexate derivatives (Kumar et al., *Cancer Res. 46*(10):5020-3, 1986), gem-diphosphonate methotrexate analogues (WO 88/06158), α- and γ-substituted methotrexate analogues (Tsushima et al., *Tetrahedron 44*(17):5375-87, 1988), 5-methyl-5-deaza methotrexate analogues (4,725,687), Nδ-acyl-Nα-(4-amino-4-deoxypteroyl)-L-ornithine derivatives (Rosowsky et al., *J. Med. Chem. 31*(7):1332-7, 1988), 8-deaza methotrexate analogues (Kuehl et al., *Cancer Res. 48*(6):1481-8, 1988), acivicin methotrexate analogue (Rosowsky et al., *J. Med. Chem. 30*(8):1463-9, 1987), polymeric platinol methotrexate derivative (Carraher et al., *Polym. Sci. Technol. (Plenum), 35(Adv. Biomed. Polym.)*:311-24, 1987), methotrexate-γ-dimyristoylphophatidylethanolamine (Kinsky et al., *Biochim. Biophys. Acta 917*(2):211-18, 1987), methotrexate polyglutamate analogues (Rosowsky et al., Chem. Biol. Pteridines, Pteridines Folid Acid Deriv., Proc. Int. Symp. Pteridines Folid Acid Deriv.: Chem. Biol. Clin. Aspects: 985-8, 1986), poly-γ-glutamyl methotrexate derivatives (Kisliuk et al., *Chem. Biol. Pteridines, Pteridines Folid Acid Deriv., Proc. Int. Symp. Pteridines Folid Acid Deriv.*: Chem., Biol. Clin. Aspects: 989-92, 1986), deoxyuridylate methotrexate derivatives (Webber et al., *Chem. Biol. Pteridines, Pteridines Folid Acid Deriv., Proc. Int. Symp. Pteridines Folid Acid Deriv.*: Chem. Biol. Clin. Aspects: 659-62, 1986), iodoacetyl lysine methotrexate analogue (Delcamp et al., *Chem. Biol. Pteridines, Pteridines Folid Acid Deriv., Proc. Int. Symp. Pteridines Folid Acid Deriv.*: Chem. Biol. Clin. Aspects: 807-9, 1986), 2, omega.-diaminoalkanoid acid-containing methotrexate analogues (McGuire et al., *Biochem. Pharmacol. 35*(15):2607-13, 1986), polyglutamate methotrexate derivatives (Kamen & Winick, *Methods Enzymol. 122* (Vitam. Coenzymes, Pt. G):339-46, 1986), 5-methyl-5-deaza analogues (Piper et al., *J. Med. Chem. 29*(6):1080-7, 1986), quinazoline methotrexate analogue (Mastropaolo et al., *J. Med. Chem. 29*(1):155-8, 1986), pyrazine methotrexate analogue (Lever & Vestal, *J. Heterocycl. Chem. 22*(1):5-6, 1985), cysteic acid and homocysteic acid methotrexate analogues (4,490,529), γ-tert-butyl methotrexate esters (Rosowsky et al., *J. Med. Chem. 28*(5):660-7, 1985), fluorinated methotrexate analogues (Tsushima et al., *Heterocycles 23*(1):45-9, 1985), folate methotrexate

analogue (Trombe, *J. Bacteriol. 160*(3):849-53, 1984), phosphonoglutamic acid analogues (Sturtz & Guillamot, *Eur. J. Med. Chem.--Chim. Ther. 19*(3):267-73, 1984), poly (L-lysine) methotrexate conjugates (Rosowsky et al., *J. Med. Chem. 27*(7):888-93, 1984), dilysine and trilysine methotrexate derivates (Forsch & Rosowsky, *J. Org. Chem. 49*(7):1305-9, 1984), 7-hydroxymethotrexate (Fabre et al., *Cancer Res. 43*(10):4648-52, 1983), poly-γ-glutamyl methotrexate analogues (Piper & Montgomery, *Adv. Exp. Med. Biol., 163(Folyl Antifolyl Polyglutamates)*:95-100, 1983), 3',5'-dichloromethotrexate (Rosowsky & Yu, *J. Med. Chem. 26*(10):1448-52, 1983), diazoketone and chloromethylketone methotrexate analogues (Gangjee et al., *J. Pharm. Sci. 71*(6):717-19, 1982), 10-propargylaminopterin and alkyl methotrexate homologs (Piper et al., *J. Med. Chem. 25*(7):877-80, 1982), lectin derivatives of methotrexate (Lin et al., *JNCI 66*(3):523-8, 1981), polyglutamate methotrexate derivatives (Galivan, *Mol. Pharmacol. 17*(1):105-10, 1980), halogentated methotrexate derivatives (Fox, *JNCI 58*(4):J955-8, 1977), 8-alkyl-7,8-dihydro analogues (Chaykovsky et al., *J. Med. Chem. 20*(10):J1323-7, 1977), 7-methyl methotrexate derivatives and dichloromethotrexate (Rosowsky & Chen, *J. Med. Chem. 17*(12):J1308-11, 1974), lipophilic methotrexate derivatives and 3',5'-dichloromethotrexate (Rosowsky, *J. Med. Chem. 16*(10):J1190-3, 1973), deaza amethopterin analogues (Montgomery et al., *Ann. N.Y. Acad. Sci. 186*:J227-34, 1971), MX068 (Pharma Japan, 1658:18, 1999) and cysteic acid and homocysteic acid methotrexate analogues (EPA 0142220); N3-alkylated analogues of 5-fluorouracil (Kozai et al., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*(19):3145-3146, 1998), 5-fluorouracil derivatives with 1,4-oxaheteroepane moieties (Gomez et al., *Tetrahedron 54*(43):13295-13312, 1998), 5-fluorouracil and nucleoside analogues (Li, *Anticancer Res. 17*(1A):21-27, 1997), cis- and trans-5-fluoro-5,6-dihydro-6-alkoxyuracil (Van der Wilt et al., *Br. J. Cancer 68*(4):702-7, 1993), cyclopentane 5-fluorouracil analogues (Hronowski & Szarek, *Can. J. Chem. 70*(4):1162-9, 1992), A-OT-fluorouracil (Zhang et al., *Zongguo Yiyao Gongye Zazhi 20*(11):513-15, 1989), N4-trimethoxybenzoyl-5'-deoxy-5-fluorocytidine and 5'-deoxy-5-fluorouridine (Miwa et al., *Chem. Pharm. Bull. 38*(4):998-1003, 1990), 1-hexylcarbamoyl-5-fluorouracil (Hoshi et al., *J. Pharmacobio-Dun. 3*(9):478-81, 1980; Machara et al., *Chemotherapy (Basel) 34*(6):484-9, 1988), B-3839 (Prajda et al., *In Vivo 2*(2):151-4, 1988), uracil-1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil (Anai et al., *Oncology 45*(3):144-7, 1988), 1-(2'-deoxy-2'-fluoro-β-D-arabinofuranosyl)-5-fluorouracil (Suzuko et al., *Mol. Pharmacol. 31*(3):301-6, 1987), doxifluridine (Matuura et al., *Oyo Yakuri 29*(5):803-31, 1985), 5'-deoxy-5-fluorouridine (Bollag & Hartmann, *Eur. J. Cancer 16*(4):427-32, 1980), 1-acetyl-3-O-toluyl-5-fluorouracil (Okada, *Hiroshima J. Med. Sci. 28*(1):49-66, 1979), 5-fluorouracil-m-formylbenzene-sulfonate (JP 55059173), N'-(2-furanidyl)-5-fluorouracil (JP 53149985) and 1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil (JP 52089680); 4'-epidoxorubicin (Lanius, Adv. Chemother. Gastrointest. Cancer, (Int. Symp.), 159-67, 1984); N-substituted deacetylvinblastine amide (vindesine) sulfates (Conrad et al., *J. Med. Chem. 22*(4):391-400, 1979); and Cu(II)-VP-16 (etoposide) complex

(Tawa et al., *Bioorg. Med. Chem.* 6(7):1003-1008, 1998), pyrrolecarboxamidino-bearing etoposide analogues (Ji et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 7(5):607-612, 1997), 4β-amino etoposide analogues (Hu, University of North Carolina Dissertation, 1992), γ-lactone ring-modified arylamino etoposide analogues (Zhou et al., *J. Med. Chem.* 37(2):287-92, 1994), N-glucosyl etoposide analogue (Allevi et al., *Tetrahedron Lett.* 34(45):7313-16, 1993), etoposide A-ring analogues (Kadow et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2(1):17-22, 1992), 4'-deshydroxy-4'-methyl etoposide (Saulnier et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2(10):1213-18, 1992), pendulum ring etoposide analogues (Sinha et al., *Eur. J. Cancer* 26(5):590-3, 1990) and E-ring desoxy etoposide analogues (Saulnier et al., *J. Med. Chem.* 32(7):1418-20, 1989).

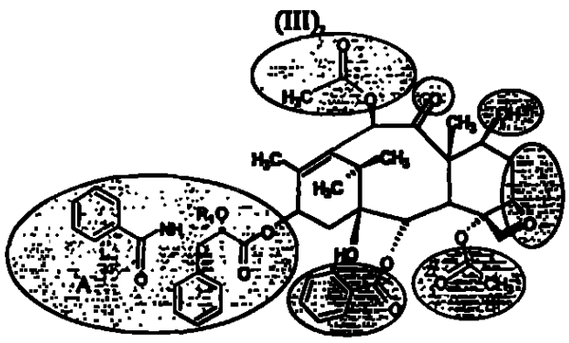
[0288] Within one preferred embodiment of the invention, the cell cycle inhibitor is paclitaxel, a compound which disrupts mitosis (M-phase) by binding to tubulin to form abnormal mitotic spindles or an analogue or derivative thereof. Briefly, paclitaxel is a highly derivatized diterpenoid (Wani *et al., J. Am. Chem. Soc. 93*:2325, 1971) which has been obtained from the harvested and dried bark of *Taxus brevifolia* (Pacific Yew) and *Taxomyces Andreanae* and *Endophytic Fungus* of the Pacific Yew (Stierle *et al., Science 60*:214-216, 1993). "Paclitaxel" (which should be understood herein to include formulations, prodrugs, analogues and derivatives such as, for example, TAXOL (Bristol Myers Squibb, New York, NY, TAXOTERE (Aventis Pharmaceuticals, France), docetaxel, 10-desacetyl analogues of paclitaxel and 3'N-desbenzoyl-3'N-t-butoxy carbonyl analogues of paclitaxel) may be readily prepared utilizing techniques known to those skilled in the art (*see, e.g.*, Schiff *et al., Nature 277*:665-667, 1979; Long and Fairchild, *Cancer Research 54*:4355-4361, 1994; Ringel and Horwitz, *J. Nat'l Cancer Inst. 83*(4):288-291, 1991; Pazdur et al., *Cancer Treat. Rev. 19*(4):351-386, 1993; WO 94/07882; WO 94/07881; WO 94/07880; WO 94/07876; WO 93/23555; WO 93/10076; WO94/00156; WO 93/24476; EP 590267; WO 94/20089; U.S. Patent Nos. 5,294,637; 5,283,253; 5,279,949; 5,274,137; 5,202,448; 5,200,534; 5,229,529; 5,254,580; 5,412,092; 5,395,850; 5,380,751; 5,350,866; 4,857,653; 5,272,171; 5,411,984; 5,248,796; 5,248,796; 5,422,364; 5,300,638; 5,294,637; 5,362,831; 5,440,056; 4,814,470; 5,278,324; 5,352,805; 5,411,984; 5,059,699; 4,942,184; *Tetrahedron Letters 35*(52):9709-9712, 1994; *J. Med. Chem. 35*:4230-4237, 1992; *J. Med. Chem. 34*:992-998, 1991; *J. Natural Prod. 57*(10):1404-1410, 1994; *J. Natural Prod. 57*(11):1580-1583, 1994; *J. Am. Chem. Soc. 110*:6558-6560, 1988), or obtained from a variety of commercial sources, including for example, Sigma Chemical Co., St. Louis, Missouri (T7402 -- from *Taxus brevifolia*).

[0289] Representative examples of paclitaxel derivatives or analogues include 7-deoxy-docetaxol, 7,8-cyclopropataxanes, N-substituted 2-azetidones, 6,7-epoxy paclitaxels, 6,7-modified paclitaxels, 10-desacetoxytaxol, 10-deacetyltaxol (from 10-deacetylbaccatin III), phosphonooxy and carbonate derivatives of taxol, taxol 2',7-di(sodium 1,2-benzenedicarboxylate, 10-desacetoxy-11,12-dihydrotaxol-10,12(18)-diene derivatives, 10-desacetoxytaxol, Protaxol (2'-and/or 7-O-ester

derivatives), (2'-and/or 7-O-carbonate derivatives), asymmetric synthesis of taxol side chain, fluoro taxols, 9-deoxotaxane, (13-acetyl-9-deoxobaccatine III, 9-deoxotaxol, 7-deoxy-9-deoxotaxol, 10-desacetoxy-7-deoxy-9-deoxotaxol, Derivatives containing hydrogen or acetyl group and a hydroxy and tert-butoxycarbonylamino, sulfonated 2'-acryloyltaxol and sulfonated 2'-O-acyl acid taxol derivatives, succinyltaxol, 2'-γ-aminobutyryltaxol formate, 2'-acetyl taxol, 7-acetyl taxol, 7-glycine carbamate taxol, 2'-OH-7-PEG(5000) carbamate taxol, 2'-benzoyl and 2',7-dibenzoyl taxol derivatives, other prodrugs (2'-acetyltaxol; 2',7-diacetyltaxol; 2'succinyltaxol; 2'-(beta-alanyl)-taxol); 2'gamma-aminobutyryltaxol formate; ethylene glycol derivatives of 2'-succinyltaxol; 2'-glutaryltaxol; 2'-(N,N-dimethylglycyl) taxol; 2'-(2-(N,N-dimethylamino)propionyl)taxol; 2'orthocarboxybenzoyl taxol; 2'aliphatic carboxylic acid derivatives of taxol, Prodrugs {2'(N,N-diethylaminopropionyl)taxol, 2'(N,N-dimethylglycyl)taxol, 7(N,N-dimethylglycyl)taxol, 2',7-di-(N,N-dimethylglycyl)taxol, 7(N,N-diethylaminopropionyl)taxol, 2',7-di(N,N-diethylaminopropionyl)taxol, 2'-(L-glycyl)taxol, 7-(L-glycyl)taxol, 2',7-di(L-glycyl)taxol, 2'-(L-alanyl)taxol, 7-(L-alanyl)taxol, 2',7-di(L-alanyl)taxol, 2'-(L-leucyl)taxol, 7-(L-leucyl)taxol, 2',7-di(L-leucyl)taxol, 2'-(L-isoleucyl)taxol, 7-(L-isoleucyl)taxol, 2',7-di(L-isoleucyl)taxol, 2'-(L-valyl)taxol, 7-(L-valyl)taxol, 2'7-di(L-valyl)taxol, 2'-(L-phenylalanyl)taxol, 7-(L-phenylalanyl)taxol, 2',7-di(L-phenylalanyl)taxol, 2'-(L-prolyl)taxol, 7-(L-prolyl)taxol, 2',7-di(L-prolyl)taxol, 2'-(L-lysyl)taxol, 7-(L-lysyl)taxol, 2',7-di(L-lysyl)taxol, 2'-(L-glutamyl)taxol, 7-(L-glutamyl)taxol, 2',7-di(L-glutamyl)taxol, 2'-(L-arginyl)taxol, 7-(L-arginyl)taxol, 2',7-di(L-arginyl)taxol}, taxol analogues with modified phenylisoserine side chains, TAXOTERE, (N-debenzoyl-N-tert-(butoxycaronyl)-10-deacetyltaxol, and taxanes (*e.g.*, baccatin III, cephalomannine, 10-deacetylbaccatin III, brevifoliol, yunantaxusin and taxusin); and other taxane analogues and derivatives, including 14-beta-hydroxy-10 deacetybaccatin III, debenzoyl-2-acyl paclitaxel derivatives, benzoate paclitaxel derivatives, phosphonooxy and carbonate paclitaxel derivatives, sulfonated 2'-acryloyltaxol; sulfonated 2'-O-acyl acid paclitaxel derivatives, 18-site-substituted paclitaxel derivatives, chlorinated paclitaxel analogues, C4 methoxy ether paclitaxel derivatives, sulfonamide taxane derivatives, brominated paclitaxel analogues, Girard taxane derivatives, nitrophenyl paclitaxel, 10-deacetylated substituted paclitaxel derivatives, 14- beta -hydroxy-10 deacetylbaccatin III taxane derivatives, C7 taxane derivatives, C10 taxane derivatives, 2-debenzoyl-2-acyl taxane derivatives, 2-debenzoyl and -2-acyl paclitaxel derivatives, taxane and baccatin III analogues bearing new C2 and C4 functional groups, n-acyl paclitaxel analogues, 10-deacetylbaccatin III and 7-protected-10-deacetylbaccatin III derivatives from 10-deacetyl taxol A, 10-deacetyl taxol B, and 10-deacetyl taxol, benzoate derivatives of taxol, 2-aroyl-4-acyl paclitaxel analogues, orthro-ester paclitaxel analogues, 2-aroyl-4-acyl paclitaxel analogues and 1-deoxy paclitaxel and 1-deoxy paclitaxel analogues.

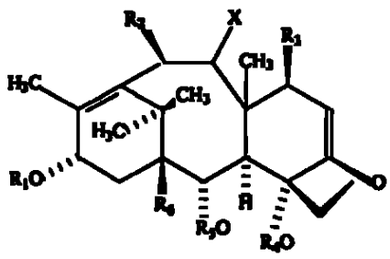
[0290] In one aspect, the cell cycle inhibitor is a taxane having the structure of formula (III):

(III)



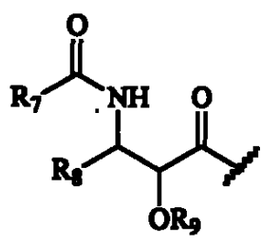
where the gray-highlighted portions may be substituted and the non-highlighted portion is the taxane core. A side-chain (labeled "A" in the diagram) is desirably present in order for the compound to have good activity as a cell cycle inhibitor. Examples of compounds having this structure include paclitaxel (Merck Index entry 7117), docetaxol (TAXOTERE, Merck Index entry 3458), and 3'-desphenyl-3'-(4-nitrophenyl)-N-debenzoyl-N-(t-butoxycarbonyl)-10-deacetyltaxol.

[0291] In one aspect, suitable taxanes such as paclitaxel and its analogues and derivatives are disclosed in U.S. Patent No. 5,440,056 as having the structure of formula (IV):



(IV)

wherein X may be oxygen (paclitaxel), hydrogen (9-deoxy derivatives), thioacyl, or dihydroxyl precursors; R_1 is selected from paclitaxel or TAXOTERE side chains or alkanoyl having the structure of formula (V)



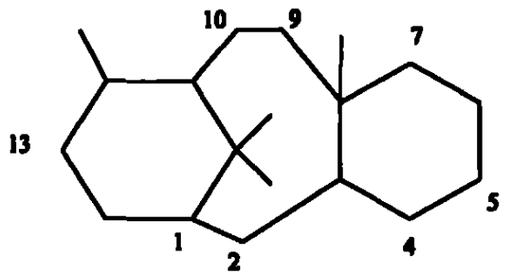
(V)

wherein R_7 is selected from hydrogen, alkyl, phenyl, alkoxy, amino, phenoxy (substituted or unsubstituted); R_8 is selected from hydrogen, alkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, aminoalkyl, phenyl (substituted or unsubstituted), alpha or beta-naphthyl; and R_9 is selected from hydrogen, alkanoyl,

substituted alkanoyl, and aminoalkanoyl; where substitutions refer to hydroxyl, sulfhydryl, allalkoxyl, carboxyl, halogen, thioalkoxyl, N,N-dimethylamino, alkylamino, dialkylamino, nitro, and -OSO_3H, and/or may refer to groups containing such substitutions; R_2 is selected from hydrogen or oxygen-containing groups, such as hydrogen, hydroxyl, alkoyl, alkanoyloxy, aminoalkanoyloxy, and peptidyalkanoyloxy; R_3 is selected from hydrogen or oxygen-containing groups, such as hydrogen, hydroxyl, alkoyl, alkanoyloxy, aminoalkanoyloxy, and peptidyalkanoyloxy, and may further be a silyl containing group or a sulphur containing group; R_4 is selected from acyl, alkyl, alkanoyl, aminoalkanoyl, peptidylalkanoyl and aroyl; R_5 is selected from acyl, alkyl, alkanoyl, aminoalkanoyl, peptidylalkanoyl and aroyl; R_6 is selected from hydrogen or oxygen-containing groups, such as hydrogen, hydroxyl alkoyl, alkanoyloxy, aminoalkanoyloxy, and peptidyalkanoyloxy.

[0292] In one aspect, the paclitaxel analogues and derivatives useful as cell cycle inhibitors are disclosed in PCT International Patent Application No. WO 93/10076. As disclosed in this publication, the analogue or derivative should have a side chain attached to the taxane nucleus at C_{13}, as shown in the structure of formula VI, in order to confer antitumor activity to the taxane.

(VI)



[0293] WO 93/10076 discloses that the taxane nucleus may be substituted at any position with the exception of the existing methyl groups. The substitutions may include, for example, hydrogen, alkanoyloxy, alkenoyloxy, aryloyloxy. In addition, oxo groups may be attached to carbons labeled 2, 4, 9, and/or 10. As well, an oxetane ring may be attached at carbons 4 and 5. As well, an oxirane ring may be attached to the carbon labeled 4.

[0294] In one aspect, the taxane-based cell cycle inhibitor useful in the present invention is disclosed in U.S. Patent 5,440,056, which discloses 9-deoxo taxanes. These are compounds lacking an oxo group at the carbon labeled 9 in the taxane structure shown above (formula VI). The taxane ring may be substituted at the carbons labeled 1, 7 and 10 (independently) with H, OH, O-R, or O-CO-R where R is an alkyl or an aminoalkyl. As well, it may be substituted at carbons labeled 2 and 4 (independently) with aryol, alkanoyl, aminoalkanoyl or alkyl groups. The side chain of formula (V) may be substituted at R_7 and R_8 (independently) with phenyl rings, substituted phenyl rings, linear

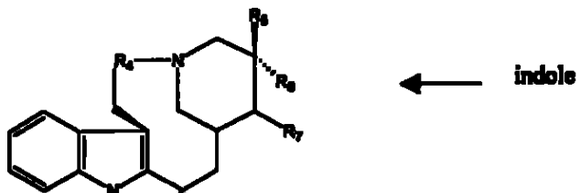
alkanes/alkenes, and groups containing H, O or N. R_9 may be substituted with H, or a substituted or unsubstituted alkanoyl group.

[0295] Taxanes in general, and paclitaxel is particular, is considered to function as a cell cycle inhibitor by acting as an anti-microtubule agent, and more specifically as a stabilizer. These compounds have been shown useful in the treatment of proliferative disorders, including: non-small cell (NSC) lung; small cell lung; breast; prostate; cervical; endometrial; head and neck cancers.

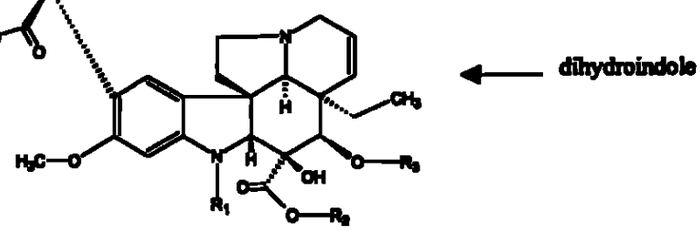
[0296] In another aspect, the anti-microtuble agent (microtubule inhibitor) is albendazole (carbamic acid, [5-(propylthio)-1H-benzimidazol-2-yl]-, methyl ester), LY-355703 (1,4-dioxa-8,11-diazacyclohexadec-13-ene-2,5,9,12-tetrone, 10-[(3-chloro-4-methoxyphenyl)methyl]-6,6-dimethyl-3-(2-methylpropyl)-16-[(1S)-1-[(2S,3R)-3-phenyloxiranyl]ethyl]-, (3S,10R,13E,16S)-), vindesine (vincaleukoblastine, 3-(aminocarbonyl)-O4-deacetyl-3-de(methoxycarbonyl)-), or WAY-174286

[0297] In another aspect, the cell cycle inhibitor is a vinca alkaloid. Vinca alkaloids have the following general structure of formulas (VI) and (VII). They are indole-dihydroindole dimers.

(VI)



(VII)

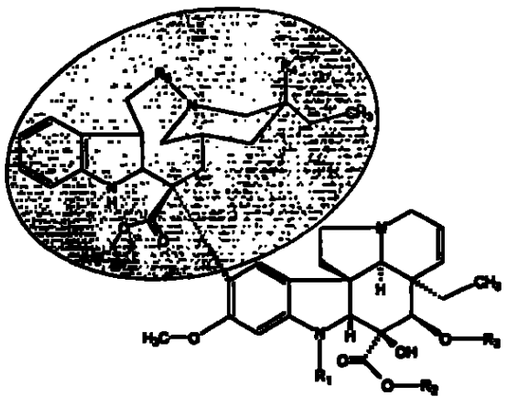


[0298] As disclosed in U.S. Patent Nos. 4,841,045 and 5,030,620, R_1 can be a formyl or methyl group or alternately H. R_1 can also be an alkyl group or an aldehyde-substituted alkyl (*e.g.*, CH_2CHO). R_2 is typically a CH_3 or NH_2 group; however it can be alternately substituted with a lower alkyl ester or the ester linking to the dihydroindole core may be substituted with C(O)-R where R is NH_2, an amino acid ester or a peptide ester. R_3 is typically $C(O)CH_3$, CH_3 or H. Alternately, a protein fragment may be linked by a bifunctional group, such as maleoyl amino acid. R_5 can also be substituted to form an alkyl ester which may be further substituted. R_4 may be $-CH_2-$ or a single bond. R_5 and R_6 may be H, OH or a lower alkyl, typically $-CH_2CH_3$. Alternatively R_6 and R_7 may together form an oxetane ring. R_7 may alternately be H. Further substitutions include molecules wherein methyl groups are substituted with other alkyl groups, and whereby unsaturated rings may be

derivatized by the addition of a side group such as an alkane, alkene, alkyne, halogen, ester, amide or amino group.

[0299] Exemplary vinca alkaloids are vinblastine, vincristine, vincristine sulfate, vindesine, and vinorelbine, having the structures of formula (VIII):

(VIII)

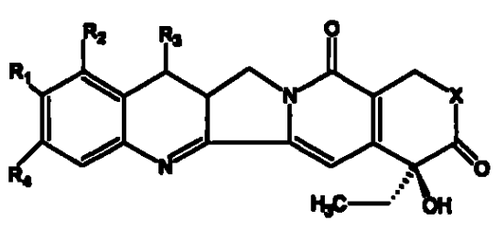


	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
Vinblastine:	CH_3	CH_3	$C(O)CH_3$	OH	CH_3
Vincristine:	CH_2O	CH_3	$C(O)CH_3$	OH	CH_3
Vindesine:	CH_3	NH_2	H	OH	CH_3
Vinorelbine:	CH_3	CH_3	CH_3	H	single bond

[0300] Analogues typically require the side group (shaded area) in order to have activity. These compounds are thought to act as cell cycle inhibitors by functioning as anti-microtubule agents, and more specifically to inhibit polymerization. These compounds have been shown useful in treating proliferative disorders, including NSC lung; small cell lung; breast; prostate; brain; head and neck; retinoblastoma; bladder; and penile cancers; and soft tissue sarcoma.

[0301] In another aspect, the cell cycle inhibitor is a camptothecin, or an analog or derivative thereof. Camptothecins have the following general structure of formula (IX):

(IX)

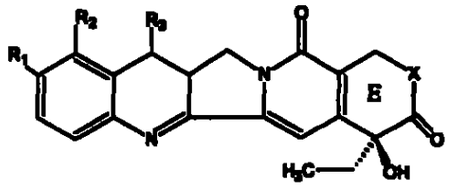


[0302] In this structure, X is typically O, but can be other groups, *e.g.*, NH in the case of 21-lactam derivatives. R_1 is typically H or OH, but may be other groups, *e.g.*, a terminally hydroxylated C_{1-3}

alkane. R_2 is typically H or an amino containing group such as $(CH_3)_2NHCH_2$, but may be other groups *e.g.*, NO_2, NH_2, halogen (as disclosed in, *e.g.*, U.S. Patent 5,552,156) or a short alkane containing these groups. R_3 is typically H or a short alkyl such as C_2H_5. R_4 is typically H but may be other groups, *e.g.*, a methylenedioxy group with R_1.

[0303] Exemplary camptothecin compounds include topotecan, irinotecan (CPT-11), 9-aminocamptothecin, 21-lactam-20(S)-camptothecin, 10,11-methylenedioxycamptothecin, SN-38, 9-nitrocamptothecin, 10-hydroxycamptothecin. Exemplary compounds have the structures of formula (X):

(X)



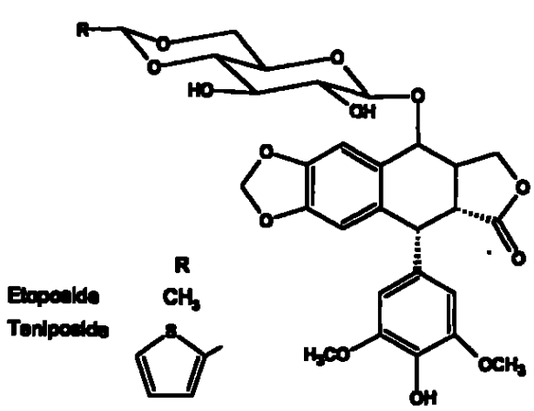
	R_1	R_2	R_3
Camptothecin:	H	H	H
Topotecan:	OH	$(CH_3)_2NHCH_2$	H
SN-38:	OH	H	C_2H_5

X: O for most analogs, NH for 21-lactam analogs

[0304] Camptothecins have the five rings shown here. The ring labeled E must be intact (the lactone rather than carboxylate form) for maximum activity and minimum toxicity. These compounds are useful to as cell cycle inhibitors, where they can function as topoisomerase I inhibitors and/or DNA cleavage agents. They have been shown useful in the treatment of proliferative disorders, including, for example, NSC lung; small cell lung; and cervical cancers.

[0305] In another aspect, the cell cycle inhibitor is a podophyllotoxin, or a derivative or an analogue thereof. Exemplary compounds of this type are etoposide or teniposide, which have the following structures of formula (XI):

(XI)



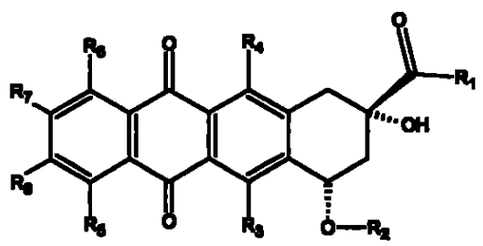
	R
Etoposide	CH_3
Teniposide	S

[0306] These compounds are thought to function as cell cycle inhibitors by being topoisomerase II inhibitors and/or by DNA cleaving agents. They have been shown useful as antiproliferative agents in, *e.g.*, small cell lung, prostate, and brain cancers, and in retinoblastoma.

[0307] Another example of a DNA topoisomerase inhibitor is lurtotecan dihydrochloride (11H-1,4-dioxino[2,3-g]pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoline-9,12(8H,14H)-dione, 8-ethyl-2,3-dihydro-8-hydroxy-15-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]-, dihydrochloride, (S)-).

[0308] In another aspect, the cell cycle inhibitor is an anthracycline. Anthracyclines have the following general structure of formula (XII), where the R groups may be a variety of organic groups:

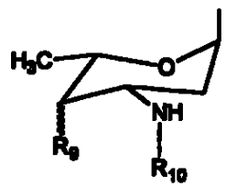
(XII)



[0309] According to U.S. Patent 5,594,158, suitable R groups are: R_1 is CH_3 or CH_2OH; R_2 is daunosamine or H; R_3 and R_4 are independently one of OH, NO_2, NH_2, F, Cl, Br, I, CN, H or groups derived from these; R_{5-7} are all H or R_5 and R_6 are H and R_7 and R_8 are alkyl or halogen, or vice versa: R_7 and R_8 are H and R_5 and R_6 are alkyl or halogen.

[0310] According to U.S. Patent 5,843,903, R_2 may be a conjugated peptide. According to U.S. Patent Nos. 4,215,062 and 4,296,105, R_5 may be OH or an ether linked alkyl group. R_1 may also be linked to the anthracycline ring by a group other than C(O), such as an alkyl or branched alkyl group having the C(O) linking moiety at its end, such as $-CH_2CH(CH_2\text{-}X)C(O)\text{-}R_1$, wherein X is H or an alkyl group (*see, e.g.*, U.S. Patent 4,215,062). R_2 may alternately be a group linked by the functional group =N-NHC(O)-Y, where Y is a group such as a phenyl or substituted phenyl ring. Alternately R_3 may have the following structure of formula (XIII):

(XIII)

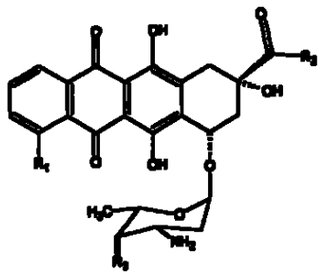


in which R_9 is OH either in or out of the plane of the ring, or is a second sugar moiety such as R_3. R_{10} may be H or form a secondary amine with a group such as an aromatic group, saturated or partially saturated 5 or 6 membered heterocyclic having at least one ring nitrogen (*see* U.S. Patent 5,843,903). Alternately, R_{10} may be derived from an amino acid, having the structure $-C(O)CH(NHR_{11})(R_{12})$, in

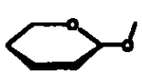
which R_{11} is H, or forms a C_{3-4} membered alkylene with R_{12}. R_{12} may be H, alkyl, aminoalkyl, amino, hydroxy, mercapto, phenyl, benzyl or methylthio (*see* U.S. Patent 4,296,105).

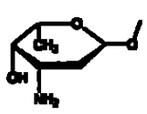
[0311] Exemplary anthracyclines are doxorubicin, daunorubicin, idarubicin, epirubicin, pirarubicin, zorubicin, and carubicin. Suitable compounds have the structures of formula (XIV):

(XIV)

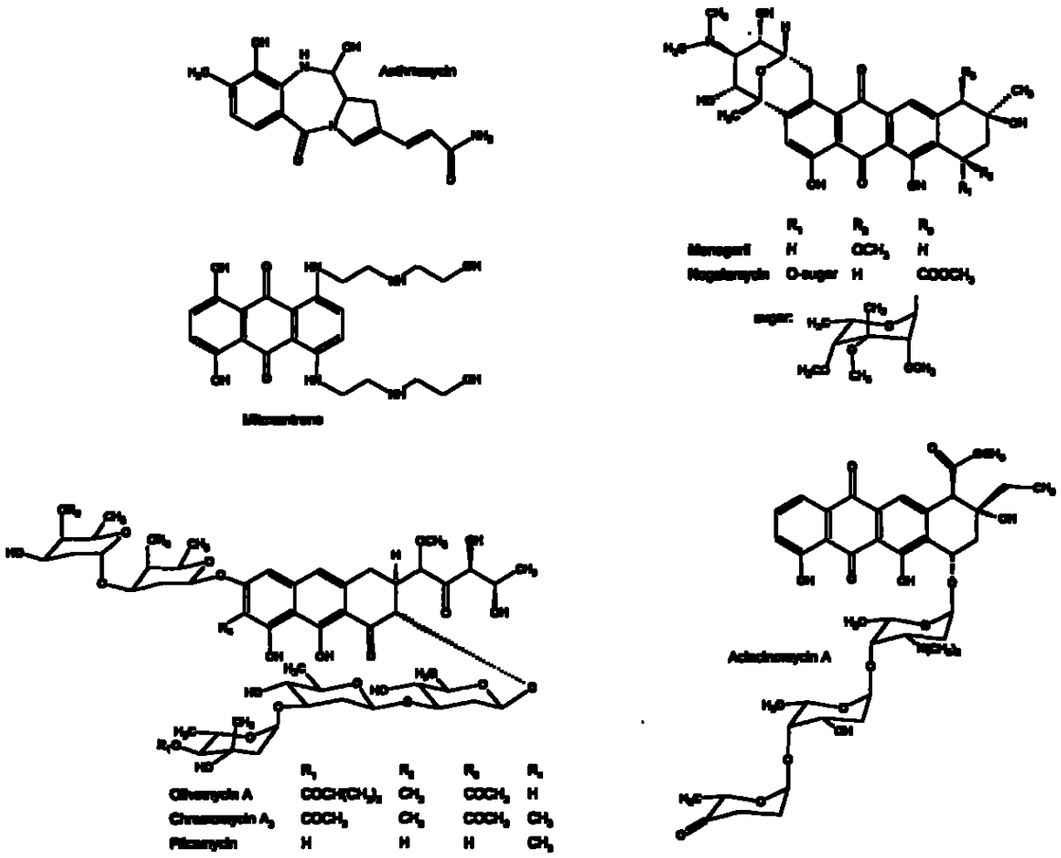


	R_1	R_2	R_3
Daunorubicin:	OCH_3	CH_2OH	OH out of ring plane
Epirubicin: (4' epimer of daunorubicin)	OCH_3	CH_2OH	OH in ring plane
Daunarubicin:	OCH_3	CH_3	OH out of ring plane
Idarubicin:	H	CH_3	OH out of ring plane
Pirarubicin	OCH_3	OH	A
Zorubicin	OCH_3	$=N\text{-}NHC(O)C_6H_5$	B
Carubicin	OH	CH_3	B

A: 

B: 

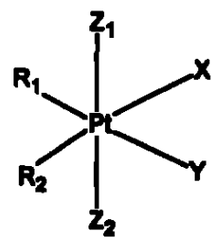
[0312] Other suitable anthracyclines are anthramycin, mitoxantrone, menogaril, nogalamycin, aclacinomycin A, olivomycin A, chromomycin A_3, and plicamycin having the structures:



[0313] These compounds are thought to function as cell cycle inhibitors by being topoisomerase inhibitors and/or by DNA cleaving agents. They have been shown useful in the treatment of proliferative disorders, including small cell lung; breast; endometrial; head and neck; retinoblastoma; liver; bile duct; islet cell; and bladder cancers; and soft tissue sarcoma.

[0314] In another aspect, the cell cycle inhibitor is a platinum compound. In general, suitable platinum complexes may be of Pt(II) or Pt(IV) and have this basic structure of formula (XV):

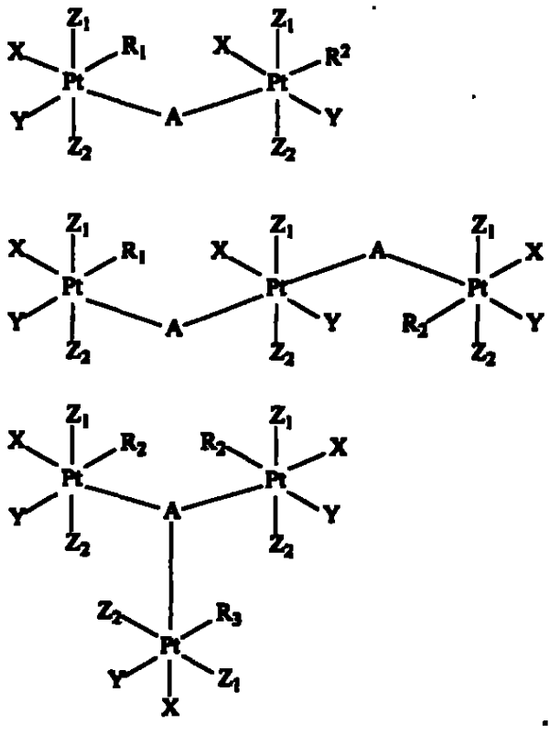
(XV)



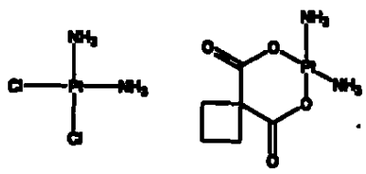
wherein X and Y are anionic leaving groups such as sulfate, phosphate, carboxylate, and halogen; R_1 and R_2 are alkyl, amine, amino alkyl any may be further substituted, and are basically inert or bridging groups. For Pt(II) complexes Z_1 and Z_2 are non-existent. For Pt(IV) Z_1 and Z_2 may be anionic groups

such as halogen, hydroxy, carboxylate, ester, sulfate or phosphate. *See, e.g.*, U.S. Patent Nos. 4,588,831 and 4,250,189.

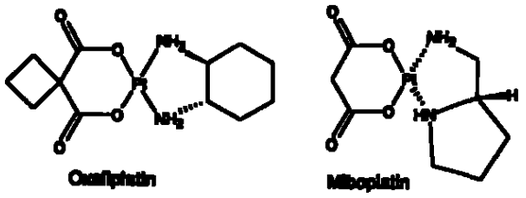
[0315] Suitable platinum complexes may contain multiple Pt atoms. *See, e.g.*, U.S. Patent Nos. 5,409,915 and 5,380,897. For example bisplatinum and triplatinum complexes of the type:



[0316] Exemplary platinum compounds are cisplatin, carboplatin, oxaliplatin, and miboplatin having the structures:



Cisplatin Carboplatin

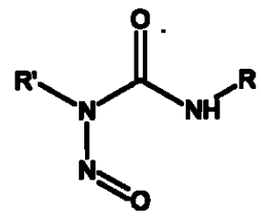


Oxaliplatin Miboplatin

[0317] These compounds are thought to function as cell cycle inhibitors by binding to DNA, *i.e.*, acting as alkylating agents of DNA. These compounds have been shown useful in the treatment of cell proliferative disorders, including, *e.g.*, NSC lung; small cell lung; breast; cervical; brain; head and neck; esophageal; retinoblastom; liver; bile duct; bladder; penile; and vulvar cancers; and soft tissue sarcoma.

[0318] In another aspect, the cell cycle inhibitor is a nitrosourea. Nitrosourease have the following general formula (XVI), where typical R groups are shown below.

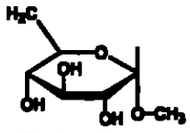
(XVI)



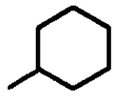
R Group:



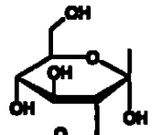
Carmustine

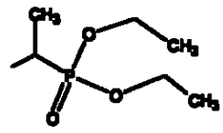


Ranimustine

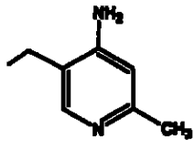


Lomustine

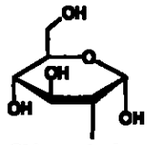




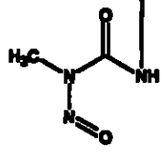
Fotemustine



Nimustine



Chlorozotocin



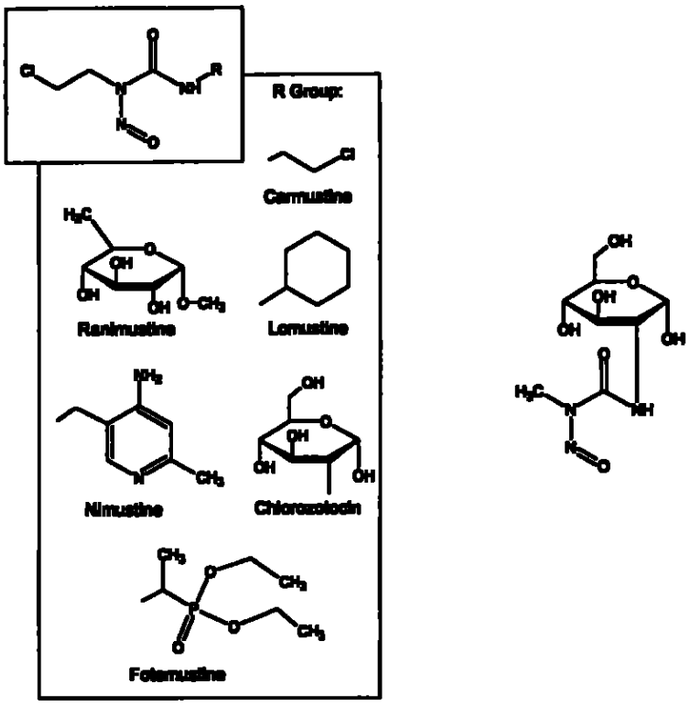
Streptozocin

[0319] Other suitable R groups include cyclic alkanes, alkanes, halogen substituted groups, sugars, aryl and heteroaryl groups, phosphonyl and sulfonyl groups. As disclosed in U.S. Patent No. 4,367,239, R may suitably be CH_2-C(X)(Y)(Z), wherein X and Y may be the same or different members of the following groups: phenyl, cyclyhexyl, or a phenyl or cyclohexyl group substituted with groups such as halogen, lower alkyl (C_{1-4}), trifluore methyl, cyano, phenyl, cyclohexyl, lower alkyloxy (C_{1-4}). Z has the following structure: -alkylene-N-R_1R_2, where R_1 and R_2 may be the same or different members of the following group: lower alkyl (C_{1-4}) and benzyl, or together R_1 and R_2 may form a saturated 5 or 6 membered heterocyclic such as pyrrolidine, piperidine, morfoline, thiomorfoline, N-lower alkyl piperazine, where the heterocyclic may be optionally substituted with lower alkyl groups.

[0320] As disclosed in U.S. Patent No. 6,096,923, R and R' of formula (XVI) may be the same or different, where each may be a substituted or unsubstituted hydrocarbon having 1-10 carbons. Substitutions may include hydrocarbyl, halo, ester, amide, carboxylic acid, ether, thioether and

alcohol groups. As disclosed in U.S. Patent No. 4,472,379, R of formula (XVI) may be an amide bond and a pyranose structure (*e.g.*, methyl 2'-(N-(N-(2-chloroethyl)-N-nitroso-carbamoyl)-glycyl)amino-2'-deoxy-α-D-glucopyranoside). As disclosed in U.S. Patent No. 4,150,146, R of formula (XVI) may be an alkyl group of 2 to 6 carbons and may be substituted with an ester, sulfonyl, or hydroxyl group. It may also be substituted with a carboxylic acid or $CONH_2$ group.

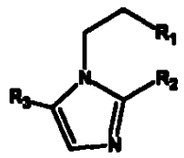
[0321] Exemplary nitrosoureas are BCNU (carmustine), methyl-CCNU (semustine), CCNU (lomustine), ranimustine, nimustine, chlorozotocin, fotemustine, and streptozocin, having the following structures:



[0322] These nitrosourea compounds are thought to function as cell cycle inhibitors by binding to DNA, that is, by functioning as DNA alkylating agents. These cell cycle inhibitors have been shown useful in treating cell proliferative disorders such as, for example, islet cell; small cell lung; melanoma; and brain cancers.

[0323] In another aspect, the cell cycle inhibitor is a nitroimidazole, where exemplary nitroimidazoles are metronidazole, benznidazole, etanidazole, and misonidazole, having the structure of formula (XVII):

(XVII)

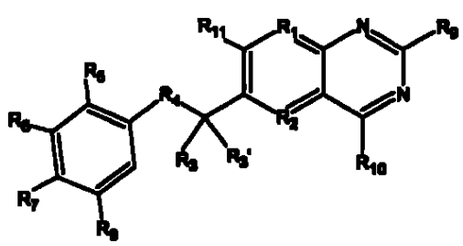


	R_1	R_2	R_3
Metronidazole	OH	CH_3	NO_2
Benznidazole	$C(O)NHCH_2$-benzyl	NO_2	H
Etanidazole	$CONHCH_2CH_2OH$	NO_2	H

[0324] Suitable nitroimidazole compounds are disclosed in, *e.g.*, U.S. Patent Nos. 4,371,540 and 4,462,992.

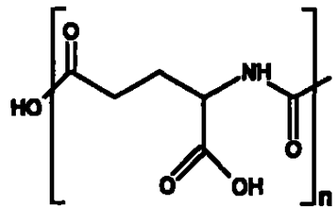
[0325] In another aspect, the cell cycle inhibitor is a folic acid antagonist, such as methotrexate or derivatives or analogues thereof, including edatrexate, trimetrexate, raltitrexed, piritrexim, denopterin, tomudex, and pteropterin. Methotrexate analogues have the following general structure of formula (XVIII):

(XVIII)



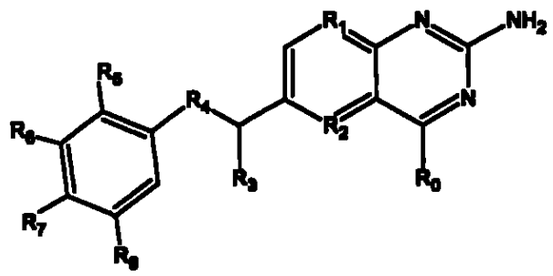
[0326] The identity of the R group may be selected from organic groups, particularly those groups set forth in U.S. Patent Nos. 5,166,149 and 5,382,582. For example, R_1 may be N, R_2 may be N or $C(CH_3)$, R_3 and R_3' may H or alkyl, *e.g.*, CH_3, R_4 may be a single bond or NR, where R is H or alkyl group. $R_{5,6,8}$ may be H, OCH_3, or alternately they can be halogens or hydro groups. R_7 is a side chain of the general structure of formula (XIX):

(XIX)



wherein n = 1 for methotrexate, n = 3 for pteropterin. The carboxyl groups in the side chain may be esterified or form a salt such as a Zn^{2+} salt. R_9 and R_{10} can be NH_2 or may be alkyl substituted.

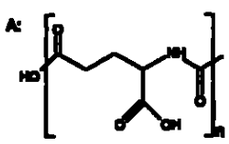
[0327] Exemplary folic acid antagonist compounds have the structures of formulas (XX) and (XXI):



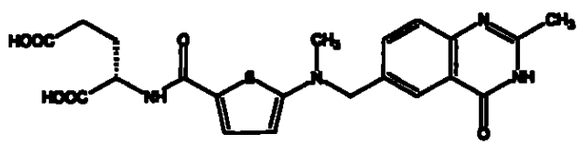
(XX)

	R_5	R_1	R_2	R_3	R_4	R_6	R_8	R_7	R_9
Methotrexate	NH_2	N	N	H	$N(CH_3)$	H	H	A (n=1)	H
Edatrexate	NH_2	N	N	H	$N(CH_2CH_3)$	H	H	A (n=1)	H
Trimetrexate	NH_2	N	$C(CH_3)$	H	NH	H	OCH_3	OCH_3	OCH_3
Pteropterin	NH_2	N	N	H	$N(CH_3)$	H	H	A (n=3)	H
Deazapterin	CH	N	N	CH_3	$N(CH_3)$	H	H	A (n=1)	H
Piritrexim	NH_2	N	$C(CH_3)$ H	single bond	OCH_3	H	H	OCH_3	H

A:



(XXI)

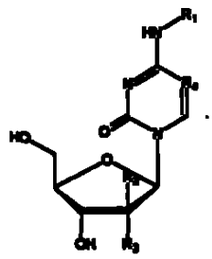


Tomudex

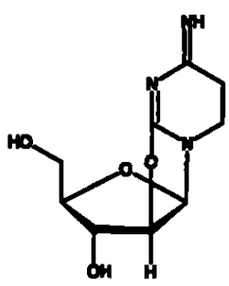
[0328] These compounds are thought to function as cell cycle inhibitors by serving as antimetabolites of folic acid. They have been shown useful in the treatment of cell proliferative disorders including, for example, soft tissue sarcoma, small cell lung, breast, brain, head and neck, bladder, and penile cancers.

[0329] In another aspect, the cell cycle inhibitor is a cytidine analogue, such as cytarabine or derivatives or analogues thereof, including enocitabine, FMdC ((E(-2'-deoxy-2'-(fluoromethylene)cytidine), gemcitabine, 5-azacitidine, ancitabine, and 6-azauridine. Exemplary compounds have the structure of formula (XXII) :

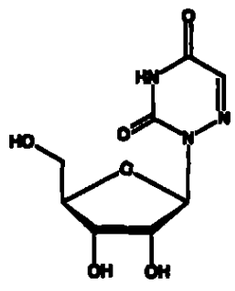
(XXII)



	R_1	R_2	R_3	R_4
Cytarabine	H	OH	H	CH
Enocitabine	$C(O)(CH_2)_{20}CH_3$	OH	H	CH
Gemcitabine	H	F	F	CH
Azacitidine	H	H	OH	N
FMdC	H	CH_2F	H	CH



Anciabine

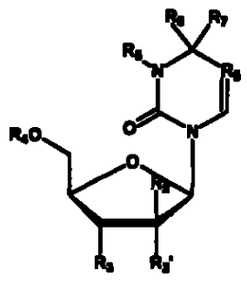


6-Azauridine

[0330] These compounds are thought to function as cell cycle inhibitors as acting as antimetabolites of pyrimidine. These compounds have been shown useful in the treatment of cell proliferative disorders including, for example, pancreatic, breast, cervical, NSC lung, and bile duct cancers.

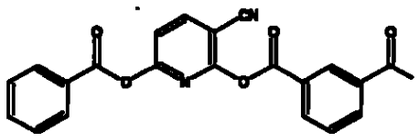
[0331] In another aspect, the cell cycle inhibitor is a pyrimidine analogue. In one aspect, the pyrimidine analogues have the general structure of formula (XXIII):

(XXIII)



wherein positions 2', 3' and 5' on the sugar ring (R_2, R_3 and R_4, respectively) can be H, hydroxyl, phosphoryl (*see, e.g.*, U.S. Patent 4,086,417) or ester (*see, e.g.*, U.S. Patent 3,894,000). Esters can be of alkyl, cycloalkyl, aryl or heterocyclo/aryl types. The 2' carbon can be hydroxylated at either R_2 or R_2', the other group is H. Alternately, the 2' carbon can be substituted with halogens *e.g.*, fluoro or difluoro cytidines such as Gemcytabine. Alternately, the sugar can be substituted for another heterocyclic group such as a furyl group or for an alkane, an alkyl ether or an amide linked alkane such as $C(O)NH(CH_2)_5CH_3$. The 2° amine can be substituted with an aliphatic acyl (R_1) linked with an amide (*see, e.g.*, U.S. Patent 3,991,045) or urethane (*see, e.g.*, U.S. Patent 3,894,000) bond. It can also be further substituted to form a quaternary ammonium salt. R_5 in the pyrimidine ring may be N or CR, where R is H, halogen containing groups, or alkyl (*see, e.g.*, U.S. Patent No. 4,086,417). R_6 and R_7 can together can form an oxo group or R_6 = -NH-R_1 and R_7 = H. R_8 is H or R_7 and R_8 together can form a double bond or R_8 can be X, where X is a structure of formula (XXIV):

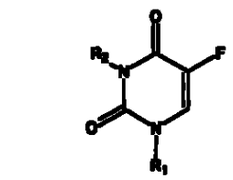
(XXIV)



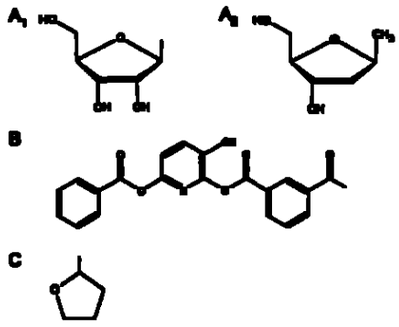
[0332] Specific pyrimidine analogues are disclosed in U.S. Patent No. 3,894,000 (*see, e.g.*, 2'-O-palmityl-ara-cytidine, 3'-O-benzoyl-ara-cytidine, and more than 10 other examples); U.S. Patent No. 3,991,045 (*see, e.g.*, N4-acyl-1-β-D-arabinofuranosylcytosine, and numerous acyl groups derivatives as listed therein, such as palmitoyl.

[0333] In another aspect, the cell cycle inhibitor is a fluoropyrimidine analogue, such as 5-fluorouracil, or an analogue or derivative thereof, including carmofur, doxifluridine, emitefur, tegafur, and floxuridine. Exemplary compounds have the structures of formulas (XXV):

(XXV)

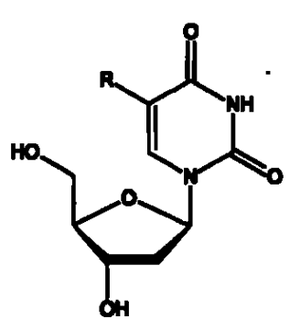


	R_1	R_2
5-Fluorouracil	H	H
Carmofur	$C(O)NH(CH_2)_5CH_3$	H
Doxifluridine	A	H
Floxuridine	A	H
Emitefur	$CH_2OCH_2CH_3$	B
Tegafur	C	H



[0334] Other suitable fluoropyrimidine analogues include 5-FudR (5-fluoro-deoxyuridine), or an analogue or derivative thereof, including 5-iododeoxyuridine (5-IudR), 5-bromodeoxyuridine (5-BudR), fluorouridine triphosphate (5-FUTP), and fluorodeoxyuridine monophosphate (5-dFUMP). Exemplary compounds have the structures of formula (XXVI):

(XXVI)



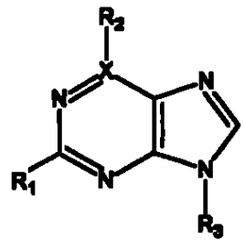
5-Fluoro-2'-deoxyuridine: R = F
5-Bromo-2'-deoxyuridine: R = Br
5-Iodoo-2'-deoxyuridine: R = I

[0335] These compounds are thought to function as cell cycle inhibitors by serving as antimetabolites of pyrimidine. These compounds have been shown useful in the treatment of cell

proliferative disorders such as breast, cervical, non-melanoma skin, head and neck, esophageal, bile duct, pancreatic, islet cell, penile, and vulvar cancers.

[0336] In another aspect, the cell cycle inhibitor is a purine analogue. Purine analogues have the following general structure of formula (XXVII):

(XXVII)

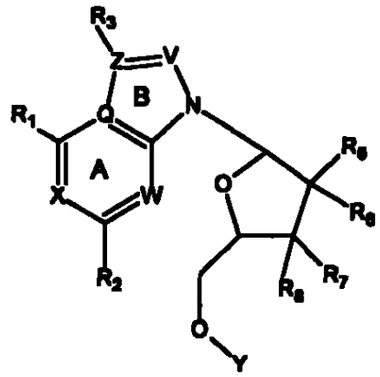


wherein X is typically carbon; R_1 is H, halogen, amine or a substituted phenyl; R_2 is H, a primary, secondary or tertiary amine, a sulfur containing group, typically –SH, an alkane, a cyclic alkane, a heterocyclic or a sugar; R_3 is H, a sugar (typically a furanose or pyranose structure), a substituted sugar or a cyclic or heterocyclic alkane or aryl group. *See, e.g.*, U.S. Patent No. 5,602,140 for compounds of this type.

[0337] In the case of pentostatin, X-R2 is $-CH_2CH(OH)-$. In this case a second carbon atom is inserted in the ring between X and the adjacent nitrogen atom. The X-N double bond becomes a single bond.

[0338] U.S. Patent No. 5,446,139 describes suitable purine analogues of the type shown in the structure of formula (XXVIII):

(XXVIII)

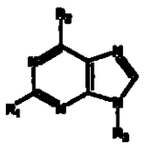


wherein N signifies nitrogen and V, W, X, Z can be either carbon or nitrogen with the following provisos. Ring A may have 0 to 3 nitrogen atoms in its structure. If two nitrogens are present in ring A, one must be in the W position. If only one is present, it must not be in the Q position. V and Q must not be simultaneously nitrogen. Z and Q must not be simultaneously nitrogen. If Z is nitrogen, R_3 is not present. Furthermore, R_{1-3} are independently one of H, halogen, C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkenyl, hydroxyl, mercapto, C_{1-7} alkylthio, C_{1-7} alkoxy, C_{2-7} alkenyloxy, aryl oxy, nitro, primary, secondary or

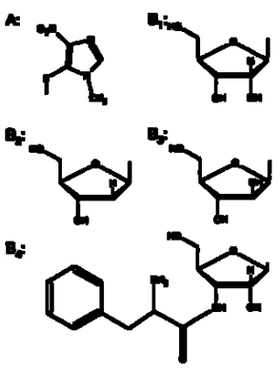
tertiary amine containing group. R_{5-8} are H or up to two of the positions may contain independently one of OH, halogen, cyano, azido, substituted amino, R_5 and R_7 can together form a double bond. Y is H, a C_{1-7} alkylcarbonyl, or a mono- di or tri phosphate.

[0339] Exemplary suitable purine analogues include 6-mercaptopurine, thiguanosine, thiamiprine, cladribine, fludaribine, tubercidin, puromycin, pentoxyfilline; where these compounds may optionally be phosphorylated. Exemplary compounds have the structures of formulas (XXIX) and (XXX):

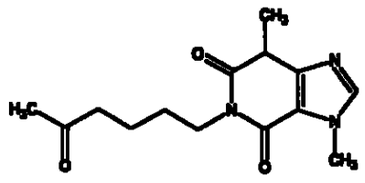
(XXIX)



	R_1	R_2	R_3
6-Mercaptopurine	H	SH	H
Thioguanosine	NH_2	SH	B
Thiamiprine	NH_2	A	H
Cladribine	Cl	NH_2	B
Fludaribine	F	NH_2	B
Puromycin	H	$N(CH_3)_2$	B
Tubercidin	H	NH_2	B



(XXX)



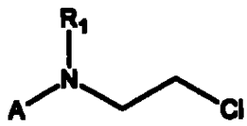
Pentoxyfilline

[0340] These compounds are thought to function as cell cycle inhibitors by serving as antimetabolites of purine.

[0341] In another aspect, the cell cycle inhibitor is a nitrogen mustard. Many suitable nitrogen mustards are known and are suitably used as a cell cycle inhibitor in the present invention. Suitable nitrogen mustards are also known as cyclophosphamides.

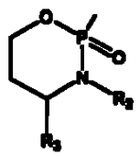
[0342] A preferred nitrogen mustard has the general structure of formula (XXXI):

(XXXI)



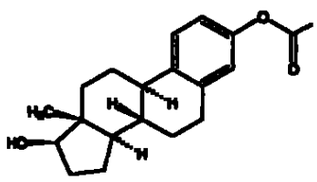
where A is:

(A)

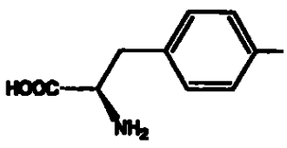


or $-CH_3$ or other alkane, or chloronated alkane, typically $CH_2CH(CH_3)Cl$, or a polycyclic group such as B, or a substituted phenyl such as C or a heterocyclic group such as D.

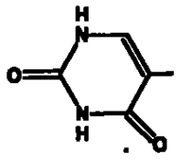
(B)



(C)

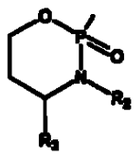


(D)



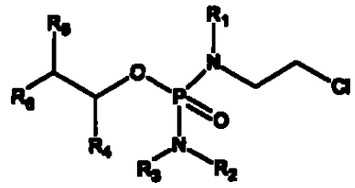
[0343] Examples of suitable nitrogen mustards are disclosed in U.S. Patent No. 3,808,297, wherein A is:

(A)



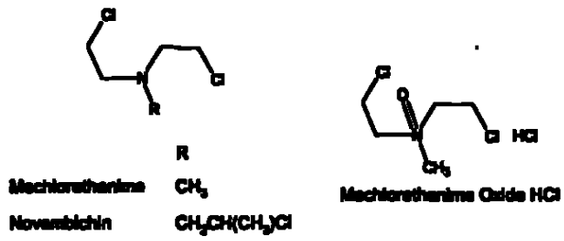
R_{1-2} are H or CH_2CH_2Cl; R_3 is H or oxygen-containing groups such as hydroperoxy; and R_4 can be alkyl, aryl, heterocyclic. The cyclic moiety need not be intact. *See, e.g.*, U.S. Patent Nos. 5,472,956, 4,908,356, 4,841,085 that describe the following type of structure of formula (XXXII):

(XXXII)



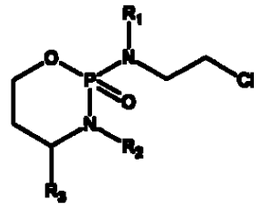
wherein R_1 is H or CH_2CH_2Cl, and R_{3-6} are various substituent groups.

[0344] Exemplary nitrogen mustards include methylchloroethamine, and analogues or derivatives thereof, including methylchloroethamine oxide hydrohchloride, novembichin, and mannomustine (a halogenated sugar). Exemplary compounds have the following structures:



[0345] The nitrogen mustard may be cyclophosphamide, ifosfamide, perfosfamide, or torofosfamide, where these compounds have the structures of formula (XXXIII):

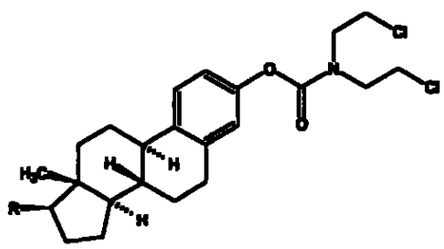
(XXXIII)



	R_1	R_2	R_3
Cyclophosphamide	H	CH_2CH_2Cl	H
Ifosfamide	CH_2CH_2Cl	H	H
Perfosfamide	CH_2CH_2Cl	H	OOH
Torofosfamide	CH_2CH_2Cl	CH_2CH_2Cl	H

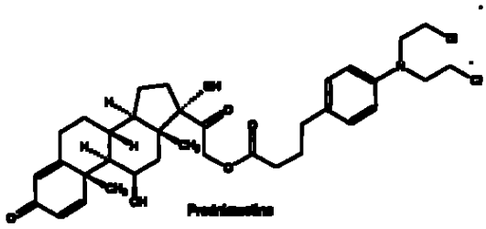
[0346] The nitrogen mustard may be estramustine, or an analogue or derivative thereof, including phenesterine, prednimustine, and estramustine PO_4. Thus, suitable nitrogen mustard type cell cycle inhibitors of the present invention have the structures of formulas (XXXIV) and (XXXV):

(XXXIV)



	R
Estramustine	OH
Phenestorine	$C(CH_3)(CH_2)_2CH(CH_3)_2$

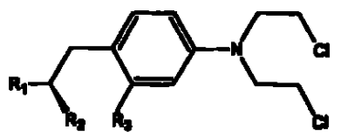
(XXXV)



Prednimustine

[0347] The nitrogen mustard may be chlorambucil, or an analogue or derivative thereof, including melphalan and chlormaphazine. Thus, suitable nitrogen mustard type cell cycle inhibitors of the present invention have the structures of formula (XXXVI):

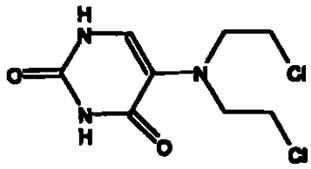
(XXXVI)



	R_1	R_2	R_3
Chlorambucil	CH_2COOH	H	H
Melphalan	COOH	NH_2	H
Chlormaphazine	H	together forms a benzene ring	

The nitrogen mustard may be uracil mustard, which has the structure of formula (XXXVII):

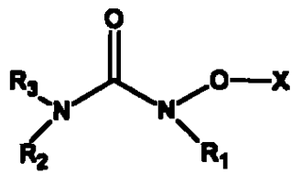
(XXXVII)



[0348] The nitrogen mustards are thought to function as cell cycle inhibitors by serving as alkylating agents for DNA. Nitrogen mustards have been shown useful in the treatment of cell proliferative disorders including, for example, small cell lung, breast, cervical, head and neck, prostate, retinoblastoma, and soft tissue sarcoma.

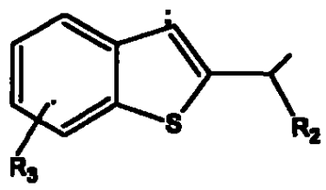
[0349] The cell cycle inhibitor of the present invention may be a hydroxyurea. Hydroxyureas have the following general structure of formula (XXXVIII):

(XXXVIII)



[0350] Suitable hydroxyureas are disclosed in, for example, U.S. Patent No. 6,080,874, wherein R_1 is a group represented by the structure of formula (XXXIX):

(XXXIX)



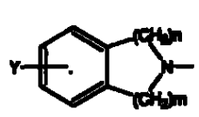
and R_2 is an alkyl group having 1-4 carbons and R_3 is one of H, acyl, methyl, ethyl, and mixtures thereof, such as a methylether.

[0351] Other suitable hydroxyureas are disclosed in, *e.g.*, U.S. Patent No. 5,665,768, wherein R_1 is a cycloalkenyl group, for example N-(3-(5-(4-fluorophenylthio)-furyl)-2-cyclopenten-1-yl)N-hydroxyurea; R_2 is H or an alkyl group having 1 to 4 carbons and R_3 is H; X is H or a cation.

[0352] Other suitable hydroxyureas are disclosed in, *e.g.*, U.S. Patent No. 4,299,778, wherein R_1 is a phenyl group substituted with on or more fluorine atoms; R_2 is a cyclopropyl group; and R_3 and X is H.

[0353] Other suitable hydroxyureas are disclosed in, *e.g.*, U.S. Patent No. 5,066,658, wherein R_2 and R_3 together with the adjacent nitrogen form which is represented by the structure of formula (XL):

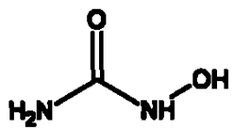
(XL)



wherein m is 1 or 2, n is 0-2 and Y is an alkyl group.

[0354] In one aspect, the hydroxy urea has the structure of formula (XLI):

(XLI)

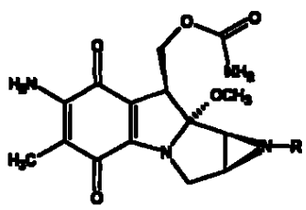


Hydroxyurea

[0355] Hydroxyureas are thought to function as cell cycle inhibitors by serving to inhibit DNA synthesis.

[0356] In another aspect, the cell cycle inhibitor is a mytomicin, such as mitomycin C, or an analogue or derivative thereof, such as porphyromycin. Exemplary compounds have the structures of formula (XLII):

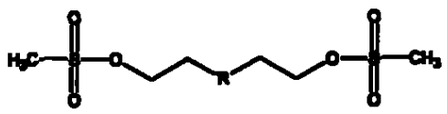
(XLII)



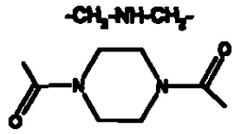
	R
Mitomycin C	H
Porphyromycin (N-methyl Mitomycin C)	CH_3

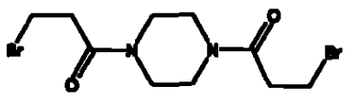
[0357] These compounds are thought to function as cell cycle inhibitors by serving as DNA alkylating agents. Mitomycins have been shown useful in the treatment of cell proliferative disorders such as, for example, esophageal, liver, bladder, and breast cancers.

[0358] In another aspect, the cell cycle inhibitor is an alkyl sulfonate, such as busulfan, or an analogue or derivative thereof, such as treosulfan, improsulfan, piposulfan, and pipobroman. Exemplary compounds have the following structures:



	R
Busulfan	single bond
Improsulfan	$-CH_2-NH-CH_2-$
Piposulfan	



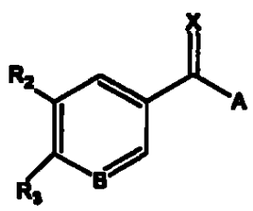


Pipobroman

[0359] These compounds are thought to function as cell cycle inhibitors by serving as DNA alkylating agents.

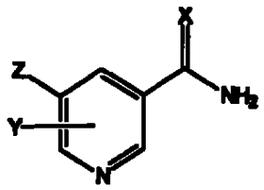
[0360] In another aspect, the cell cycle inhibitor is a benzamide. In yet another aspect, the cell cycle inhibitor is a nicotinamide. These compounds have the basic structure of formula (XLIII):

(LXIII)



wherein X is either O or S; A is commonly NH_2 or it can be OH or an alkoxy group; B is N or C-R_4, where R_4 is H or an ether-linked hydroxylated alkane such as OCH_2CH_2OH, the alkane may be linear or branched and may contain one or more hydroxyl groups. Alternately, B may be N-R_5 in which case the double bond in the ring involving B is a single bond. R_5 may be H, and alkyl or an aryl group (*see, e.g.*, U.S. Patent No. 4,258,052); R_2 is H, OR_6, SR_6 or NHR_6, where R_6 is an alkyl group; and R_3 is H, a lower alkyl, an ether linked lower alkyl such as –O-Me or –O-ethyl (*see, e.g.*, U.S. Patent No. 5,215,738).

[0361] Suitable benzamide compounds have the structures of formula (XLIV):



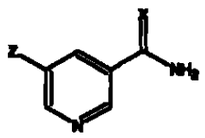
Benzamides
X = O or S
Y = H, OR, CH_3, or acetoxy
Z = H, OR, SR, or NHR
R = alkyl group

(XLIV)

where additional compounds are disclosed in U.S. Patent No. 5,215,738, (listing some 32 compounds).

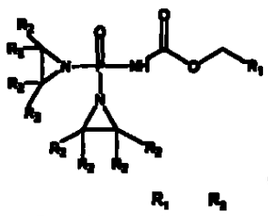
[0362] Suitable nicotinamide compounds have the structures of formula (XLV):

(XLV)

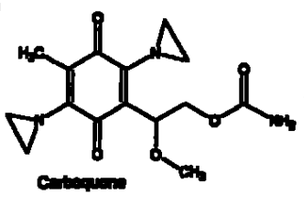


Nicotinamides
X = O or S
Z = H, OR, SR, NHR
R = alkyl group

where additional compounds are disclosed in U.S. Patent No. 5,215,738,

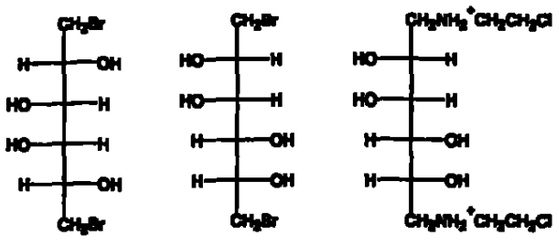


	R_1	R_2
Benzodepa	phenyl	H
Meturedepa	CH_3	CH_3
Uredepa	CH_3	H



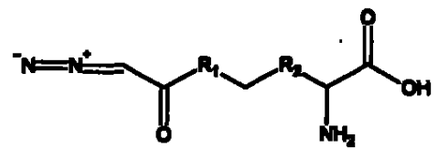
Carboquone

[0363] In another aspect, the cell cycle inhibitor is a halogenated sugar, such as mitolactol, or an analogue or derivative thereof, including mitobronitol and mannomustine. Exemplary compounds have the structures:



[0364] In another aspect, the cell cycle inhibitor is a diazo compound, such as azaserine, or an analogue or derivative thereof, including 6-diazo-5-oxo-L-norleucine and 5-diazouracil (also a pyrimidine analog). Exemplary compounds have the structures of formula (XLVI):

(XLVI)



	R_1	R_2
Azaserine	O	single bond
6-diazo-5-oxo-L-norleucine	single bond	CH_2

[0365] Other compounds that may serve as cell cycle inhibitors according to the present invention are pazelliptine; wortmannin; metoclopramide; RSU; buthionine sulfoxime; tumeric; curcumin; AG337, a thymidylate synthase inhibitor; levamisole; lentinan, a polysaccharide; razoxane, an EDTA analogue; indomethacin; chlorpromazine; α and β interferon; MnBOPP; gadolinium texaphyrin; 4-amino-1,8-naphthalimide; staurosporine derivative of CGP; and SR-2508.

[0366] Thus, in one aspect, the cell cycle inhibitor is a DNA alylating agent. In another aspect, the cell cycle inhibitor is an anti-microtubule agent. In another aspect, the cell cycle inhibitor is a topoisomerase inhibitor. In another aspect, the cell cycle inhibitor is a DNA cleaving agent. In another aspect, the cell cycle inhibitor is an antimetabolite. In another aspect, the cell cycle inhibitor functions by inhibiting adenosine deaminase (*e.g.*, as a purine analogue). In another aspect, the cell cycle inhibitor functions by inhibiting purine ring synthesis and/or as a nucleotide interconversion inhibitor (*e.g.*, as a purine analogue such as mercaptopurine). In another aspect, the cell cycle inhibitor functions by inhibiting dihydrofolate reduction and/or as a thymidine monophosphate block (*e.g.*, methotrexate). In another aspect, the cell cycle inhibitor functions by causing DNA damage (*e.g.*, bleomycin). In another aspect, the cell cycle inhibitor functions as a DNA intercalation agent and/or RNA synthesis inhibition (*e.g.*, doxorubicin, aclarubicin, or detorubicin (acetic acid, diethoxy-,

2-[4-[(3-amino-2,3,6-trideoxy-alpha-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-1,2,3,4,6,11-hexahydro-2,5,12-trihydroxy-7-methoxy-6,11-dioxo-2-naphthacenyl]-2-oxoethyl ester, (2S-cis)-)). In another aspect, the cell cycle inhibitor functions by inhibiting pyrimidine synthesis (*e.g.*, N-phosphonoacetyl-L-aspartate). In another aspect, the cell cycle inhibitor functions by inhibiting ribonucleotides (*e.g.*, hydroxyurea). In another aspect, the cell cycle inhibitor functions by inhibiting thymidine monophosphate (*e.g.*, 5-fluorouracil). In another aspect, the cell cycle inhibitor functions by inhibiting DNA synthesis (*e.g.*, cytarabine). In another aspect, the cell cycle inhibitor functions by causing DNA adduct formation (*e.g.*, platinum compounds). In another aspect, the cell cycle inhibitor functions by inhibiting protein synthesis (*e.g.*, L-asparginase). In another aspect, the cell cycle inhibitor functions by inhibiting microtubule function (*e.g.*, taxanes). In another aspect, the cell cycle inhibitor acts at one or more of the steps in the biological pathway shown in FIG. 1.

[0367] Additional cell cycle inhibitor s useful in the present invention, as well as a discussion of the mechanisms of action, may be found in Hardman J.G., Limbird L.E. Molinoff R.B., Ruddon R W., Gilman A.G. editors, Chemotherapy of Neoplastic Diseases in Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics Ninth Edition, McGraw-Hill Health Professions Division, New York, 1996, pages 1225-1287. *See also* U.S. Patent Nos. 3,387,001; 3,808,297; 3,894,000; 3,991,045; 4,012,390; 4,057,548; 4,086,417; 4,144,237; 4,150,146; 4,210,584; 4,215,062; 4,250,189; 4,258,052; 4,259,242; 4,296,105; 4,299,778; 4,367,239; 4,374,414; 4,375,432; 4,472,379; 4,588,831; 4,639,456; 4,767,855; 4,828,831; 4,841,045; 4,841,085; 4,908,356; 4,923,876; 5,030,620; 5,034,320; 5,047,528; 5,066,658; 5,166,149; 5,190,929; 5,215,738; 5,292,731; 5,380,897; 5,382,582; 5,409,915; 5,440,056; 5,446,139; 5,472,956; 5,527,905; 5,552,156; 5,594,158; 5,602,140; 5,665,768; 5,843,903; 6,080,874; 6,096,923; and RE030561.

[0368] In another embodiment, the cell-cycle inhibitor is camptothecin, mitoxantrone, etoposide, 5-fluorouracil, doxorubicin, methotrexate, peloruside A, mitomycin C, or a CDK-2 inhibitor or an analogue or derivative of any member of the class of listed compounds.

[0369] In another embodiment, the cell-cycle inhibitor is HTI-286, plicamycin; or mithramycin, or an analogue or derivative thereof.

[0370] Other examples of cell cycle inhibitors also include, *e.g.*, 7-hexanoyltaxol (QP-2), cytochalasin A, lantrunculin D, actinomycin-D, Ro-31-7453 (3-(6-nitro-1-methyl-3-indolyl)-4-(1-methyl-3-indolyl)pyrrole-2,5-dione), PNU-151807, brostallicin, C2-ceramide, cytarabine ocfosfate (2(1H)-pyrimidinone, 4-amino-1-(5-O-(hydroxy(octadecyloxy)phosphinyl)-ß-D-arabinofuranosyl)-, monosodium salt), paclitaxel (5ß,20-epoxy-1,2 alpha,4,7ß,10ß,13 alpha-hexahydroxytax-11-en-9-one-4,10-diacetate-2-benzoate-13-(alpha-phenylhippurate)), doxorubicin (5,12-naphthacenedione, 10-((3-amino-2,3,6-trideoxy-alpha-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy)-7,8,9,10-tetrahydro-6,8,11-trihydroxy-8-(hydroxyacetyl)-1-methoxy-, (8S)-cis-), daunorubicin (5,12-naphthacenedione, 8-acetyl-10-((3-

amino-2,3,6-trideoxy-alpha-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy)-7,8,9,10-tetrahydro-6,8,11-trihydroxy-1-methoxy-, (8S-cis)-), gemcitabine hydrochloride (cytidine, 2'-deoxy-2', 2'-difluoro-,monohydrochloride), nitacrine (1,3-propanediamine, N,N-dimethyl-N'-(1-nitro-9-acridinyl)-), carboplatin (platinum, diammine(1,1-cyclobutanedicarboxylato(2-))-, (SP-4-2)-), altretamine (1,3,5-triazine-2,4,6-triamine, N,N,N',N',N'',N''-hexamethyl-), teniposide (furo(3',4':6,7)naphtho(2,3-d)-1,3-dioxol-6(5aH)-one, 5,8,8a,9-tetrahydro-5-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-9-((4,6-O-(2-thienylmethylene)-ß-D-glucopyranosyl)oxy)-, (5R-(5alpha,5aß,8aAlpha,9ß(R*)))-), eptaplatin (platinum, ((4R,5R)-2-(1-methylethyl)-1,3-dioxolane-4,5-dimethanamine-kappa N4,kappa N5)(propanedioato(2-)-kappa O1, kappa O3)-, (SP-4-2)-), amrubicin hydrochloride (5,12-naphthacenedione, 9-acetyl-9-amino-7-((2-deoxy-ß-D-erythro-pentopyranosyl)oxy)-7,8,9,10-tetrahydro-6,11-dihydroxy-, hydrochloride, (7S-cis)-), ifosfamide (2H-1,3,2-oxazaphosphorin-2-amine, N,3-bis(2-chloroethyl)tetrahydro-,2-oxide), cladribine (adenosine, 2-chloro-2'-deoxy-), mitobronitol (D-mannitol, 1,6-dibromo-1,6-dideoxy-), fludaribine phosphate (9H-purin-6-amine, 2-fluoro-9-(5-O-phosphono-ß-D-arabinofuranosyl)-), enocitabine (docosanamide, N-(1-ß-D-arabinofuranosyl-1,2-dihydro-2-oxo-4-pyrimidinyl)-), vindesine (vincaleukoblastine, 3-(aminocarbonyl)-O4-deacetyl-3-de(methoxycarbonyl)-), idarubicin (5,12-naphthacenedione, 9-acetyl-7-((3-amino-2,3,6-trideoxy-alpha-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy)-7,8,9,10-tetrahydro-6,9,11-trihydroxy-, (7S-cis)-), zinostatin (neocarzinostatin), vincristine (vincaleukoblastine, 22-oxo-), tegafur (2,4(1H,3H)-pyrimidinedione, 5-fluoro-1-(tetrahydro-2-furanyl)-), razoxane (2,6-piperazinedione, 4,4'-(1-methyl-1,2-ethanediyl)bis-), methotrexate (L-glutamic acid, N-(4-(((2,4-diamino-6-pteridinyl)methyl)methylamino)benzoyl)-), raltitrexed (L-glutamic acid, N-((5-(((1,4-dihydro-2-methyl-4-oxo-6-quinazolinyl)methyl)methylamino)-2-thienyl)carbonyl)-), oxaliplatin (platinum, (1,2-cyclohexanediamine-N,N')(ethanedioato(2-)-O,O')-, (SP-4-2-(1R-trans))-), doxifluridine (uridine, 5'-deoxy-5-fluoro-), mitolactol (galactitol, 1,6-dibromo-1,6-dideoxy-), piraubicin (5,12-naphthacenedione, 10-((3-amino-2,3,6-trideoxy-4-O-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-alpha-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy)-7,8,9,10-tetrahydro-6,8,11-trihydroxy-8-(hydroxyacetyl)-1-methoxy-, (8S-(8 alpha, 10 alpha(S*)))-), docetaxel ((2R,3S)-N-carboxy-3-phenylisoserine, N-tert-butyl ester, 13-ester with 5ß,20-epoxy-1,2 alpha,4,7ß,10ß,13 alpha-hexahydroxytax-11-en-9-one 4-acetate 2-benzoate-), capecitabine (cytidine, 5-deoxy-5-fluoro-N-((pentyloxy)carbonyl)-), cytarabine (2(1H)-pyrimidone, 4-amino-1-ß-D-arabino furanosyl-), valrubicin (pentanoic acid, 2-(1,2,3,4,6,11-hexahydro-2,5,12-trihydroxy-7-methoxy-6,11-dioxo-4-((2,3,6-trideoxy-3-((trifluoroacetyl)amino)-alpha-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy)-2-naphthacenyl)-2-oxoethyl ester (2S-cis)-), trofosfamide (3-2-(chloroethyl)-2-(bis(2-chloroethyl)amino)tetrahydro-2H-1,3,2-oxazaphosphorin 2-oxide), prednimustine (pregna-1,4-diene-3,20-dione, 21-(4-(4-(bis(2-chloroethyl)amino)phenyl)-1-oxobutoxy)-11,17-dihydroxy-, (11ß)-), lomustine (Urea, N-(2-chloroethyl)-N'-cyclohexyl-N-nitroso-), epirubicin (5,12-naphthacenedione,

10-((3-amino-2,3,6-trideoxy-alpha-L-arabino-hexopyranosyl)oxy)-7,8,9,10-tetrahydro-6,8,11-trihydroxy-8-(hydroxyacetyl)-1-methoxy-, (8S-cis)-), or an analogue or derivative thereof).

7. CYCLIN DEPENDENT PROTEIN KINASE INHIBITORS

[0371] In another embodiment, the pharmacologically active compound is a cyclin dependent protein kinase inhibitor (*e.g.*, R-roscovitine, CYC-101, CYC-103, CYC-400, MX-7065, alvocidib (4H-1-Benzopyran-4-one, 2-(2-chlorophenyl)-5,7-dihydroxy-8-(3-hydroxy-1-methyl-4-piperidinyl)-, cis-(-)-), SU-9516, AG-12275, PD-0166285, CGP-79807, fascaplysin, GW-8510 (benzenesulfonamide, 4-(((Z)-(6,7-dihydro-7-oxo-8H-pyrrolo(2,3-g)benzothiazol-8-ylidene)methyl)amino)-N-(3-hydroxy-2,2-dimethylpropyl)-), GW-491619, Indirubin 3' monoxime, GW8510, AZD-5438, ZK-CDK or an analogue or derivative thereof).

8. EGF (EPIDERMAL GROWTH FACTOR) RECEPTOR KINASE INHIBITORS

[0372] In another embodiment, the pharmacologically active compound is an EGF (epidermal growth factor) kinase inhibitor (*e.g.*, erlotinib (4-quinazolinamine, N-(3-ethynylphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-, monohydrochloride), erbstatin, BIBX-1382, gefitinib (4-quinazolinamine, N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-methoxy-6-(3-(4-morpholinyl)propoxy)), or an analogue or derivative thereof).

9. ELASTASE INHIBITORS

[0373] In another embodiment, the pharmacologically active compound is an elastase inhibitor (*e.g.*, ONO-6818, sivelestat sodium hydrate (glycine, N-(2-(((4-(2,2-dimethyl-1-oxopropoxy)phenyl)sulfonyl)amino)benzoyl)-), erdosteine (acetic acid, ((2-oxo-2-((tetrahydro-2-oxo-3-thienyl)amino)ethyl)thio)-), MDL-100948A, MDL-104238 (N-(4-(4-morpholinylcarbonyl)benzoyl)-L-valyl-N'-(3,3,4,4,4-pentafluoro-1-(1-methylethyl)-2-oxobutyl)-L-2-azetamide), MDL-27324 (L-prolinamide, N-((5-(dimethylamino)-1-naphthalenyl)sulfonyl)-L-alanyl-L-alanyl-N-(3,3,3-trifluoro-1-(1-methylethyl)-2-oxopropyl)-, (S)-), SR-26831 (thieno(3,2-c)pyridinium, 5-((2-chlorophenyl)methyl)-2-(2,2-dimethyl-1-oxopropoxy)-4,5,6,7-tetrahydro-5-hydroxy-), Win-68794, Win-63110, SSR-69071 (2-(9(2-piperidinoethoxy)-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-2-yloxymethyl)-4-(1-methylethyl)-6-methyoxy-1,2-benzisothiazol-3(2H)-one-1,1-dioxide), (N(Alpha)-(1-adamantylsulfonyl)N(epsilon)-succinyl-L-lysyl-L-prolyl-L-valinal), Ro-31-3537 (N alpha-(1-adamantanesulphonyl)-N-(4-carboxybenzoyl)-L-lysyl-alanyl-L-valinal), R-665, FCE-28204, ((6R,7R)-2-(benzoyloxy)-7-methoxy-3-methyl-4-pivaloyl-3-cephem 1,1-dioxide), 1,2-benzisothiazol-3(2H)-one, 2-(2,4-dinitrophenyl)-, 1,1-dioxide, L-658758 (L-proline, 1-((3-((acetyloxy)methyl)-7-methoxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo(4.2.0)oct-2-en-2-yl)carbonyl)-, S,S-dioxide, (6R-cis)-), L-659286 (pyrrolidine, 1-((7-methoxy-8-oxo-3-(((1,2,5,6-tetrahydro-2-methyl-5,6-dioxo-1,2,4-triazin-3-yl)thio)methyl)-5-thia-1-azabicyclo(4.2.0)oct-2-en-2-yl)carbonyl)-, S,S-dioxide, (6R-cis)-), L-680833 (benzeneacetic acid, 4-((3,3-diethyl-1-(((1-(4-

methylphenyl)butyl)amino)carbonyl)-4-oxo-2-azetidinyl)oxy)-, (S-(R*,S*))-), FK-706 (L-prolinamide, N-[4-[[(carboxymethyl)amino]carbonyl]benzoyl]-L-valyl-N-[3,3,3-trifluoro-1-(1-methylethyl)-2-oxopropyl]-, monosodium salt), Roche R-665, or an analogue or derivative thereof).

10. FACTOR XA INHIBITORS

[0374] In another embodiment, the pharmacologically active compound is a factor Xa inhibitor (*e.g.*, CY-222, fondaparinux sodium (alpha-D-glucopyranoside, methyl O-2-deoxy-6-O-sulfo-2-(sulfoamino)-alpha-D-glucopyranosyl-(1-4)-O-ß-D-glucopyranuronosyl-(1-4)-O-2-deoxy-3,6-di-O-sulfo-2-(sulfoamino)-alpha-D-glucopyranosyl-(1-4)-O-2-O-sulfo-alpha-L-idopyranuronosyl-(1-4)-2-deoxy-2-(sulfoamino)-, 6-(hydrogen sulfate)), danaparoid sodium, or an analogue or derivative thereof).

11. FARNESYLTRANSFERASE INHIBITORS

[0375] In another embodiment, the pharmacologically active compound is a farnesyltransferase inhibitor (*e.g.*, dichlorobenzoprim (2,4-diamino-5-(4-(3,4-dichlorobenzylamino)-3-nitrophenyl)-6-ethylpyrimidine), B-581, B-956 (N-(8(R)-amino-2(S)-benzyl-5(S)-isopropyl-9-sulfanyl-3(Z),6(E)-nonadienoyl)-L-methionine), OSI-754, perillyl alcohol (1-cyclohexene-1-methanol, 4-(1-methylethenyl)-, RPR-114334, lonafarnib (1-piperidinecarboxamide, 4-(2-(4-((11R)-3,10-dibromo-8-chloro-6,11-dihydro-5H-benzo(5,6)cyclohepta(1,2-b)pyridin-11-yl)-1-piperidinyl)-2-oxoethyl)-), Sch-48755, Sch-226374, (7,8-dichloro-5H-dibenzo(b,e)(1,4)diazepin-11-yl)-pyridin-3-ylmethylamine, J-104126, L-639749, L-731734 (pentanamide, 2-((2-((2-amino-3-mercaptopropyl)amino)-3-methylpentyl)amino)-3-methyl-N-(tetrahydro-2-oxo-3-furanyl)-, (3S-(3R*(2R*(2R*(S*),3S*),3R*)))-), L-744832 (butanoic acid, 2-((2-((2-((2-amino-3-mercaptopropyl)amino)-3-methylpentyl)oxy)-1-oxo-3-phenylpropyl)amino)-4-(methylsulfonyl)-, 1-methylethyl ester, (2S-(1(R*(R*)),2R*(S*),3R*))-), L-745631 (1-piperazinepropanethiol, ß-amino-2-(2-methoxyethyl)-4-(1-naphthalenylcarbonyl)-, (ßR,2S)-), N-acetyl-N-naphthylmethyl-2(S)-((1-(4-cyanobenzyl)-1H-imidazol-5-yl)acetyl)amino-3(S)-methylpentamine, (2alpha)-2-hydroxy-24,25-dihydroxylanost-8-en-3-one, BMS-316810, UCF-1-C (2,4-decadienamide, N-(5-hydroxy-5-(7-((2-hydroxy-5-oxo-1-cyclopenten-1-yl)amino-oxo-1,3,5-heptatrienyl)-2-oxo-7-oxabicyclo(4.1.0)hept-3-en-3-yl)-2,4,6-trimethyl-, (1S-(1alpha,3(2E,4E,6S*),5 alpha, 5(1E,3E,5E), 6 alpha))-), UCF-116-B, ARGLABIN (3H-oxireno[8,8a]azuleno[4,5-b]furan-8(4aH)-one, 5,6,6a,7,9a,9b-hexahydro-1,4a-dimethyl-7-methylene-, (3aR,4aS,6aS,9aS,9bR)-) from ARGLABIN - Paracure, Inc. (Virginia Beach, VA), or an analogue or derivative thereof).

12. FIBRINOGEN ANTAGONISTS

[0376] In another embodiment, the pharmacologically active compound is a fibrinogen antagonist (*e.g.*, 2(S)-((p-toluenesulfonyl)amino)-3-(((5,6,7,8,-tetrahydro-4-oxo-5-(2-(piperidin-4-yl)ethyl)-4H-pyrazolo-(1,5-a)(1,4)diazepin-2-yl)carbonyl)-amino)propionic acid, streptokinase (kinase (enzyme-activating), strepto-), urokinase (kinase (enzyme-activating), uro-), plasminogen activator,

pamiteplase, monteplase, heberkinase, anistreplase, alteplase, pro-urokinase, picotamide (1,3-benzenedicarboxamide, 4-methoxy-N,N'-bis(3-pyridinylmethyl)-), or an analogue or derivative thereof).

13. GUANYLATE CYCLASE STIMULANTS

[0377] In another embodiment, the pharmacologically active compound is a guanylate cyclase stimulant (*e.g.*, isosorbide-5-mononitrate (D-glucitol, 1,4:3,6-dianhydro-, 5-nitrate), or an analogue or derivative thereof).

14. HEAT SHOCK PROTEIN 90 ANTAGONISTS

[0378] In another embodiment, the pharmacologically active compound is a heat shock protein 90 antagonist (*e.g.*, geldanamycin; NSC-33050 (17-allylaminogeldanamycin; 17-AAG), rifabutin (rifamycin XIV, 1',4-didehydro-1-deoxy-1,4-dihydro-5'-(2-methylpropyl)-1-oxo-), 17-DMAG, or an analogue or derivative thereof).

15. HMGCOA REDUCTASE INHIBITORS

[0379] In another embodiment, the pharmacologically active compound is an HMGCoA reductase inhibitor (*e.g.*, BCP-671, BB-476, fluvastatin (6-heptenoic acid, 7-(3-(4-fluorophenyl)-1-(1-methylethyl)-1H-indol-2-yl)-3,5-dihydroxy-, monosodium salt, (R*,S*-(E))-(±)-), dalvastatin (2H-pyran-2-one, 6-(2-(2-(2-(4-fluoro-3-methylphenyl)-4,4,6,6-tetramethyl-1-cyclohexen-1-yl)ethenyl)tetrahydro)-4-hydroxy-, (4alpha,6ß(E))-(+/-)-), glenvastatin (2H-pyran-2-one, 6-(2-(4-(4-fluorophenyl)-2-(1-methylethyl)-6-phenyl-3-pyridinyl)ethenyl)tetrahydro-4-hydroxy-, (4R-(4alpha,6ß(E)))-), S-2468, N-(1-oxododecyl)-4Alpha,10-dimethyl-8-aza-trans-decal-3ß-ol, atorvastatin calcium (1H-Pyrrole-1-heptanoic acid, 2-(4-fluorophenyl)-ß,delta-dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-((phenylamino)carbonyl)-, calcium salt (R-(R*,R*))-), CP-83101 (6,8-nonadienoic acid, 3,5-dihydroxy-9,9-diphenyl-, methyl ester, (R*,S*-(E))-(+/-)-), pravastatin (1-naphthaleneheptanoic acid, 1,2,6,7,8,8a-hexahydro-ß,delta,6-trihydroxy-2-methyl-8-(2-methyl-1-oxobutoxy)-, monosodium salt, (1S-(1 alpha(ßS*,deltaS*),2 alpha,6 alpha,8ß(R*),8a alpha))-), U-20685, pitavastatin (6-heptenoic acid, 7-(2-cyclopropyl-4-(4-fluorophenyl)-3-quinolinyl)-3,5-dihydroxy-, calcium salt (2:1), (S-(R*,S*-(E)))-), N-((1-methylpropyl)carbonyl)-8-(2-(tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl)ethyl)-perhydro-isoquinoline, dihydromevinolin (butanoic acid, 2-methyl-, 1,2,3,4,4a,7,8,8a-octahydro-3,7-dimethyl-8-(2-(tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl)ethyl)-1-naphthalenyl ester(1 alpha(R*), 3 alpha, 4a alpha,7ß,8ß(2S*,4S*),8aß))-), HBS-107, dihydromevinolin (butanoic acid, 2-methyl-, 1,2,3,4,4a,7,8,8a-octahydro-3,7-dimethyl-8-(2-(tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl)ethyl)-1-naphthalenyl ester(1 alpha(R*), 3 alpha,4a alpha,7ß,8ß(2S*,4S*),8aß))-), L-669262 (butanoic acid, 2,2-dimethyl-, 1,2,6,7,8,8a-hexahydro-3,7-dimethyl-6-oxo-8-(2-(tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl)ethyl)-1-naphthalenyl(1S-(1Alpha,7ß,8ß(2S*,4S*),8aß))-), simvastatin (butanoic acid, 2,2-dimethyl-, 1,2,3,7,8,8a-hexahydro-

3,7-dimethyl-8-(2-(tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl)ethyl)-1-naphthalenyl ester, (1S-(1alpha, 3alpha,7ß,8ß(2S*,4S*),8aß))-), rosuvastatin calcium (6-heptenoic acid, 7-(4-(4-fluorophenyl)-6-(1-methylethyl)-2-(methyl(methylsulfonyl)amino)-5-pyrimdinyl)-3,5-dihydroxy-calcium salt (2:1) (S-(R*, S*-(E)))), meglutol (2-hydroxy-2-methyl-1,3-propandicarboxylic acid), lovastatin (butanoic acid, 2-methyl-, 1,2,3,7,8,8a-hexahydro-3,7-dimethyl-8-(2-(tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl)ethyl)-1-naphthalenyl ester, (1S-(1 alpha.(R*),3 alpha,7ß,8ß(2S*,4S*),8aß))-), or an analogue or derivative thereof).

16. HYDROOROTATE DEHYDROGENASE INHIBITORS

[0380] In another embodiment, the pharmacologically active compound is a hydroorotate dehydrogenase inhibitor (*e.g.*, leflunomide (4-isoxazolecarboxamide, 5-methyl-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-), laflunimus (2-propenamide, 2-cyano-3-cyclopropyl-3-hydroxy-N-(3-methyl-4(trifluoromethyl)phenyl)-, (Z)-), or atovaquone (1,4-naphthalenedione, 2-[4-(4-chlorophenyl)cyclohexyl]-3-hydroxy-, trans-, or an analogue or derivative thereof).

17. IKK2 INHIBITORS

[0381] In another embodiment, the pharmacologically active compound is an IKK2 inhibitor (*e.g.*, MLN-120B, SPC-839, or an analogue or derivative thereof).

18. IL-1, ICE AND IRAK ANTAGONISTS

[0382] In another embodiment, the pharmacologically active compound is an IL-1, ICE or an IRAK antagonist (*e.g.*, E-5090 (2-propenoic acid, 3-(5-ethyl-4-hydroxy-3-methoxy-1-naphthalenyl)-2-methyl-, (Z)-), CH-164, CH-172, CH-490, AMG-719, iguratimod (N-(3-(formylamino)-4-oxo-6-phenoxy-4H-chromen-7-yl) methanesulfonamide), AV94-88, pralnacasan (6H-pyridazino(1,2-a)(1,2)diazepine-1-carboxamide, N-((2R,3S)-2-ethoxytetrahydro-5-oxo-3-furanyl)octahydro-9-((1-isoquinolinylcarbonyl)amino)-6,10-dioxo-, (1S,9S)-), (2S-cis)-5-(benzyloxycarbonylamino-1,2,4,5,6,7-hexahydro-4-(oxoazepino(3,2,1-hi)indole-2-carbonyl)-amino)-4-oxobutanoic acid, AVE-9488, esonarimod (benzenebutanoic acid, alpha-((acetylthio)methyl)-4-methyl-gamma-oxo-), pralnacasan (6H-pyridazino(1,2-a)(1,2)diazepine-1-carboxamide, N-((2R,3S)-2-ethoxytetrahydro-5-oxo-3-furanyl)octahydro-9-((1-isoquinolinylcarbonyl)amino)-6,10-dioxo-, (1S,9S)-), tranexamic acid (cyclohexanecarboxylic acid, 4-(aminomethyl)-, trans-), Win-72052, romazarit (Ro-31-3948) (propanoic acid, 2-((2-(4-chlorophenyl)-4-methyl-5-oxazolyl)methoxy)-2-methyl-), PD-163594, SDZ-224-015 (L-alaninamide N-((phenylmethoxy)carbonyl)-L-valyl-N-((1S)-3-((2,6-dichlorobenzoyl)oxy)-1-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-2-oxopropyl)-), L-709049 (L-alaninamide, N-acetyl-L-tyrosyl-L-valyl-N-(2-carboxy-1-formylethyl)-, (S)-), TA-383 (1H-imidazole, 2-(4-chlorophenyl)-4,5-dihydro-4,5-diphenyl-, monohydrochloride, cis-), EI-1507-1 (6a,12a-epoxybenz(a)anthracen-1,12(2H,7H)-dione, 3,4-dihydro-3,7-dihydroxy-8-methoxy-3-methyl-), ethyl 4-(3,4-dimethoxyphenyl)-6,7-dimethoxy-2-(1,2,4-triazol-1-yl methyl)quinoline-3-carboxylate, EI-1941-1,

TJ-114, anakinra (interleukin 1 receptor antagonist (human isoform x reduced), N2-L-methionyl-), IX-207-887 (acetic acid, (10-methoxy-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thien-4-ylidene)-), K-832, or an analogue or derivative thereof).

19. IL-4 AGONISTS

[0383] In another embodiment, the pharmacologically active compound is an IL-4 agonist (*e.g.*, glatiramir acetate (L-glutamic acid, polymer with L-alanine, L-lysine and L-tyrosine, acetate (salt)), or an analogue or derivative thereof).

20. IMMUNOMODULATORY AGENTS

[0384] In another embodiment, the pharmacologically active compound is an immunomodulatory agent (*e.g.*, biolimus, ABT-578, methylsulfamic acid 3-(2-methoxyphenoxy)-2-(((methylamino)sulfonyl)oxy)propyl ester, sirolimus (also referred to as rapamycin or RAPAMUNE (American Home Products, Inc., Madison, NJ)), CCI-779 (rapamycin 42-(3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropanoate)), LF-15-0195, NPC15669 (L-leucine, N-(((2,7-dimethyl-9H-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)-), NPC-15670 (L-leucine, N-(((4,5-dimethyl-9H-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)-), NPC-16570 (4-(2-(fluoren-9-yl)ethyloxy-carbonyl)aminobenzoic acid), sufosfamide (ethanol, 2-((3-(2-chloroethyl)tetrahydro-2H-1,3,2-oxazaphosphorin-2-yl)amino)-, methanesulfonate (ester), P-oxide), tresperimus (2-(N-(4-(3-aminopropylamino)butyl)carbamoyloxy)-N-(6-guanidinohexyl)acetamide), 4-(2-(fluoren-9-yl)ethoxycarbonylamino)-benzo-hydroxamic acid, iaquinimod, PBI-1411, azathioprine (6-((1-Methyl-4-nitro-1H-imidazol-5-yl)thio)-1H-purine), PBI0032, beclometasone, MDL-28842 (9H-purin-6-amine, 9-(5-deoxy-5-fluoro-ß-D-threo-pent-4-enofuranosyl)-, (Z)-), FK-788, AVE-1726, ZK-90695, ZK-90695, Ro-54864, didemnin-B, Illinois (didemnin A, N-(1-(2-hydroxy-1-oxopropyl)-L-prolyl)-, (S)-), SDZ-62-826 (ethanaminium, 2-((hydroxy((1-((octadecyloxy)carbonyl)-3-piperidinyl)methoxy)phosphinyl)oxy)-N,N,N-trimethyl-, inner salt), argyrin B ((4S,7S,13R,22R)-13-Ethyl-4-(1H-indol-3-ylmethyl)-7-(4-methoxy-1H-indol-3-ylmethyl)18,22-dimethyl-16-methyl-ene-24-thia-3,6,9,12,15,18,21,26-octaazabicyclo(21.2.1)-hexacosa-1(25),23(26)-diene-2,5,8,11,14,17,20-heptaone), everolimus (rapamycin, 42-O-(2-hydroxyethyl)-), SAR-943, L-687795, 6-((4-chlorophenyl)sulfinyl)-2,3-dihydro-2-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-3-oxo-4-pyridazinecarbonitrile, 91Y78 (1H-imidazo(4,5-c)pyridin-4-amine, 1-ß-D-ribofuranosyl-), auranofin (gold, (1-thio-ß-D-glucopyranose 2,3,4,6-tetraacetato-S)(triethylphosphine)-), 27-0-demethylrapamycin, tipredane (androsta-1,4-dien-3-one, 17-(ethylthio)-9-fluoro-11-hydroxy-17-(methylthio)-, (11ß,17 alpha)-), AI-402, LY-178002 (4-thiazolidinone, 5-((3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyphenyl)methylene)-), SM-8849 (2-thiazolamine, 4-(1-(2-fluoro(1,1'-biphenyl)-4-yl)ethyl)-N-methyl-), piceatannol, resveratrol, triamcinolone acetonide (pregna-1,4-diene-3,20-dione, 9-fluoro-11,21-dihydroxy-16,17-((1-methylethylidene)bis(oxy))-, (11ß,16 alpha)-), ciclosporin (cyclosporin A), tacrolimus (15,19-epoxy-3H-pyrido(2,1-c)(1,4)oxaazacyclotricosine-

1,7,20,21(4H,23H)-tetrone, 5,6,8,11,12,13,14,15,16,17,18,19,24,25,26,26a-hexadecahydro-5,19-dihydroxy-3-(2-(4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl)-1-methylethenyl)-14,16-dimethoxy-4,10,12,18-tetramethyl-8-(2-propenyl)-, (3S-(3R*(E(1S*,3S*,4S*)),4S*,5R*,8S*,9E,12R*,14R*,15S*,16R*,18S*,19S*,26aR*))-), gusperimus (heptanamide, 7-((aminoiminomethyl)amino)-N-(2-((4-((3-aminopropyl)amino)butyl)amino)-1-hydroxy-2-oxoethyl)-, (+/-)-), tixocortol pivalate (pregn-4-ene-3,20-dione, 21-((2,2-dimethyl-1-oxopropyl)thio)-11,17-dihydroxy-, (11ß)-), alefacept (1-92 LFA-3 (antigen) (human) fusion protein with immunoglobulin G1 (human hinge-CH2-CH3 gamma1-chain), dimer), halobetasol propionate (pregna-1,4-diene-3,20-dione, 21-chloro-6,9-difluoro-11-hydroxy-16-methyl-17-(1-oxopropoxy)-, (6Alpha,11ß,16ß)-), iloprost trometamol (pentanoic acid, 5-(hexahydro-5-hydroxy-4-(3-hydroxy-4-methyl-1-octen-6-ynyl)-2(1H)-pentalenylidene)-), beraprost (1H-cyclopenta(b)benzofuran-5-butanoic acid, 2,3,3a,8b-tetrahydro-2-hydroxy-1-(3-hydroxy-4-methyl-1-octen-6-ynyl)-), rimexolone (androsta-1,4-dien-3-one,11-hydroxy-16,17-dimethyl-17-(1-oxopropyl)-, (11ß,16Alpha,17ß)-), dexamethasone (pregna-1,4-diene-3,20-dione,9-fluoro-11,17,21-trihydroxy-16-methyl-, (11ß,16alpha)-), sulindac (cis-5-fluoro-2-methyl-1-((p-methylsulfinyl)benzylidene)indene-3-acetic acid), proglumetacin (1H-Indole-3-acetic acid, 1-(4-chlorobenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-, 2-(4-(3-((4-(benzoylamino)-5-(dipropylamino)-1,5-dioxopentyl)oxy)propyl)-1-piperazinyl)ethylester, (+/-)-), alclometasone dipropionate (pregna-1,4-diene-3,20-dione, 7-chloro-11-hydroxy-16-methyl-17,21-bis(1-oxopropoxy)-, (7alpha,11ß,16alpha)-), pimecrolimus (15,19-epoxy-3H-pyrido(2,1-c)(1,4)oxaazacyclotricosine-1,7,20,21(4H,23H)-tetrone, 3-(2-(4-chloro-3-methoxycyclohexyl)-1-methyletheny)-8-ethyl-5,6,8,11,12,13,14,15,16,17,18,19,24,25,26,26a-hexadecahydro-5,19-dihydroxy-14,16-dimethoxy-4,10,12,18-tetramethyl-, (3S-(3R*(E(1S*,3S*,4R*)),4S*,5R*,8S*,9E,12R*,14R*,15S*,16R*,18S*,19S*,26aR*))-), hydrocortisone-17-butyrate (pregn-4-ene-3,20-dione, 11,21-dihydroxy-17-(1-oxobutoxy)-, (11ß)-), mitoxantrone (9,10-anthracenedione, 1,4-dihydroxy-5,8-bis((2-((2-hydroxyethyl)amino)ethyl)amino)-), mizoribine (1H-imidazole-4-carboxamide, 5-hydroxy-1-ß-D-ribofuranosyl-), prednicarbate (pregna-1,4-diene-3,20-dione, 17-((ethoxycarbonyl)oxy)-11-hydroxy-21-(1-oxopropoxy)-, (11ß)-), iobenzarit (benzoic acid, 2-((2-carboxyphenyl)amino)-4-chloro-), glucametacin (D-glucose, 2-(((1-(4-chlorobenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1H-indol-3-yl)acetyl)amino)-2-deoxy-), fluocortolone monohydrate ((6 alpha)-fluoro-16alpha-methylpregna-1,4-dien-11ß,21-diol-3,20-dione), fluocortin butyl (pregna-1,4-dien-21-oic acid, 6-fluoro-11-hydroxy-16-methyl-3,20-dioxo-, butyl ester, (6alpha,11ß,16alpha)-), difluprednate (pregna-1,4-diene-3,20-dione, 21-(acetyloxy)-6,9-difluoro-11-hydroxy-17-(1-oxobutoxy)-, (6 alpha,11ß)-), diflorasone diacetate (pregna-1,4-diene-3,20-dione, 17,21-bis(acetyloxy)-6,9-difluoro-11-hydroxy-16-methyl-, (6Alpha,11ß,16ß)-), dexamethasone valerate (pregna-1,4-diene-3,20-dione, 9-fluoro-11,21-dihydroxy-16-methyl-17-((1-oxopentyl)oxy)-,

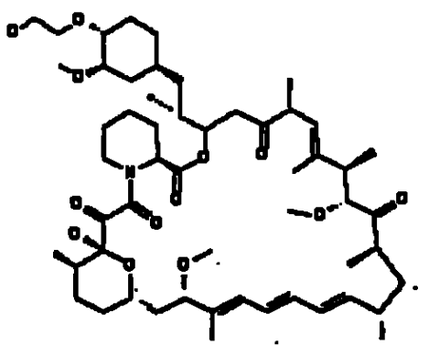
(11ß,16Alpha)-), methylprednisolone, deprodone propionate (pregna-1,4-diene-3,20-dione, 11-hydroxy-17-(1-oxopropoxy)-, (11.beta.)-), bucillamine (L-cysteine, N-(2-mercapto-2-methyl-1-oxopropyl)-), amcinonide (benzeneacetic acid, 2-amino-3-benzoyl-, monosodium salt, monohydrate), acemetacin (1H-indole-3-acetic acid, 1-(4-chlorobenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-, carboxymethyl ester), or an analogue or derivative thereof).

[0385] Further, analogues of rapamycin include tacrolimus and derivatives thereof (*e.g.*, EP0184162B1 and U.S. Patent No. 6,258,823) everolimus and derivatives thereof (*e.g.*, U.S. Patent No. 5,665,772). Further representative examples of sirolimus analogues and derivatives can be found in PCT Publication Nos. WO 97/10502, WO 96/41807, WO 96/35423, WO 96/03430, WO 96/00282, WO 95/16691, WO 95/15328, WO 95/07468, WO 95/04738, WO 95/04060, WO 94/25022, WO 94/21644, WO 94/18207, WO 94/10843, WO 94/09010, WO 94/04540, WO 94/02485, WO 94/02137, WO 94/02136, WO 93/25533, WO 93/18043, WO 93/13663, WO 93/11130, WO 93/10122, WO 93/04680, WO 92/14737, and WO 92/05179. Representative U.S. patents include U.S. Patent Nos. 6,342,507; 5,985,890; 5,604,234; 5,597,715; 5,583,139; 5,563,172; 5,561,228; 5,561,137; 5,541,193; 5,541,189; 5,534,632; 5,527,907; 5,484,799; 5,457,194; 5,457,182; 5,362,735; 5,324,644; 5,318,895; 5,310,903; 5,310,901; 5,258,389; 5,252,732; 5,247,076; 5,225,403; 5,221,625; 5,210,030; 5,208,241; 5,200,411; 5,198,421; 5,147,877; 5,140,018; 5,116,756; 5,109,112; 5,093,338; and 5,091,389.

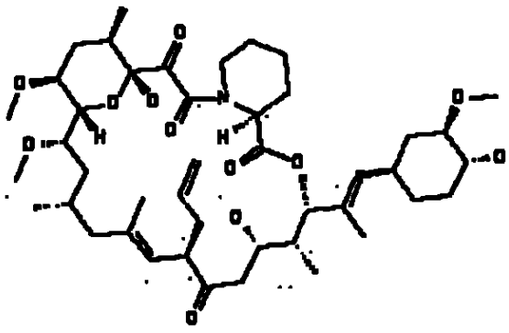
The structures of sirolimus, everolimus, and tacrolimus are provided below in Table 3:

TABLE 3

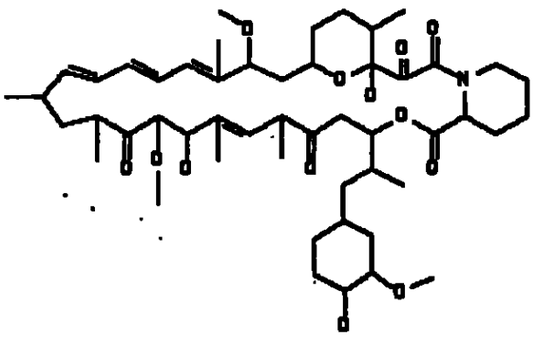
Name	Code Name	Company	Structure
Everolimus	SAR-943	Novartis	See below
Sirolimus RAPAMUNE Rapamycin	AY-22989 NSC-226080	Wyeth	See below
Tacrolimus	FK506	Fujusawa	See below



Everolimus



Tacrolimus



Sirolimus

[0386] Further sirolimus analogues and derivatives include tacrolimus and derivatives thereof (*e.g.*, EP0184162B1 and U.S. Patent No. 6,258,823) everolimus and derivatives thereof (*e.g.*, US Patent No. 5,665,772). Further representative examples of sirolimus analogues and derivatives include ABT-578 and others may be found in PCT Publication Nos. WO 97/10502, WO 96/41807, WO 96/35423, WO 96/03430, WO 9600282, WO 95/16691, WO 9515328, WO 95/07468, WO 95/04738, WO 95/04060, WO 94/25022, WO 94/21644, WO 94/18207, WO 94/10843, WO 94/09010, WO 94/04540, WO 94/02485, WO 94/02137, WO 94/02136, WO 93/25533, WO 93/18043, WO 93/13663, WO 93/11130, WO 93/10122, WO 93/04680, WO 92/14737, and WO 92/05179. Representative U.S. patents include U.S. Patent Nos. 6,342,507; 5,985,890; 5,604,234; 5,597,715; 5,583,139; 5,563,172; 5,561,228; 5,561,137; 5,541,193; 5,541,189; 5,534,632; 5,527,907; 5,484,799; 5,457,194; 5,457,182; 5,362,735; 5,324,644; 5,318,895; 5,310,903; 5,310,901; 5,258,389; 5,252,732; 5,247,076; 5,225,403; 5,221,625; 5,210,030; 5,208,241, 5,200,411; 5,198,421; 5,147,877; 5,140,018; 5,116,756; 5,109,112; 5,093,338; and 5,091,389.

[0387] In one aspect, the fibrosis-inhibiting agent may be, *e.g.*, rapamycin (sirolimus), everolimus, biolimus, tresperimus, auranofin, 27-0-demethylrapamycin, tacrolimus, gusperimus, pimecrolimus, or ABT-578.

21. INOSINE MONOPHOSPHATE DEHYDROGENASE INHIBITORS

[0388] In another embodiment, the pharmacologically active compound is an inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH) inhibitor (*e.g.*, mycophenolic acid, mycophenolate mofetil (4-hexenoic acid, 6-(1,3-dihydro-4-hydroxy-6-methoxy-7-methyl-3-oxo-5-isobenzofuranyl)-4-methyl-, 2-(4-morpholinyl)ethyl ester, (E)-), ribavirin (1H-1,2,4-triazole-3-carboxamide, 1-ß-D-ribofuranosyl-), tiazofurin (4-thiazolecarboxamide, 2-ß-D-ribofuranosyl-), viramidine, aminothiadiazole, thiophenfurin, tiazofurin) or an analogue or derivative thereof. Additional representative examples are included in U.S. Patent Nos. 5,536,747, 5,807,876, 5,932,600, 6,054,472, 6,128,582, 6,344,465, 6,395,763, 6,399,773, 6,420,403, 6,479,628, 6,498,178, 6,514,979, 6,518,291, 6,541,496, 6,596,747, 6,617,323, 6,624,184, Patent Application Publication Nos. 2002/0040022A1, 2002/0052513A1, 2002/0055483A1, 2002/0068346A1, 2002/0111378A1, 2002/0111495A1, 2002/0123520A1, 2002/0143176A1, 2002/0147160A1, 2002/0161038A1, 2002/0173491A1, 2002/0183315A1, 2002/0193612A1, 2003/0027845A1, 2003/0068302A1, 2003/0105073A1, 2003/0130254A1, 2003/0143197A1, 2003/0144300A1, 2003/0166201A1, 2003/0181497A1, 2003/0186974A1, 2003/0186989A1, 2003/0195202A1, and PCT Publication Nos. WO 0024725A1, WO 00/25780A1, WO 00/26197A1, WO 00/51615A1, WO 00/56331A1, WO 00/73288A1, WO 01/00622A1, WO 01/66706A1, WO 01/79246A2, WO 01/81340A2, WO 01/85952A2, WO 02/16382A1, WO 02/18369A2, WO 2051814A1, WO 2057287A2, WO2057425A2, WO 2060875A1, WO 2060896A1, WO 2060898A1, WO 2068058A2, WO 3020298A1, WO 3037349A1, WO

3039548A1, WO 3045901A2, WO 3047512A2, WO 3053958A1, WO 3055447A2, WO 3059269A2, WO 3063573A2, WO 3087071A1, WO 90/01545A1, WO 97/40028A1, WO 97/41211A1, WO 98/40381A1, and WO 99/55663A1).

22. LEUKOTRIENE INHIBITORS

[0389] In another embodiment, the pharmacologically active compound is a leukotriene inhibitor (*e.g.*, ONO-4057(benzenepropanoic acid, 2-(4-carboxybutoxy)-6-((6-(4-methoxyphenyl)-5-hexenyl)oxy)-, (E)-), ONO-LB-448, pirodomast 1,8-naphthyridin-2(1H)-one, 4-hydroxy-1-phenyl-3-(1-pyrrolidinyl)-, Sch-40120 (benzo(b)(1,8)naphthyridin-5(7H)-one, 10-(3-chlorophenyl)-6,8,9,10-tetrahydro-), L-656224 (4-benzofuranol, 7-chloro-2-((4-methoxyphenyl)methyl)-3-methyl-5-propyl-), MAFP (methyl arachidonyl fluorophosphonate), ontazolast (2-benzoxazolamine, N-(2-cyclohexyl-1-(2-pyridinyl)ethyl)-5-methyl-, (S)-), amelubant (carbamic acid, ((4-((3-((4-(1-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl)phenoxy)methyl)phenyl)methoxy)phenyl)iminomethyl)- ethyl ester), SB-201993 (benzoic acid, 3-((((6-((1E)-2-carboxyethenyl)-5-((8-(4-methoxyphenyl)octyl)oxy)-2-pyridinyl)methyl)thio)methyl)-), LY-203647 (ethanone, 1-(2-hydroxy-3-propyl-4-(4-(2-(4-(1H-tetrazol-5-yl)butyl)-2H-tetrazol-5-yl)butoxy)phenyl)-), LY-210073, LY-223982 (benzenepropanoic acid, 5-(3-carboxybenzoyl)-2-((6-(4-methoxyphenyl)-5-hexenyl)oxy)-, (E)-), LY-293111 (benzoic acid, 2-(3-(3-((5-ethyl-4'-fluoro-2-hydroxy(1,1'-biphenyl)-4-yl)oxy)propoxy)-2-propylphenoxy)-), SM-9064 (pyrrolidine, 1-(4,11-dihydroxy-13-(4-methoxyphenyl)-1-oxo-5,7,9-tridecatrienyl)-, (E,E,E)-), T-0757 (2,6-octadienamide, N-(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-3,7-dimethyl-, (2E)-), or an analogue or derivative thereof).

23. MCP-1 ANTAGONISTS

[0390] In another embodiment, the pharmacologically active compound is a MCP-1 antagonist (*e.g.*, nitronaproxen (2-napthalenecacetic acid, 6-methoxy-alpha-methyl 4-(nitrooxy)butyl ester (alpha S)-), bindarit (2-(1-benzylindazol-3-ylmethoxy)-2-methylpropanoic acid), 1-alpha-25 dihydroxy vitamin D_3 or an analogue or derivative thereof).

24. MMP INHIBITORS

[0391] In another embodiment, the pharmacologically active compound is a matrix metalloproteinase (MMP) inhibitor (*e.g.*, D-9120, doxycycline (2-naphthacenecarboxamide, 4-(dimethylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydro-3,5,10,12,12a-pentahydroxy-6-methyl-1,11-dioxo-(4S-(4 alpha, 4a alpha, 5 lpha, 5a alpha, 6 alpha, 12a alpha))-), BB-2827, BB-1101 (2S-allyl-N1-hydroxy-3R-isobutyl-N4-(1S-methylcarbamoyl-2-phenylethyl)-succinamide), BB-2983, solimastat (N'-(2,2-dimethyl-1(S)-(N-(2-pyridyl)carbamoyl)propyl)-N4-hydroxy-2(R)-isobutyl-3(S)-methoxysuccinamide), batimastat (butanediamide, N4-hydroxy-N1-(2-(methylamino)-2-oxo-1-(phenylmethyl)ethyl)-2-(2-methylpropyl)-3-((2-thienylthio)methyl)-, (2R-(1(S*),2R*,3S*))-), CH-138, CH-5902, D-1927, D-5410, EF-13 (gamma-linolenic acid lithium salt),CMT-3 (2-

naphthacenecarboxamide, 1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydro-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-, (4aS,5aR,12aS)-), marimastat (N-(2,2-dimethyl-1(S)-(N-methylcarbamoyl)propyl)-N,3(S)-dihydroxy-2(R)-isobutylsuccinamide), TIMP'S,ONO-4817, rebimastat (L-Valinamide, N-((2S)-2-mercapto-1-oxo-4-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)butyl)-L-leucyl-N,3-dimethyl-), PS-508, CH-715, nimesulide (methanesulfonamide, N-(4-nitro-2-phenoxyphenyl)-), hexahydro-2-(2(R)-(1(RS)-(hydroxycarbamoyl)-4-phenylbutyl)nonanoyl)-N-(2,2,6,6-etramethyl-4-piperidinyl)-3(S)-pyridazine carboxamide, Rs-113-080, Ro-1130830, cipemastat (1-piperidinebutanamide, B-(cyclopentylmethyl)-N-hydroxy-gamma-oxo-alpha-((3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)methyl)-,(alpha R,BR)-), 5-(4'-biphenyl)-5-(N-(4-nitrophenyl)piperazinyl)barbituric acid, 6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-norharman-1-carboxylic acid, Ro-31-4724 (L-alanine, N-(2-(2-(hydroxyamino)-2-oxoethyl)-4-methyl-1-oxopentyl)-L-leucyl-, ethyl ester), prinomastat (3-thiomorpholinecarboxamide, N-hydroxy-2,2-dimethyl-4-((4-(4-pyridinyloxy) phenyl)sulfonyl)-, (3R)-), AG-3433 (1H-pyrrole-3-propanic acid, 1-(4'-cyano(1,1'-biphenyl)-4-yl)-b-((((3S)-tetrahydro-4,4-dimethyl-2-oxo-3-furanyl)amino)carbonyl)-, phenylmethyl ester, (bS)-), PNU-142769 (2H-Isoindole-2-butanamide, 1,3-dihydro-N-hydroxy-alpha-((3S)-3-(2-methylpropyl)-2-oxo-1-(2-phenylethyl)-3-pyrrolidinyl)-1,3-dioxo-, (alpha R)-), (S)-1-(2-(((((4,5-dihydro-5-thioxo-1,3,4-thiadiazol-2-yl)amino)-carbonyl)amino)-1-oxo-3-(pentafluorophenyl)propyl)-4-(2-pyridinyl)piperazine, SU-5402 (1H-pyrrole-3-propanoic acid, 2-((1,2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidene)methyl)-4-methyl-), SC-77964, PNU-171829, CGS-27023A, N-hydroxy-2(R)-((4-methoxybenzene-sulfonyl)(4-picolyl)amino)-2-(2-tetrahydrofuranyl)-acetamide, L-758354 ((1,1'-biphenyl)-4-hexanoic acid, alpha-butyl-gamma-(((2,2-dimethyl-1-((methylamino)carbonyl)propyl)amino)carbonyl)-4'-fluoro-, (alpha S-(alpha R*, gammaS*(R*)))-, GI-155704A, CPA-926, TMI-005, XL-784, or an analogue or derivative thereof). Additional representative examples are included in U.S. Patent Nos. 5,665,777; 5,985,911; 6,288,261; 5,952,320; 6,441,189; 6,235,786; 6,294,573; 6,294,539; 6,563,002; 6,071,903; 6,358,980; 5,852,213; 6,124,502; 6,160,132; 6,197,791; 6,172,057; 6,288,086; 6,342,508; 6,228,869; 5,977,408; 5,929,097; 6,498,167; 6,534,491; 6,548,524; 5,962,481; 6,197,795; 6,162,814; 6,441,023; 6,444,704; 6,462,073; 6,162,821; 6,444,639; 6,262,080; 6,486,193; 6,329,550; 6,544,980; 6,352,976; 5,968,795; 5,789,434; 5,932,763; 6,500,847; 5,925,637; 6,225,314; 5,804,581; 5,863,915; 5,859,047; 5,861,428; 5,886,043; 6,288,063; 5,939,583; 6,166,082; 5,874,473; 5,886,022; 5,932,577; 5,854,277; 5,886,024; 6,495,565; 6,642,255; 6,495,548; 6,479,502; 5,696,082; 5,700,838; 6,444,639; 6,262,080; 6,486,193; 6,329,550; 6,544,980; 6,352,976; 5,968,795; 5,789,434; 5,932,763; 6,500,847; 5,925,637; 6,225,314; 5,804,581; 5,863,915; 5,859,047; 5,861,428; 5,886,043; 6,288,063; 5,939,583; 6,166,082; 5,874,473; 5,886,022; 5,932,577; 5,854,277; 5,886,024; 6,495,565; 6,642,255; 6,495,548; 6,479,502; 5,696,082; 5,700,838; 5,861,436; 5,691,382; 5,763,621; 5,866,717; 5,902,791; 5,962,529; 6,017,889; 6,022,873; 6,022,898; 6,103,739; 6,127,427; 6,258,851; 6,310,084; 6,358,987; 5,872,152; 5,917,090; 6,124,329; 6,329,373; 6,344,457;

5,698,706; 5,872,146; 5,853,623; 6,624,144; 6,462,042; 5,981,491; 5,955,435; 6,090,840; 6,114,372; 6,566,384; 5,994,293; 6,063,786; 6,469,020; 6,118,001; 6,187,924; 6,310,088; 5,994,312; 6,180,611; 6,110,896; 6,380,253; 5,455,262; 5,470,834; 6,147,114; 6,333,324; 6,489,324; 6,362,183; 6,372,758; 6,448,250; 6,492,367; 6,380,258; 6,583,299; 5,239,078; 5,892,112; 5,773,438; 5,696,147; 6,066,662; 6,600,057; 5,990,158; 5,731,293; 6,277,876; 6,521,606; 6,168,807; 6,506,414; 6,620,813; 5,684,152; 6,451,791; 6,476,027; 6,013,649; 6,503,892; 6,420,427; 6,300,514; 6,403,644; 6,177,466; 6,569,899; 5,594,006; 6,417,229; 5,861,510; 6,156,798; 6,387,931; 6,350,907; 6,090,852; 6,458,822; 6,509,337; 6,147,061; 6,114,568; 6,118,016; 5,804,593; 5,847,153; 5,859,061; 6,194,451; 6,482,827; 6,638,952; 5,677,282; 6,365,630; 6,130,254; 6,455,569; 6,057,369; 6,576,628; 6,110,924; 6,472,396; 6,548,667; 5,618,844; 6,495,578; 6,627,411; 5,514,716; 5,256,657; 5,773,428; 6,037,472; 6,579,890; 5,932,595; 6,013,792; 6,420,415; 5,532,265; 5,691,381; 5,639,746; 5,672,598; 5,830,915; 6,630,516; 5,324,634; 6,277,061; 6,140,099; 6,455,570; 5,595,885; 6,093,398; 6,379,667; 5,641,636; 5,698,404; 6,448,058; 6,008,220; 6,265,432; 6,169,103; 6,133,304; 6,541,521; 6,624,196; 6,307,089; 6,239,288; 5,756,545; 6,020,366; 6,117,869; 6,294,674; 6,037,361; 6,399,612; 6,495,568; 6,624,177; 5,948,780; 6,620,835; 6,284,513; 5,977,141; 6,153,612; 6,297,247; 6,559,142; 6,555,535; 6,350,885; 5,627,206; 5,665,764; 5,958,972; 6,420,408; 6,492,422; 6,340,709; 6,022,948; 6,274,703; 6,294,694; 6,531,499; 6,465,508; 6,437,177; 6,376,665; 5,268,384; 5,183,900; 5,189,178; 6,511,993; 6,617,354; 6,331,563; 5,962,466; 5,861,427; 5,830,869; and 6,087,359.

25. NF KAPPA B INHIBITORS

[0392] In another embodiment, the pharmacologically active compound is a NF kappa B (NFKB) inhibitor (*e.g.*, AVE-0545, Oxi-104 (benzamide, 4-amino-3-chloro-N-(2-(diethylamino)ethyl)-), dexlipotam, R-flurbiprofen ((1,1'-biphenyl)-4-acetic acid, 2-fluoro-alpha-methyl), SP100030 (2-chloro-N-(3,5-di(trifluoromethyl)phenyl)-4-(trifluoromethyl)pyrimidine-5-carboxamide), AVE-0545, Viatris, AVE-0547, Bay 11-7082, Bay 11-7085, 15 deoxy-prostaylandin J2, bortezomib (boronic acid, ((1R)-3-methyl-1-(((2S)-1-oxo-3-phenyl-2-((pyrazinylcarbonyl)amino)propyl)amino)butyl)-, benzamide an d nicotinamide derivatives that inhibit NF-kappaB, such as those described in U.S. Patent Nos. 5,561,161 and 5,340,565 (OxiGene), PG490-88Na, or an analogue or derivative thereof).

26. NO AGONISTS

[0393] In another embodiment, the pharmacologically active compound is a NO antagonist (*e.g.*, NCX-4016 (benzoic acid, 2-(acetyloxy)-, 3-((nitrooxy)methyl)phenyl ester, NCX-2216, L-arginine or an analogue or derivative thereof).

27. P38 MAP KINASE INHIBITORS

[0394] In another embodiment, the pharmacologically active compound is a p38 MAP kinase inhibitor (*e.g.*, GW-2286, CGP-52411, BIRB-798, SB220025, RO-320-1195, RWJ-67657, RWJ-68354, SCIO-469, SCIO-323, AMG-548, CMC-146, SD-31145, CC-8866, Ro-320-1195, PD-98059

(4H-1-benzopyran-4-one, 2-(2-amino-3-methoxyphenyl)-), CGH-2466, doramapimod, SB-203580 (pyridine, 4-(5-(4-fluorophenyl)-2-(4-(methylsulfinyl)phenyl)-1H-imidazol-4-yl)-), SB-220025 ((5-(2-amino-4-pyrimidinyl)-4-(4-fluorophenyl)-1-(4-piperidinyl)imidazole), SB-281832, PD169316, SB202190, GSK-681323, EO-1606, GSK-681323, or an analogue or derivative thereof). Additional representative examples are included in U.S. Patent Nos. 6,300,347; 6,316,464; 6,316,466; 6,376,527; 6,444,696; 6,479,507; 6,509,361; 6,579,874; 6,630,485, U.S. Patent Application Publication Nos. 2001/0044538A1; 2002/0013354A1; 2002/0049220A1; 2002/0103245A1; 2002/0151491A1; 2002/0156114A1; 2003/0018051A1; 2003/0073832A1; 2003/0130257A1; 2003/0130273A1; 2003/0130319A1; 2003/0139388A1; 20030139462A1; 2003/0149031A1; 2003/0166647A1; 2003/0181411A1; and PCT Publication Nos. WO 00/63204A2; WO 01/21591A1; WO 01/35959A1; WO 01/74811A2; WO 02/18379A2; WO 2064594A2; WO 2083622A2; WO 2094842A2; WO 2096426A1; WO 2101015A2; WO 2103000A2; WO 3008413A1; WO 3016248A2; WO 3020715A1; WO 3024899A2; WO 3031431A1; WO3040103A1; WO 3053940A1; WO 3053941A2; WO 3063799A2; WO 3079986A2; WO 3080024A2; WO 3082287A1; WO 97/44467A1; WO 99/01449A1; and WO 99/58523A1.

28. PHOSPHODIESTERASE INHIBITORS

[0395] In another embodiment, the pharmacologically active compound is a phosphodiesterase inhibitor (*e.g.*, CDP-840 (pyridine, 4-((2R)-2-(3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl)-2-phenylethyl)-), CH-3697, CT-2820, D-22888 (imidazo(1,5-a)pyrido(3,2-e)pyrazin-6(5H)-one, 9-ethyl-2-methoxy-7-methyl-5-propyl-), D-4418 (8-methoxyquinoline-5-(N-(2,5-dichloropyridin-3-yl))carboxamide), 1-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-2-(2,6-dichloro-4-pyridyl) ethanone oxime, D-4396, ONO-6126, CDC-998, CDC-801, V-11294A (3-(3-(cyclopentyloxy)-4-methoxybenzyl)-6-(ethylamino)-8-isopropyl-3H-purine hydrochloride), S,S'-methylene-bis(2-(8-cyclopropyl-3-propyl-6-(4-pyridylmethylamino)-2-thio-3H-purine)) tetrahydrochloride, rolipram (2-pyrrolidinone, 4-(3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl)-), CP-293121, CP-353164 (5-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)pyridine-2-carboxamide), oxagrelate (6-phthalazinecarboxylic acid, 3,4-dihydro-1-(hydroxymethyl)-5,7-dimethyl-4-oxo-, ethyl ester), PD-168787, ibudilast (1-propanone, 2-methyl-1-(2-(1-methylethyl)pyrazolo(1,5-a)pyridin-3-yl)-), oxagrelate (6-phthalazinecarboxylic acid, 3,4-dihydro-1-(hydroxymethyl)-5,7-dimethyl-4-oxo-, ethyl ester), griseolic acid (alpha-L-talo-oct-4-enofuranuronic acid, 1-(6-amino-9H-purin-9-yl)-3,6-anhydro-6-C-carboxy-1,5-dideoxy-), KW-4490, KS-506, T-440, roflumilast (benzamide, 3-(cyclopropylmethoxy)-N-(3,5-dichloro-4-pyridinyl)-4-(difluoromethoxy)-), rolipram, milrinone, triflusinal (benzoic acid, 2-(acetyloxy)-4-(trifluoromethyl)-), anagrelide hydrochloride (imidazo(2,1-b)quinazolin-2(3H)-one, 6,7-dichloro-1,5-dihydro-, monohydrochloride), cilostazol (2(1H)-quinolinone, 6-(4-(1-cyclohexyl-1H-tetrazol-5-yl)butoxy)-3,4-dihydro-), propentofylline (1H-purine-2,6-dione, 3,7-dihydro-3-methyl-1-(5-oxohexyl)-7-propyl-),

sildenafil citrate (piperazine, 1-((3-(4,7-dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1H-pyrazolo(4,3-d)pyrimidin-5-yl)-4-ethoxyphenyl)sulfonyl)-4-methyl, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate- (1:1)), tadalafil (pyrazino(1',2':1,6)pyrido(3,4-b)indole1,4-dione, 6-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-methyl-, (6R-trans)), vardenafil (piperazine, 1-(3-(1,4-dihydro-5-methyl(-4-oxo-7-propylimidazo(5,1-f)(1,2,4)-triazin-2-yl)-4-ethoxyphenyl)sulfonyl)-4-ethyl-), milrinone ((3,4'-bipyridine)-5-carbonitrile, 1,6-dihydro-2-methyl-6-oxo-), enoximone (2H-imidazol-2-one, 1,3-dihydro-4-methyl-5-(4-(methylthio)benzoyl)-), theophylline (1H-purine-2,6-dione, 3,7-dihydro-1,3-dimethyl-), ibudilast (1-propanone, 2-methyl-1-(2-(1-methylethyl)pyrazolo(1,5-a)pyridin-3-yl)-), aminophylline (1H-purine-2,6-dione, 3,7-dihydro-1,3-dimethyl-, compound with 1,2-ethanediamine (2:1)-), acebrophylline (7H-purine-7-acetic acid, 1,2,3,6-tetrahydro-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-, compd. with trans-4-(((2-amino-3,5-dibromophenyl)methyl)amino)cyclohexanol (1:1)), piafibride (propanamide, 2-(4-chlorophenoxy)-2-methyl-N-(((4-morpholinylmethyl)amino)carbonyl)-), ioprinone hydrochloride (3-pyridinecarbonitrile, 1,2-dihydro-5-imidazo(1,2-a)pyridin-6-yl-6-methyl-2-oxo-, monohydrochloride-), fosfosal (benzoic acid, 2-(phosphonooxy)-), amrinone ((3,4'-bipyridin)-6(1H)-one, 5-amino-, or an analogue or derivative thereof).

[0396] Other examples of phosphodiesterase inhibitors include denbufylline (1H-purine-2,6-dione, 1,3-dibutyl-3,7-dihydro-7-(2-oxopropyl)-), propentofylline (1H-purine-2,6-dione, 3,7-dihydro-3-methyl-1-(5-oxohexyl)-7-propyl-) and pelrinone (5-pyrimidinecarbonitrile, 1,4-dihydro-2-methyl-4-oxo-6-[(3-pyridinylmethyl)amino]-).

[0397] Other examples of phosphodiesterase III inhibitors include enoximone (2H-imidazol-2-one, 1,3-dihydro-4-methyl-5-[4-(methylthio)benzoyl]-), and saterinone (3-pyridinecarbonitrile, 1,2-dihydro-5-[4-[2-hydroxy-3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]propoxy]phenyl]-6-methyl-2-oxo-).

[0398] Other examples of phosphodiesterase IV inhibitors include AWD-12-281, 3-quinolinecarboxylic acid, 1-ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-), tadalafil (pyrazino(1',2':1,6)pyrido(3,4-b)indole1,4-dione, 6-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-methyl-, (6R-trans)), and filaminast (ethanone, 1-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-, O-(aminocarbonyl)oxime, (1E)-)

[0399] Another example of a phosphodiesterase V inhibitor is vardenafil (piperazine, 1-(3-(1,4-dihydro-5-methyl(-4-oxo-7-propylimidazo(5,1-f)(1,2,4)-triazin-2-yl)-4-ethoxyphenyl)sulfonyl)-4-ethyl-).

29. TGF BETA INHIBITORS

[0400] In another embodiment, the pharmacologically active compound is a TGF beta Inhibitor (*e.g.*, mannose-6-phosphate, LF-984, tamoxifen (ethanamine, 2-(4-(1,2-diphenyl-1-butenyl)phenoxy)-N,N-dimethyl-, (Z)-), tranilast, or an analogue or derivative thereof).

30. THROMBOXANE A2 ANTAGONISTS

[0401] In another embodiment, the pharmacologically active compound is a thromboxane A2 antagonist (*e.g.*, CGS-22652 (3-pyridineheptanoic acid, γ-(4-(((4-chlorophenyl)sulfonyl)amino)butyl)-, (.+-.)-), ozagrel (2-propenoic acid, 3-(4-(1H-imidazol-1-ylmethyl)phenyl)-, (E)-), argatroban (2-piperidinecarboxylic acid, 1-(5-((aminoiminomethyl)amino)-1-oxo-2-(((1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-8-quinolinyl)sulfonyl)amino)pentyl)-4-methyl-), ramatroban (9H-carbazole-9-propanoic acid, 3-(((4-fluorophenyl)sulfonyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydro-, (R)-), torasemide (3-pyridinesulfonamide, N-(((1-methylethyl)amino)carbonyl)-4-((3-methylphenyl)amino)-), gamma linoleic acid ((Z,Z,Z)-6,9,12-octadecatrienoic acid), seratrodast (benzeneheptanoic acid, zeta-(2,4,5-trimethyl-3,6-dioxo-1,4-cyclohexadien-1-yl)-, (+/-)-, or an analogue or derivative thereof).

31. TNFA ANTAGONISTS AND TACE INHIBITORS

[0402] In another embodiment, the pharmacologically active compound is a TNFa antagonist or TACE inhibitor (*e.g.*, E-5531 (2-deoxy-6-0-(2-deoxy-3-0-(3(R)-(5(Z)-dodecenoyloxy)-decyl)-6-0-methyl-2-(3-oxotetradecanamido)-4-O-phosphono-ß-D-glucopyranosyl)-3-0-(3(R)-hydroxydecyl)-2-(3-oxotetradecanamido)-alpha-D-glucopyranose-1-O-phosphate), AZD-4717, glycophosphopeptical, UR-12715 (B=benzoic acid, 2-hydroxy-5-((4-(3-(4-(2-methyl-1H-imidazol(4,5-c)pyridin-1-yl)methyl)-1-piperidinyl)-3-oxo-1-phenyl-1-propenyl)phenyl)azo) (Z)), PMS-601, AM-87, xyloadenosine (9H-purin-6-amine, 9-ß-D-xylofuranosyl-), RDP-58, RDP-59, BB2275, benzydamine, E-3330 (undecanoic acid, 2-((4,5-dimethoxy-2-methyl-3,6-dioxo-1,4-cyclohexadien-1-yl)methylene)-, (E)-), N-(D,L-2-(hydroxyaminocarbonyl)methyl-4-methylpentanoyl)-L-3-(2'-naphthyl)alanyl-L-alanine, 2-aminoethyl amide, CP-564959, MLN-608, SPC-839, ENMD-0997, Sch-23863 ((2-(10,11-dihydro-5-ethoxy-5H-dibenzo (a,d) cyclohepten-5-yl)-N, N-dimethyl-ethanamine), SH-636, PKF-241-466, PKF-242-484, TNF-484A, cilomilast (cis-4-cyano-4-(3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl)cyclohexane-1-carboxylic acid), GW-3333, GW-4459, BMS-561392, AM-87, cloricromene (acetic acid, ((8-chloro-3-(2-(diethylamino)ethyl)-4-methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl)oxy)-, ethyl ester), thalidomide (1H-Isoindole-1,3(2H)-dione, 2-(2,6-dioxo-3-piperidinyl)-), vesnarinone (piperazine, 1-(3,4-dimethoxybenzoyl)-4-(1,2,3,4-tetrahydro-2-oxo-6-quinolinyl)-), infliximab, lentinan, etanercept (1-235-tumor necrosis factor receptor (human) fusion protein with 236-467-immunoglobulin G1 (human gamma1-chain Fc fragment)), diacerein (2-anthracenecarboxylic acid, 4,5-bis(acetyloxy)-9,10-dihydro-9,10-dioxo-, or an analogue or derivative thereof).

32. TYROSINE KINASE INHIBITORS

[0403] In another embodiment, the pharmacologically active compound is a tyrosine kinase inhibitor (*e.g.*, SKI-606, ER-068224, SD-208, N-(6-benzothiazolyl)-4-(2-(1-piperazinyl)pyrid-5-yl)-2-pyrimidineamine, celastrol (24,25,26-trinoroleana-1(10),3,5,7-tetraen-29-oic acid, 3-hydroxy-9,13-

dimethyl-2-oxo-, (9 beta.,13alpha,14ß,20 alpha)-), CP-127374 (geldanamycin, 17-demethoxy-17-(2-propenylamino)-), CP-564959, PD-171026, CGP-52411 (1H-Isoindole-1,3(2H)-dione, 4,5-bis(phenylamino)-), CGP-53716 (benzamide, N-(4-methyl-3-((4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl)amino)phenyl)-), imatinib (4-((methyl-1-piperazinyl)methyl)-N-(4-methyl-3-((4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl)amino)-phenyl)benzamide methanesulfonate), NVP-AAK980-NX, KF-250706 (13-chloro,5(R),6(S)-epoxy-14,16-dihydroxy-11-(hydroyimino)-3(R)-methyl-3,4,5,6,11,12-hexahydro-1H-2-benzoxacyclotetradecin-1-one), 5-(3-(3-methoxy-4-(2-((E)-2-phenylethenyl)-4-oxazolylmethoxy)phenyl)propyl)-3-(2-((E)-2-phenylethenyl)-4-oxazolylmethyl)-2,4-oxazolidinedione, genistein, NV-06, or an analogue or derivative thereof).

33. VITRONECTIN INHIBITORS

[0404] In another embodiment, the pharmacologically active compound is a vitronectin inhibitor (*e.g.*, O-(9,10-dimethoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-4-((1,4,5,6-tetrahydro-2-pyrimidinyl)hydrazono)-8-benz(e)azulenyl)-N-((phenylmethoxy)carbonyl)-DL-homoserine 2,3-dihydroxypropyl ester, (2S)-benzoylcarbonylamino-3-(2-((4S)-(3-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylamino)-propyl)-2,5-dioxo-imidazolidin-1-yl)-acetylamino)-propionate, Sch-221153, S-836, SC-68448 (ß-((2-2-(((3-((aminoiminomethyl)amino)-phenyl)carbonyl)amino)acetyl)amino)-3,5-dichlorobenzenepropanoic acid), SD-7784, S-247, or an analogue or derivative thereof).

34. FIBROBLAST GROWTH FACTOR INHIBITORS

[0405] In another embodiment, the pharmacologically active compound is a fibroblast growth factor inhibitor (*e.g.*, CT-052923 (((2H-benzo(d)1,3-dioxalan-5-methyl)amino)(4-(6,7-dimethoxyquinazolin-4-yl)piperazinyl)methane-1-thione), or an analogue or derivative thereof).

35. PROTEIN KINASE INHIBITORS

[0406] In another embodiment, the pharmacologically active compound is a protein kinase inhibitor (*e.g.*, KP-0201448, NPC15437 (hexanamide, 2,6-diamino-N-((1-(1-oxotridecyl)-2-piperidinyl)methyl)-), fasudil (1H-1,4-diazepine, hexahydro-1-(5-isoquinolinylsulfonyl)-), midostaurin (benzamide, N-(2,3,10,11,12,13-hexahydro-10-methoxy-9-methyl-1-oxo-9,13-epoxy-1H,9H-diindolo(1,2,3-gh:3',2',1'-lm)pyrrolo(3,4-j)(1,7)benzodiazonin-11-yl)-N-methyl-, (9Alpha,10ß,11ß,13Alpha)-),fasudil (1H-1,4-diazepine, hexahydro-1-(5-isoquinolinylsulfonyl)-, dexniguldipine (3,5-pyridinedicarboxylic acid, 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-, 3-(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)propyl methyl ester, monohydrochloride, (R)-), LY-317615 (1H-pyrole-2,5-dione, 3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-4-[1-[1-(2-pyridinylmethyl)-4-piperidinyl]-1H-indol-3-yl]-, monohydrochloride), perifosine (piperidinium, 4-[[hydroxy(octadecyloxy)phosphinyl]oxy]-1,1-dimethyl-, inner salt), LY-333531 (9H,18H-5,21:12,17-dimethenodibenzo(e,k)pyrrolo(3,4-h)(1,4,13)oxadiazacyclohexadecine-18,20(19H)-dione,9-((dimethylamino)methyl)-6,7,10,11-

tetrahydro-, (S)-), Kynac; SPC-100270 (1,3-octadecanediol, 2-amino-, [S-(R*,R*)]-), Kynacyte, or an analogue or derivative thereof).

36. PDGF RECEPTOR KINASE INHIBITORS

[0407] In another embodiment, the pharmacologically active compound is a PDGF receptor kinase inhibitor (*e.g.*, RPR-127963E, or an analogue or derivative thereof).

37. ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR RECEPTOR KINASE INHIBITORS

[0408] In another embodiment, the pharmacologically active compound is an endothelial growth factor receptor kinase inhibitor (*e.g.*, CEP-7055, SU-0879 ((E)-3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-2-(aminothiocarbonyl)acrylonitrile), BIBF-1000, AG-013736 (CP-868596), AMG-706, AVE-0005, NM-3 (3-(2-methylcarboxymethyl)-6-methoxy-8-hydroxy-isocoumarin), Bay-43-9006, SU-011248,or an analogue or derivative thereof).

38. RETINOIC ACID RECEPTOR ANTAGONISTS

[0409] In another embodiment, the pharmacologically active compound is a retinoic acid receptor antagonist (*e.g.*, etarotene (Ro-15-1570) (naphthalene, 6-(2-(4-(ethylsulfonyl)phenyl)-1-methylethenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,1,4,4-tetramethyl-, (E)-), (2E,4E)-3-methyl-5-(2-((E)-2-(2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)ethenyl)-1-cyclohexen-1-yl)-2,4-pentadienoic acid, tocoretinate (retinoic acid, 3,4-dihydro-2,5,7,8-tetramethyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl)-2H-1-benzopyran-6-yl ester, (2R*(4R*,8R*))-(±)-), aliretinoin (retinoic acid, cis-9, trans-13-), bexarotene (benzoic acid, 4-(1-(5,6,7,8-tetrahydro-3,5,5,8,8-pentamethyl-2-naphthalenyl)ethenyl)-), tocoretinate (retinoic acid, 3,4-dihydro-2,5,7,8-tetramethyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl)-2H-1-benzopyran-6-yl ester, [2R*(4R*,8R*)]-(±)-, or an analogue or derivative thereof).

39. PLATELET DERIVED GROWTH FACTOR RECEPTOR KINASE INHIBITORS

[0410] In another embodiment, the pharmacologically active compound is a platelet derived growth factor receptor kinase inhibitor (*e.g.*, leflunomide (4-isoxazolecarboxamide, 5-methyl-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-, or an analogue or derivative thereof).

40. FIBRINOGEN ANTAGONISTS

[0411] In another embodiment, the pharmacologically active compound is a fibrinogen antagonist (*e.g.*, picotamide (1,3-benzenedicarboxamide, 4-methoxy-N,N'-bis(3-pyridinylmethyl)-, or an analogue or derivative thereof).

41. ANTIMYCOTIC AGENTS

[0412] In another embodiment, the pharmacologically active compound is an antimycotic agent (*e.g.*, miconazole, sulconizole, parthenolide, rosconitine, nystatin, isoconazole, fluconazole, ketoconasole, imidazole, itraconazole, terpinafine, elonazole, bifonazole, clotrimazole, conazole, terconazole (piperazine, 1-(4-((2-(2,4-dichlorophenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl)methoxy)phenyl)-4-(1-methylethyl)-, cis-), isoconazole (1-(2-(2-6-dichlorobenzyloxy)-2-(2-,4-

dichlorophenyl)ethyl)), griseofulvin (spiro(benzofuran-2(3H),1'-(2)cyclohexane)-3,4'-dione, 7-chloro-2',4,6-trimeth-oxy-6'methyl-, (1'S-trans)-), bifonazole (1H-imidazole, 1-((1,1'-biphenyl)-4-ylphenylmethyl)-), econazole nitrate (1-(2-((4-chlorophenyl)methoxy)-2-(2,4-dichlorophenyl)ethyl)-1H-imidazole nitrate), croconazole (1H-imidazole, 1-(1-(2-((3-chlorophenyl)methoxy)phenyl)ethenyl)-), sertaconazole (1H-Imidazole, 1-(2-((7-chlorobenzo(b)thien-3-yl)methoxy)-2-(2,4-dichlorophenyl)ethyl)-), omoconazole (1H-imidazole, 1-(2-(2-(4-chlorophenoxy)ethoxy)-2-(2,4-dichlorophenyl)-1-methylethenyl)-, (Z)-), flutrimazole (1H-imidazole, 1-((2-fluorophenyl)(4-fluorophenyl)phenylmethyl)-), fluconazole (1H-1,2,4-triazole-1-ethanol, alpha-(2,4-difluorophenyl)-alpha-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-), neticonazole (1H-Imidazole, 1-(2-(methylthio)-1-(2-(pentyloxy)phenyl)ethenyl)-, monohydrochloride, (E)-), butoconazole (1H-imidazole, 1-(4-(4-chlorophenyl)-2-((2,6-dichlorophenyl)thio)butyl)-, (+/-)-), clotrimazole (1-((2-chlorophenyl)diphenylmethyl)-1H-imidazole, or an analogue or derivative thereof).

42. BISPHOSPHONATES

[0413] In another embodiment, the pharmacologically active compound is a bisphosphonate (*e.g.*, clodronate, alendronate, pamidronate, zoledronate, or an analogue or derivative thereof).

43. PHOSPHOLIPASE A1 INHIBITORS

[0414] In another embodiment, the pharmacologically active compound is a phospholipase A1 inhibitor (*e.g.*, ioteprednol etabonate (androsta-1,4-diene-17-carboxylic acid, 17-((ethoxycarbonyl)oxy)-11-hydroxy-3-oxo-, chloromethyl ester, (11ß,17 alpha)-, or an analogue or derivative thereof).

44. HISTAMINE H1/H2/H3 RECEPTOR ANTAGONISTS

[0415] In another embodiment, the pharmacologically active compound is a histamine H1, H2, or H3 receptor antagonist (*e.g.*, ranitidine (1,1-ethenediamine, N-(2-(((5-((dimethylamino)methyl)-2-furanyl)methyl)thio)ethyl)-N'-methyl-2-nitro-), niperotidine (N-(2-((5-((dimethylamino)methyl)furfuryl)thio)ethyl)-2-nitro-N'-piperonyl-1,1-ethenediamine), famotidine (propanimidamide, 3-(((2-((aminoiminomethyl)amino)-4-thiazolyl)methyl)thio)-N-(aminosulfonyl)-), roxitadine acetate HCl (acetamide, 2-(acetyloxy)-N-(3-(3-(1-piperidinylmethyl)phenoxy)propyl)-, monohydrochloride), lafutidine (acetamide, 2-((2-furanylmethyl)sulfinyl)-N-(4-((4-(1-piperidinylmethyl)-2-pyridinyl)oxy)-2-butenyl)-, (Z)-), nizatadine (1,1-ethenediamine, N-(2-(((2-((dimethylamino)methyl)-4-thiazolyl)methyl)thio)ethyl)-N'-methyl-2-nitro-), ebrotidine (benzenesulfonamide, N-(((2-(((2-((aminoiminomethyl)amino)-4-thiazoly)methyl)thio)ethyl)amino)methylene)-4-bromo-), rupatadine (5H-benzo(5,6)cyclohepta(1,2-b)pyridine, 8-chloro-6,11-dihydro-11-(1-((5-methyl-3-pyridinyl)methyl)-4-piperidinylidene)-, trihydrochloride-), fexofenadine HCl (benzeneacetic acid, 4-(1-hydroxy-4-

(4(hydroxydiphenylmethyl)-1-piperidinyl)butyl)-alpha, alpha-dimethyl-, hydrochloride, or an analogue or derivative thereof).

45. MACROLIDE ANTIBIOTICS

[0416] In another embodiment, the pharmacologically active compound is a macrolide antibiotic (*e.g.*, dirithromycin (erythromycin, 9-deoxo-11-deoxy-9,11-(imino(2-(2-methoxyethoxy)ethylidene)oxy)-, (9S(R))-), flurithromycin ethylsuccinate (erythromycin, 8-fluoro-mono(ethyl butanedioate) (ester)-), erythromycin stinoprate (erythromycin, 2'-propanoate, compound with N-acetyl-L-cysteine (1:1)), clarithromycin (erythromycin, 6-O-methyl-), azithromycin (9-deoxo-9a-aza-9a-methyl-9a-homoerythromycin-A), telithromycin (3-de((2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)oxy)-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl((4-(4-(3-pyridinyl)-1H-imidazol-1-yl)butyl)imino))-), roxithromycin (erythromycin, 9-(O-((2-methoxyethoxy)methyl)oxime)), rokitamycin (leucomycin V, 4B-butanoate 3B-propanoate), RV-11 (erythromycin monopropionate mercaptosuccinate), midecamycin acetate (leucomycin V, 3B,9-diacetate 3,4B-dipropanoate), midecamycin (leucomycin V, 3,4B-dipropanoate), josamycin (leucomycin V, 3-acetate 4B-(3-methylbutanoate), or an analogue or derivative thereof).

46. GPIIB IIIA RECEPTOR ANTAGONISTS

[0417] In another embodiment, the pharmacologically active compound is a GPIIb IIIa receptor antagonist (*e.g.*, tirofiban hydrochloride (L-tyrosine, N-(butylsulfonyl)-O-(4-(4-piperidinyl)butyl)-, monohydrochloride-), eptifibatide (L-cysteinamide, N6-(aminoiminomethyl)-N2-(3-mercapto-1-oxopropyl)-L-lysylglycyl-L-alpha-aspartyl-L-tryptophyl-L-prolyl-, cyclic(1->6)-disulfide), xemilofiban hydrochloride, or an analogue or derivative thereof).

47. ENDOTHELIN RECEPTOR ANTAGONISTS

[0418] In another embodiment, the pharmacologically active compound is an endothelin receptor antagonist (*e.g.*, bosentan (benzenesulfonamide, 4-(1,1-dimethylethyl)-N-(6-(2-hydroxyethoxy)-5-(2-methoxyphenoxy)(2,2'-bipyrimidin)-4-yl)-, or an analogue or derivative thereof).

48. PEROXISOME PROLIFERATOR-ACTIVATED RECEPTOR AGONISTS

[0419] In another embodiment, the pharmacologically active compound is a peroxisome proliferator-activated receptor agonist (*e.g.*, gemfibrozil (pentanoic acid, 5-(2,5-dimethylphenoxy)-2,2-dimethyl-), fenofibrate (propanoic acid, 2-(4-(4-chlorobenzoyl)phenoxy)-2-methyl-, 1-methylethyl ester), ciprofibrate (propanoic acid, 2-(4-(2,2-dichlorocyclopropyl)phenoxy)-2-methyl-), rosiglitazone maleate (2,4-thiazolidinedione, 5-((4-(2-(methyl-2-pyridinylamino)ethoxy)phenyl)methyl)-, (Z)-2-butenedioate (1:1)), pioglitazone hydrochloride (2,4-thiazolidinedione, 5-((4-(2-(5-ethyl-2-pyridinyl)ethoxy)phenyl)methyl)-, monohydrochloride (+/-)-), etofylline clofibrate (propanoic acid, 2-(4-chlorophenoxy)-2-methyl-, 2-(1,2,3,6-tetrahydro-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-7H-purin-7-yl)ethyl ester), etofibrate (3-pyridinecarboxylic acid, 2-(2-(4-

chlorophenoxy)-2-methyl-1-oxopropoxy)ethyl ester), clinofibrate (butanoic acid, 2,2'-(cyclohexylidenebis(4,1-phenyleneoxy))bis(2-methyl-)), bezafibrate (propanoic acid, 2-(4-(2-((4-chlorobenzoyl)amino)ethyl)phenoxy)-2-methyl-), binifibrate (3-pyridinecarboxylic acid, 2-(2-(4-chlorophenoxy)-2-methyl-1-oxopropoxy)-1,3-propanediyl ester), or an analogue or derivative thereof).

[0420] In one aspect, the pharmacologically active compound is a peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonist, such as GW-590735, GSK-677954, GSK501516, pioglitazone hydrochloride (2,4-thiazolidinedione, 5-[[4-[2-(5-ethyl-2-pyridinyl)ethoxy]phenyl]methyl]-, monohydrochloride (+/-)-, or an analogue or derivative thereof).

49. ESTROGEN RECEPTOR AGENTS

[0421] In another embodiment, the pharmacologically active compound is an estrogen receptor agent (*e.g.*, estradiol, 17-β-estradiol, or an analogue or derivative thereof).

50. SOMATOSTATIN ANALOGUES

[0422] In another embodiment, the pharmacologically active compound is a somatostatin analogue (*e.g.*, angiopeptin, or an analogue or derivative thereof).

51. NEUROKININ 1 ANTAGONISTS

[0423] In another embodiment, the pharmacologically active compound is a neurokinin 1 antagonist (*e.g.*, GW-597599, lanepitant ((1,4'-bipiperidine)-1'-acetamide, N-(2-(acetyl((2-methoxyphenyl)methyl)amino)-1-(1H-indol-3-ylmethyl)ethyl)- (R)-), nolpitantium chloride (1-azoniabicyclo[2.2.2]octane, 1-[2-[3-(3,4-dichlorophenyl)-1-[[3-(1-methylethoxy)phenyl]acetyl]-3-piperidinyl]ethyl]-4-phenyl-, chloride, (S)-), or saredutant (benzamide, N-[4-[4-(acetylamino)-4-phenyl-1-piperidinyl]-2-(3,4-dichlorophenyl)butyl]-N-methyl-, (S)-), or vofopitant (3-piperidinamine, N-[[2-methoxy-5-[5-(trifluoromethyl)-1H-tetrazol-1-yl]phenyl]methyl]-2-phenyl-, (2S,3S)-, or an analogue or derivative thereof).

52. NEUROKININ 3 ANTAGONIST

[0424] In another embodiment, the pharmacologically active compound is a neurokinin 3 antagonist (*e.g.*, talnetant (4-quinolinecarboxamide, 3-hydroxy-2-phenyl-N-[(1S)-1-phenylpropyl]-, or an analogue or derivative thereof).

53. NEUROKININ ANTAGONIST

[0425] In another embodiment, the pharmacologically active compound is a neurokinin antagonist (*e.g.*, GSK-679769, GSK-823296, SR-489686 (benzamide, N-[4-[4-(acetylamino)-4-phenyl-1-piperidinyl]-2-(3,4-dichlorophenyl)butyl]-N-methyl-, (S)-), SB-223412; SB-235375 (4-quinolinecarboxamide, 3-hydroxy-2-phenyl-N-[(1S)-1-phenylpropyl]-), UK-226471, or an analogue or derivative thereof).

54. VLA-4 ANTAGONIST

[0426] In another embodiment, the pharmacologically active compound is a VLA-4 antagonist (*e.g.*, GSK683699, or an analogue or derivative thereof).

55. OSTEOCLAST INHIBITOR

[0427] In another embodiment, the pharmacologically active compound is a osteoclast inhibitor (*e.g.*, ibandronic acid (phosphonic acid, [1-hydroxy-3-(methylpentylamino)propylidene] bis-), alendronate sodium, or an analogue or derivative thereof).

56. DNA TOPOISOMERASE ATP HYDROLYSING INHIBITOR

[0428] In another embodiment, the pharmacologically active compound is a DNA topoisomerase ATP hydrolysing inhibitor (*e.g.*, enoxacin (1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid, 1-ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-), levofloxacin (7H-Pyrido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazine-6-carboxylic acid, 9-fluoro-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-, (S)-), ofloxacin (7H-pyrido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazine-6-carboxylic acid, 9-fluoro-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-, (+/-)-), pefloxacin (3-quinolinecarboxylic acid, 1-ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-), pipemidic acid (pyrido[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylic acid, 8-ethyl-5,8-dihydro-5-oxo-2-(1-piperazinyl)-), pirarubicin (5,12-naphthacenedione, 10-[[3-amino-2,3,6-trideoxy-4-O-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-alpha-L-lyxo-hexopyranosyl]oxy]-7,8,9,10-tetrahydro-6,8,11-trihydroxy-8-(hydroxyacetyl)-1-methoxy-, [8S-[8 alpha,10 alpha(S*)]]-), sparfloxacin (3-quinolinecarboxylic acid, 5-amino-1-cyclopropyl-7-(3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-6,8-difluoro-1,4-dihydro-4-oxo-, cis-), AVE-6971, cinoxacin ([1,3]dioxolo[4,5-g]cinnoline-3-carboxylic acid, 1-ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-), or an analogue or derivative thereof).

57, ANGIOTENSIN I CONVERTING ENZYME INHIBITOR

[0429] In another embodiment, the pharmacologically active compound is an angiotensin I converting enzyme inhibitor (*e.g.*, ramipril (cyclopenta[b]pyrrole-2-carboxylic acid, 1-[2-[[1-(ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]amino]-1-oxopropyl]octahydro-, [2S-[1[R*(R*)],2 alpha, 3aß, 6aß]]-), trandolapril (1H-indole-2-carboxylic acid, 1-[2-[(1-carboxy-3-phenylpropyl)amino]-1-oxopropyl]octahydro-, [2S-[1[R*(R*)],2 alpha,3a alpha,7aß]]-), fasidotril (L-alanine, N-[(2S)-3-(acetylthio)-2-(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-1-oxopropyl]-, phenylmethyl ester), cilazapril (6H-pyridazino[1,2-a][1,2]diazepine-1-carboxylic acid, 9-[[1-(ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]amino]octahydro-10-oxo-, [1S-[1 alpha, 9 alpha(R*)]]-), ramipril (cyclopenta[b]pyrrole-2-carboxylic acid, 1-[2-[[1-(ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]amino]-1-oxopropyl]octahydro-, [2S-[1[R*(R*)], 2 alpha,3aß,6aß]]-, or an analogue or derivative thereof).

58, ANGIOTENSIN II ANTAGONIST

[0430] In another embodiment, the pharmacologically active compound is an angiotensin II antagonist (*e.g.*, HR-720 (1H-imidazole-5-carboxylic acid, 2-butyl-4-(methylthio)-1-[[2'-

[[[(propylamino)carbonyl]amino]sulfonyl][1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, dipotassium salt, or an analogue or derivative thereof).

59. ENKEPHALINASE INHIBITOR

[0431] In another embodiment, the pharmacologically active compound is an enkephalinase inhibitor (*e.g.*, Aventis 100240 (pyrido[2,1-a][2]benzazepine-4-carboxylic acid, 7-[[2-(acetylthio)-1-oxo-3-phenylpropyl]amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahydro-6-oxo-, [4S-[4 alpha, 7 alpha(R*),12bß]]-), AVE-7688, or an analogue or derivative thereof).

60. PEROXISOME PROLIFERATOR-ACTIVATED RECEPTOR GAMMA AGONIST INSULIN SENSITIZER

[0432] In another embodiment, the pharmacologically active compound is peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist insulin sensitizer (*e.g.*, rosiglitazone maleate (2,4-thiazolidinedione, 5-((4-(2-(methyl-2-pyridinylamino)ethoxy)phenyl)methyl)-, (Z)-2-butenedioate (1:1), farglitazar (GI-262570, GW-2570, GW-3995, GW-5393, GW-9765), LY-929, LY-519818, LY-674, or LSN-862), or an analogue or derivative thereof).

61. PROTEIN KINASE C INHIBITOR

[0433] In another embodiment, the pharmacologically active compound is a protein kinase C inhibitor, such as ruboxistaurin mesylate (9H,18H-5,21:12,17-dimethenodibenzo(e,k)pyrrolo(3,4-h)(1,4,13)oxadiazacyclohexadecine-18,20(19H)-dione,9-((dimethylamino)methyl)-6,7,10,11-tetrahydro-, (S)-), safingol (1,3-octadecanediol, 2-amino-, [S-(R*,R*)]-), or enzastaurin hydrochloride (1H-pyrole-2,5-dione, 3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-4-[1-[1-(2-pyridinylmethyl)-4-piperidinyl]-1H-indol-3-yl]-, monohydrochloride), or an analogue or derivative thereof.

62. ROCK (RHO-ASSOCIATED KINASE) INHIBITORS

[0434] In another embodiment, the pharmacologically active compound is a ROCK (rho-associated kinase) inhibitor, such as Y-27632, HA-1077, H-1152 and 4-1-(aminoalkyl)-N-(4-pyridyl) cyclohexanecarboxamide or an analogue or derivative thereof.

63. CXCR3 INHIBITORS

[0435] In another embodiment, the pharmacologically active compound is a CXCR3 inhibitor such as T-487, T0906487 or analogue or derivative thereof.

64. ITK INHIBITORS

[0436] In another embodiment, the pharmacologically active compound is an Itk inhibitor such as BMS-509744 or an analogue or derivative thereof.

65. CYTOSOLIC PHOSPHOLIPASE A_2-ALPHA INHIBITORS

[0437] In another embodiment, the pharmacologically active compound is a cytosolic phospholipase A_2-alpha inhibitor such as efipladib (PLA-902) or analogue or derivative thereof.

66. PPAR AGONIST

[0438] In another embodiment, the pharmacologically active compound is a PPAR Agonist (*e.g.*, Metabolex ((-)-benzeneacetic acid, 4-chloro-alpha-[3-(trifluoromethyl)-phenoxy]-, 2-(acetylamino)ethyl ester), balaglitazone (5-(4-(3-methyl-4-oxo-3,4-dihydro-quinazolin-2-yl-methoxy)-benzyl)-thiazolidine-2,4-dione), ciglitazone (2,4-thiazolidinedione, 5-[[4-[(1-methylcyclohexyl)methoxy]phenyl]methyl]-), DRF-10945, farglitazar, GSK-677954, GW-409544, GW-501516, GW-590735, GW-590735, K-111, KRP-101, LSN-862, LY-519818, LY-674, LY-929, muraglitazar; BMS-298585 (Glycine, N-[(4-methoxyphenoxy)carbonyl]-N-[[4-[2-(5-methyl-2-phenyl-4-oxazolyl)ethoxy]phenyl]methyl]-), netoglitazone; isaglitazone (2,4-thiazolidinedione, 5-[[6-[(2-fluorophenyl)methoxy]-2-naphthalenyl]methyl]-), Actos AD-4833; U-72107A (2,4-thiazolidinedione, 5-[[4-[2-(5-ethyl-2-pyridinyl)ethoxy]phenyl]methyl]-, monohydrochloride (+/-)-), JTT-501; PNU-182716 (3,5-Isoxazolidinedione, 4-[[4-[2-(5-methyl-2-phenyl-4-oxazolyl)ethoxy]phenyl]methyl]-), AVANDIA (from SB Pharmco Puerto Rico, Inc. (Puerto Rico); BRL-48482;BRL-49653;BRL-49653c; NYRACTA and Venvia (both from (SmithKline Beecham (United Kingdom)); tesaglitazar ((2S)-2-ethoxy-3-[4-[2-[4-[(methylsulfonyl)oxy]phenyl]ethoxy]phenyl] propanoic acid), troglitazone (2,4-Thiazolidinedione, 5-[[4-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-yl)methoxy]phenyl]methyl]-), and analogues and derivatives thereof).

67. IMMUNOSUPPRESSANTS

[0439] In another embodiment, the pharmacologically active compound is an immunosuppressant (*e.g.*, batebulast (cyclohexanecarboxylic acid, 4-[[(aminoiminomethyl)amino]methyl]-, 4-(1,1-dimethylethyl)phenyl ester, trans-), cyclomunine, exalamide (benzamide, 2-(hexyloxy)-), LYN-001, CCI-779 (rapamycin 42-(3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropanoate)), 1726; 1726-D; AVE-1726, or an analogue or derivative thereof).

68. ERB INHIBITOR

[0440] In another embodiment, the pharmacologically active compound is an Erb inhibitor (*e.g.*, canertinib dihydrochloride (N-[4-(3-(chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-(3-morpholin-4-yl-propoxy)-quinazolin-6-yl]-acrylamide dihydrochloride), CP-724714, or an analogue or derivative thereof).

69. APOPTOSIS AGONIST

[0441] In another embodiment, the pharmacologically active compound is an apoptosis agonist (*e.g.*, CEFLATONIN (CGX-635) (from Chemgenex Therapeutics, Inc., Menlo Park, CA), CHML, LBH-589, metoclopramide (benzamide, 4-amino-5-chloro-N-[2-(diethylamino)ethyl]-2-methoxy-), patupilone (4,17-dioxabicyclo(14.1.0)heptadecane-5,9-dione, 7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl, (1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)), AN-9;

pivanex (butanoic acid, (2,2-dimethyl-1-oxopropoxy)methyl ester), SL-100; SL-102; SL-11093; SL-11098; SL-11099; SL-93; SL-98; SL-99, or an analogue or derivative thereof).

70. LIPOCORTIN AGONIST

[0442] In another embodiment, the pharmacologically active compound is an lipocortin agonist (*e.g.*, CGP-13774 (9Alpha-chloro-6Alpha-fluoro-11ß,17alpha-dihydroxy-16Alpha-methyl-3-oxo-1,4-androstadiene-17ß-carboxylic acid-methylester-17-propionate), or analogue or derivative thereof).

71. VCAM-1 ANTAGONIST

[0443] In another embodiment, the pharmacologically active compound is a VCAM-1 antagonist (*e.g.*, DW-908e, or an analogue or derivative thereof).

72. COLLAGEN ANTAGONIST

[0444] In another embodiment, the pharmacologically active compound is a collagen antagonist (*e.g.*, E-5050 (Benzenepropanamide, 4-(2,6-dimethylheptyl)-N-(2-hydroxyethyl)-ß-methyl-), lufironil (2,4-Pyridinedicarboxamide, N,N'-bis(2-methoxyethyl)-), or an analogue or derivative thereof).

73. ALPHA 2 INTEGRIN ANTAGONIST

[0445] In another embodiment, the pharmacologically active compound is an alpha 2 integrin antagonist (*e.g.*, E-7820, or an analogue or derivative thereof).

74. TNF ALPHA INHIBITOR

[0446] In another embodiment, the pharmacologically active compound is a TNF alpha inhibitor (*e.g.*, ethyl pyruvate, Genz-29155, lentinan (Ajinomoto Co., Inc. (Japan)), linomide (3-quinolinecarboxamide, 1,2-dihydro-4-hydroxy-N,1-dimethyl-2-oxo-N-phenyl-), UR-1505, or an analogue or derivative thereof).

75. NITRIC OXIDE INHIBITOR

[0447] In another embodiment, the pharmacologically active compound is a nitric oxide inhibitor (*e.g.*, guanidioethyldisulfide, or an analogue or derivative thereof).

76. CATHEPSIN INHIBITOR

[0448] In another embodiment, the pharmacologically active compound is a cathepsin inhibitor (*e.g.*, SB-462795 or an analogue or derivative thereof).

77. DELIVERY OF CELLS AND GENES

[0449] The compositions of the invention can also be used to deliver various types of living cells or genes to a desired site of administration in order to form new tissue. The term "genes" as used herein is intended to encompass genetic material from natural sources, synthetic nucleic acids, DNA, antisense-DNA and RNA. Thus, this aspect of the invention is a method for delivering living cells or genes, where the composition also includes the cells of genes to be delivered, and steps (a) and (b) are as described for the method of sealing tissue. Step (c) would involve allowing a three-dimensional matrix to form and delivering the cells or genes.

[0450] When used to deliver cells, for example, mesenchymal stem cells can be delivered to produce cells of the same type as the tissue into which they are delivered. Mesenchymal stem cells are not differentiated and therefore can differentiate to form various types of new cells due to the presence of an active agent or the effects (chemical, physical, etc.) of the local tissue environment. Examples of mesenchymal stem cells include osteoblasts, chondrocytes, and fibroblasts. Osteoblasts can be delivered to the site of a bone defect to produce new bone; chondrocytes can be delivered to the site of a cartilage defect to produce new cartilage; fibroblasts can be delivered to produce collagen wherever new connective tissue is needed; neurectodermal cells can be delivered to form new nerve tissue; epithelial cells can be delivered to form new epithelial tissues, such as liver, pancreas, etc.

[0451] The cells or genes may be either allogeneic or xenogeneic in origin. For example, the compositions can be used to deliver cells or genes from other species that have been genetically modified. Because the composition of the invention is not easily degraded *in vivo*, cells and genes entrapped within the three-dimensional matrix will be isolated from the patient's own cells and, as such, will not provoke an immune response in the patient. In order to entrap the cells or genes within this matrix, the cells or genes are pre-mixed with the components in an initial environment. Upon exposure to the aqueous environment, a three-dimensional matrix is formed, thereby entrapping the cells or genes within the matrix. As discussed above for biologically active agents, when used to deliver cells or genes, the components may also contain biodegradable groups, or the composition may also contain biodegradable compounds, to aid in controlled release of the cells or genes at the intended site of delivery.

78. BIOADHESIVES

[0452] As used herein, the terms "bioadhesive," "biological adhesive," and "surgical adhesive" are used interchangeably to refer to biocompatible compositions capable of effecting temporary or permanent attachment between the surfaces of two native tissues, or between a native tissue surface and either a non-native tissue surface or a surface of a synthetic implant.

[0453] In a general method for effecting the attachment of a first surface to a second surface, the composition of the invention is applied to a first surface, which is then contacted with a second surface to effect adhesion therebetween. Preferably, the composition is exposed to the aqueous environment to initiate reaction among the reactive groups, then delivered to the first surface before substantial reaction has occurred. The first surface is then contacted with the second surface, preferably immediately, to effect adhesion. Thus, another embodiment of the invention is a method of bioadhesion between two surfaces, where steps (a) and (b) are as described for the method of sealing tissue, and step (c) involves allowing a three-dimensional matrix to form and adhere the surfaces.

[0454] The two surfaces may be held together manually, or using other appropriate means, while the reaction is proceeding to completion. Reaction is typically sufficiently complete for adhesion to

occur within about 5 to 60 minutes after exposure of the composition to the aqueous environment; however, the time required for complete reaction to occur is dependent on a number of factors, including the type and molecular weight of each reactive component, the degree of functionalization, and the concentration of the components (i.e., higher concentrations result in faster reaction times).

[0455] At least one of the first and second surfaces is preferably a native tissue surface. As used herein, the term "native tissue" refers to biological tissues that are native to the body of the patient being treated, and is intended to include biological tissues that have been elevated or removed from one part of the body of a patient for implantation to another part of the body of the same patient (such as bone autografts, skin flap autografts, etc.). For example, the compositions of the invention can be used to adhere a piece of skin from one part of a patient's body to another part of the body, as in the case of a burn victim.

[0456] The other surface may be a native tissue surface, a non-native tissue surface, or a surface of a synthetic implant. As used herein, the term "non-native tissue" refers to biological tissues that have been removed from the body of a donor patient (who may be of the same species or of a different species than the recipient patient) for implantation into the body of a recipient patient (*e.g.*, tissue and organ transplants). For example, the compositions of the invention can be used to adhere a donor cornea to the eye of a recipient patient. As used herein, the term "synthetic implant" refers to any biocompatible material intended for implantation into the body of a patient not encompassed by the above definitions for native tissue and non-native tissue. Synthetic implants include, for example, artificial blood vessels, heart valves, artificial organs, bone prostheses, implantable lenticules, vascular grafts, stents, and stent/graft combinations, etc.

79. Ophthalmic Applications

[0457] Because of their optical clarity, the compositions of the invention are particularly well suited for use in ophthalmic applications. See for example, Margalit et al. (2000) "Bioadhesives for Intraocular Use" *Retina* 20:469-477. For example, a synthetic lenticule for correction of vision can be attached to the Bowman's layer of the cornea of a patient's eye using the methods of the present invention. In a manner similar to that described in U.S. Patent No. 5,565,519 to Rhee et al., the compositions can be molded into a desired lenticular shape, either during or after formation of the three-dimensional matrix. The resulting collagen lenticule can then be attached to the Bowman's layer of a de-epithelialized cornea of a patient's eye using the methods of the present invention. By applying the composition to the anterior surface of the cornea, then contacting the anterior surface of the cornea with the posterior surface of the lenticule before substantial reaction has occurred, reactive groups (*e.g.*, electrophilic groups) on the components will also covalently bind to collagen molecules in both the corneal tissue and the lenticule to firmly anchor the lenticule in place. Alternatively, the

composition can be applied first to the posterior surface of the lenticule, which is then contacted with the anterior surface of the cornea.

[0458] Thus, another embodiment of the invention is a method of ophthalmic repair of the cornea, where steps (a) and (b) are as described for the method of sealing tissue, and step (c) involves allowing a three-dimensional matrix to form and adhering a lenticule to the cornea.

[0459] The compositions of the present invention are also suitable for use in vitreous replacement. In addition, the compositions of the present invention may be used for the delivery of active agents.

80. TISSUE AUGMENTATION

[0460] The compositions of the invention can also be used for augmentation of soft or hard tissue within the body of a mammalian subject. As such, they may be better than currently marketed collagen-based materials for soft tissue augmentation, because they are less immunogenic and more persistent. Examples of soft tissue augmentation applications include sphincter (*e.g.*, urinary, anal, esophageal) augmentation and the treatment of rhytids and scars. Examples of hard tissue augmentation applications include the repair and/or replacement of bone and/or cartilaginous tissue. Thus, another embodiment of the invention is a method of tissue augmentation for a pre-selected site, where steps (a) and (b) are as described for the method of sealing tissue, and step (c) involves allowing a three-dimensional matrix to form at the pre-selected site.

[0461] The compositions are particularly suited for use as a replacement material for synovial fluid in osteoarthritic joints, serving to reduce joint pain and improve joint function by restoring a soft hydrogel network in the joint. The compositions can also be used as a replacement material for the nucleus pulposus of a damaged intervertebral disk. The nucleus pulposus of the damaged disk is first removed, and the composition is then injected or otherwise introduced into the center of the disk. The composition may either be exposed to the aqueous environment prior to introduction into the disk, or allowed to inter-react *in situ*.

[0462] In a general method for effecting augmentation of tissue within the body of a mammalian subject, the composition is injected simultaneously with exposure to the aqueous environment, to a tissue site in need of augmentation through a small-gauge (*e.g.*, 25-32 gauge) needle. Once inside the patient's body, the reactive groups on the components inter-react with each other to form a three-dimensional matrix *in situ*. In addition, in some embodiments of the invention, the reactive groups on the components can react with body tissue to further enhance tissue augmentation. For example, some of the reactive electrophilic groups may also react with primary amino groups on lysine residues of collagen molecules within the patient's own tissue, providing for "biological anchoring" of the composition with the host tissue.

81. ADHESION PREVENTION

[0463] Another use of the compositions of the invention is to coat tissues in order to prevent the formation of adhesions following surgery or injury to internal tissues or organs. Surgical adhesions are abnormal, fibrous bands of scar tissue that can form inside the body as a result of the healing process that follows any open or minimally invasive surgical procedure including abdominal, gynecologic, cardiothoracic, spinal, plastic, vascular, ENT, ophthalmologic, urologic, neuro, or orthopedic surgery. Surgical adhesions are typically connective tissue structures that form between adjacent injured areas within the body. Briefly, localized areas of injury trigger an inflammatory and healing response that culminates in healing and scar tissue formation. If scarring results in the formation of fibrous tissue bands or adherence of adjacent anatomical structures (that should be separate), surgical adhesion formation is said to have occurred. Adhesions can range from flimsy, easily separable structures to dense, tenacious fibrous structures that can only be separated by surgical dissection. While many adhesions are benign, some can cause significant clinical problems and are a leading cause of repeat surgical intervention.

[0464] Since interventions involve a certain degree of trauma to the operative tissues, virtually any procedure (no matter how well executed) has the potential to result in the formation of clinically significant adhesion formation. Adhesions can be triggered by surgical trauma such as cutting, manipulation, retraction or suturing, as well as from inflammation, infection (*e.g.*, fungal or mycobacterium), bleeding or the presence of a foreign body. Surgical trauma may also result from tissue drying, ischemia, or thermal injury. Due to the diverse etiology of surgical adhesions, the potential for formation exists regardless of whether the surgery is done in a so-called minimally invasive fashion (*e.g.*, catheter-based therapies, laparoscopy) or in a standard open technique involving one or more relatively large incisions. Although a potential complication of any surgical intervention, surgical adhesions are particularly problematic in GI surgery (causing bowel obstruction), gynecological surgery (causing pain and/or infertility), tendon repairs (causing shortening and flexion deformities), joint capsule procedures (causing capsular contractures), and nerve and muscle repair procedures (causing diminished or lost function).

[0465] The placement of medical devices and implants also increases the risk that surgical adhesions will occur. In addition to the above mechanisms, an implanted device can trigger a "foreign body" response where the immune system recognizes the implant as foreign and triggers an inflammatory reaction that ultimately leads to scar tissue formation. A specific form of foreign body reaction in response to medical device placement is complete enclosure ("walling off") of the implant in a capsule of scar tissue (encapsulation). Fibrous encapsulation of implanted devices and implants can complicate any procedure, but breast augmentation and reconstruction surgery, joint replacement surgery, hernia repair surgery, artificial vascular graft surgery, stent placement, and neurosurgery are

particularly prone to this complication. In each case, the implant becomes encapsulated by a fibrous connective tissue capsule which compromises or impairs the function of the surgical implant (*e.g.*, breast implant, artificial joint, surgical mesh, vascular graft, stent or dural patch).

[0466] Adhesions generally begin to form within the first several days after surgery. Generally, adhesion formation is an inflammatory reaction in which factors are released, increasing vascular permeability and resulting in fibrinogen influx and fibrin deposition. This deposition forms a protein matrix that bridges the abutting tissues. Fibroblasts accumulate, attach to the protein matrix, deposit collagen and induce angiogenesis. If this cascade of events can be prevented within 4 to 5 days following surgery, then adhesion formation may be inhibited.

[0467] The compositions of the invention may be used to prevent adhesion formation in a wide variety of surgical procedures including spinal and neurosurgical procedures (*e.g.*, open surgical resection of a ruptured lumbar disc or entrapped spinal nerve root (laminectomy); disectomies; and microlumbar disc excision (microdiscectomy)); gynecological surgical procedures (*e.g.*, hysterectomy, myomectomy, endometriosis, infertility, birth control (*e.g.*, tubal ligation), reversal of sterilization, pain, dysmennorrhea, dysfunctional uterine bleeding, ectopic pregnancy, ovarian cysts, and gynecologic malignancies); abdominal surgical procedures (*e.g.*, hernia repair (abdominal, ventral, inguinal, incisional), bowel obstruction, inflammatory bowel disease (ulcerative colitis, Crohn's disease), appendectomy, trauma (penetrating wounds, blunt trauma), tumor resection, infections (abscesses, peritonitis), cholecystectomy, gastroplasty (bariatric surgery), esophageal and pyloric strictures, colostomy, diversion iliostomy, anal-rectal fistulas, hemorrhoidectomies, splenectomy, hepatic tumor resection, pancreatitis, bowel perforation, upper and lower GI bleeding, and ischemic bowel); cardiac surgical procedure (*e.g.*, transplant surgery, vascular repair, coronary artery bypass grafting (CABG), congenital heart defects, and valve replacements, staged procedures and reoperations (particularly repeat CABG surgery)); orthopedic surgical procedures (*e.g.*, surgical interventions performed as a result of injury or trauma (*e.g.*, fractures (open and closed), sprains, joint dislocations, crush injuries, ligament and muscle tears, tendon injuries, nerve injuries, congenital deformities and malformations, total joint or partial joint replacement, and cartilage injuries); and cosmetic or reconstructive surgical procedure (*e.g.*, breast augmentation, breast reconstruction after cancer surgery, craniofacial procedures, reconstruction after trauma, congenital craniofacial reconstruction and oculoplastic surgical procedures).

[0468] For certain applications compositions may be include and/or release a therapeutic agent able to reduce scarring (*i.e.*, a fibrosis-inhibiting agent) at a surgical site, such as to prevent or inhibit the formation of post-operative adhesions. Within one embodiment of the invention, compositions for the prevention of surgical adhesions may include or be adapted to release an agent that inhibits one or more of the five general components of the process of fibrosis (or scarring), including: inflammatory

response and inflammation, migration and proliferation of connective tissue cells (such as fibroblasts or smooth muscle cells), formation of new blood vessels (angiogenesis), deposition of extracellular matrix (ECM), and remodeling (maturation and organization of the fibrous tissue). By inhibiting one or more of the components of fibrosis (or scarring), the overgrowth of scar tissue at a surgical site may be inhibited or reduced.

[0469] Examples of fibrosis-inhibiting agents that may be combined with the present compositions to prevent the formation of adhesions include the following: cell cycle inhibitors including (A) anthracyclines (*e.g.*, doxorubicin and mitoxantrone), (B) taxanes (*e.g.*, paclitaxel, TAXOTERE and docetaxel), and (C) podophyllotoxins (*e.g.*, etoposide); (D) immunomodulators (*e.g.*, sirolimus, everolimus, tacrolimus); (E) heat shock protein 90 antagonists (*e.g.*, geldanamycin, 17-AAG, 17-DMAG); (F) HMGCoA reductase inhibitors (*e.g.*, simvastatin); (G) inosine monophosphate dehydrogenase inhibitors (*e.g.*, mycophenolic acid, 1-alpha-25 dihydroxy vitamin D_3); (H) NF kappa B inhibitors (*e.g.*, Bay 11-7082); (I) antimycotic agents (*e.g.*, sulconizole) and (J) p38 MAP kinase inhibitors (*e.g.*, SB202190), as well as analogues and derivatives of the aforementioned.

[0470] The drug dose administered from the present compositions for surgical adhesion prevention will depend on a variety of factors, including the type of formulation, the location of the treatment site, and the type of condition being treated; however, certain principles can be applied in the application of this art. Drug dose can be calculated as a function of dose per unit area (of the treatment site), total drug dose administered can be measured and appropriate surface concentrations of active drug can be determined. Drugs are to be used at concentrations that range from several times more than to 50%, 20%, 10%, 5%, or even less than 1% of the concentration typically used in a single systemic dose application. In certain aspects, the anti-scarring agent is released from the polymer composition in effective concentrations in a time period that may be measured from the time of infiltration into tissue adjacent to the device, which ranges from about less than 1 day to about 180 days. Generally, the release time may also be from about less than 1 day to about 180 days; from about 7 days to about 14 days; from about 14 days to about 28 days; from about 28 days to about 56 days; from about 56 days to about 90 days; from about 90 days to about 180 days. In one aspect, the drug is released in effective concentrations for a period ranging from 1 – 90 days.

[0471] The exemplary anti-fibrosing agents, used alone or in combination, should be administered under the following dosing guidelines. The total amount (dose) of anti-scarring agent in the composition can be in the range of about 0.01 μg-10 μg, or 10 μg-10 mg, or 10 mg-250 mg, or 250 mg-1000 mg, or 1000 mg-2500 mg. The dose (amount) of anti-scarring agent per unit area of surface to which the agent is applied may be in the range of about 0.01 $\mu g/mm^2$ - 1 $\mu g/mm^2$, or 1 $\mu g/mm^2$ - 10 $\mu g/mm^2$, or 10 $\mu g/mm^2$ - 250 $\mu g/mm^2$, 250 $\mu g/mm^2$ - 1000 $\mu g/mm^2$, or 1000 $\mu g/mm^2$ - 2500 $\mu g/mm^2$.

[0472] Provided below are exemplary dosage ranges for various anti-scarring agents that can be used in conjunction with compositions for treating or preventing surgical adhesions in accordance with the invention. (A) Cell cycle inhibitors including doxorubicin and mitoxantrone. Doxorubicin analogues and derivatives thereof: total dose not to exceed 25 mg (range of 0.1 μg to 25 mg); preferred 1 μg to 5 mg. Dose per unit area of 0.01 μg - 100 μg per mm^2; preferred dose of 0.1 $\mu g/mm^2$ – 10 $\mu g/mm^2$. Mitoxantrone and analogues and derivatives thereof: total dose not to exceed 5 mg (range of 0.01 μg to 5 mg); preferred 0.1 μg to 1 mg. Dose per unit area of 0.01 μg - 20 μg per mm^2; preferred dose of 0.05 $\mu g/mm^2$ – 3 $\mu g/mm^2$. (B) Cell cycle inhibitors including paclitaxel and analogues and derivatives (*e.g.*, docetaxel) thereof: total dose not to exceed 10 mg (range of 0.1 μg to 10 mg); preferred 1 μg to 3 mg. Dose per unit area of 0.1 μg - 10 μg per mm^2; preferred dose of 0.25 $\mu g/mm^2$ – 5 $\mu g/mm^2$. (C) Cell cycle inhibitors such as podophyllotoxins (*e.g.*, etoposide): total dose not to exceed 10 mg (range of 0.1 μg to 10 mg); preferred 1 μg to 3 mg. Dose per unit area of 0.1 μg - 10 μg per mm^2; preferred dose of 0.25 $\mu g/mm^2$ – 5 $\mu g/mm^2$. (D) Immunomodulators including sirolimus and everolimus. Sirolimus (*i.e.*, rapamycin, RAPAMUNE): total dose not to exceed 10 mg (range of 0.1 μg to 10 mg); preferred 10 μg to 1 mg. Dose per unit area of 0.1 μg - 100 μg per mm^2; preferred dose of 0.5 $\mu g/mm^2$ – 10 $\mu g/mm^2$. Everolimus and derivatives and analogues thereof: total dose should not exceed 10 mg (range of 0.1 μg to 10 mg); preferred 10 μg to 1 mg. Dose per unit area of 0.1 μg - 100 μg per mm^2 of surface area; preferred dose of 0.3 $\mu g/mm^2$ – 10 $\mu g/mm^2$. (E) Heat shock protein 90 antagonists (*e.g.*, geldanamycin) and analogues and derivatives thereof: total dose not to exceed 20 mg (range of 0.1 μg to 20 mg); preferred 1 μg to 5 mg. Dose per unit area of 0.1 μg - 10 μg per mm^2; preferred dose of 0.25 $\mu g/mm^2$ – 5 $\mu g/mm^2$. (F) HMGCoA reductase inhibitors (*e.g.*, simvastatin) and analogues and derivatives thereof: total dose not to exceed 2000 mg (range of 10.0 μg to 2000 mg); preferred 10 μg to 300 mg. Dose per unit area of 1.0 μg - 1000 μg per mm^2; preferred dose of 2.5 $\mu g/mm^2$ – 500 $\mu g/mm^2$. (G) Inosine monophosphate dehydrogenase inhibitors (*e.g.*, mycophenolic acid, 1-alpha-25 dihydroxy vitamin D_3) and analogues and derivatives thereof: total dose not to exceed 2000 mg (range of 10.0 μg to 2000 mg); preferred 10 μg to 300 mg. Dose per unit area of 1.0 μg - 1000 μg per mm^2; preferred dose of 2.5 $\mu g/mm^2$ – 500 $\mu g/mm^2$. (H) NF kappa B inhibitors (*e.g.*, Bay 11-7082) and analogues and derivatives thereof: total dose not to exceed 200 mg (range of 1.0 μg to 200 mg); preferred 1 μg to 50 mg. Dose per unit area of 1.0 μg - 100 μg per mm^2; preferred dose of 2.5 $\mu g/mm^2$ – 50 $\mu g/mm^2$. (I) Antimycotic agents (*e.g.*, sulconizole) and analogues and derivatives thereof: total dose not to exceed 2000 mg (range of 10.0 μg to 2000 mg); preferred 10 μg to 300 mg. Dose per unit area of 1.0 μg - 1000 μg per mm^2; preferred dose of 2.5 $\mu g/mm^2$ – 500 $\mu g/mm^2$ and (J) p38 MAP kinase inhibitors (*e.g.*, SB202190) and analogues and derivatives thereof: total dose not to exceed 2000 mg (range of 10.0 μg to 2000 mg); preferred 10 μg to 300 mg. Dose per unit area of 1.0 μg - 1000 μg per mm^2; preferred dose of 2.5 $\mu g/mm^2$ – 500 $\mu g/mm^2$.

[0473] In a general method for coating tissues to prevent the formation of adhesions following surgery, the composition is exposed to the aqueous environment and a thin layer of the composition is then applied to the tissues comprising, surrounding, and/or adjacent to the surgical site before substantial reaction has occurred. Application of the composition to the tissue site may be by extrusion, brushing, spraying (as described above), or by any other convenient means. Thus, the invention also relates to a method of preventing adhesions between tissues of a patient, where steps (a) and (b) are as described for the method of sealing tissue, and step (c) involves allowing a three-dimensional matrix to form on the tissue, and thus prevent tissue adhesion.

[0474] Following application of the composition to the surgical site, inter-reaction is allowed to continue *in situ* prior to closure of the surgical incision. Once the reaction has reached equilibrium, tissues that are brought into contact with the coated tissues will not adhere thereto. The surgical site can then be closed using conventional means such as by sutures, and so forth.

[0475] In general, compositions that achieve complete inter-reaction within a relatively short period of time (i.e., 5-15 minutes following exposure of the multifunctional compounds to the modified environment) are preferred for use in the prevention of surgical adhesions, so that the surgical site may be closed relatively soon after completion of the surgical procedure.

[0476] Certain surgical procedures may involve placement of a medical device or implant at the surgical site, in which case it may be desirable to apply the composition (with or without a therapeutic agent) to the surface of the implant, to the implant-tissue interface, and/or to tissue in the vicinity of the implanted device to minimize the formation of post-operative surgical adhesions, unwanted scarring in the vicinity of the implant, and encapsulation of the implant by a fibrous connective tissue capsule.

[0477] For the prevention of adhesions in spinal and neurosurgical procedures, the compositions alone or loaded with a therapeutic agent (*e.g.*, a fibrosis-inhibiting agent) may be applied to the tissue surface at a spinal or neurosurgical site or to the surface of an implanted device (*e.g.*, dural patches, spinal prostheses, artificial disc, rods, bone fixation devices (*e.g.*, anchoring plates and bone screws), injectable filling or bulking agents for discs, spinal grafts, spinal nucleus implants, intervertebral disc spacers, fusion cages, or to implants placed in the brain, such as drains, shunts, drug-delivery pumps, or neurostimulation devices) and/or the tissue surrounding the implant before, during, or after the surgical procedure.

[0478] For the prevention of adhesions associated with gynecological procedures, the compositions alone or loaded with a therapeutic agent (*e.g.*, a fibrosis-inhibiting agent) may be applied during open or endoscopic gynecological surgery to the tissue surface of the pelvic side wall, adnexa, uterus and any adjacent affected tissues during the surgical procedure or to the surface of an implanted device or implant (*e.g.*, genital-urinary stents, bulking agents, sterilization devices (*e.g.*,

valves, clips and clamps), and tubal occlusion implants and plugs) and/or the tissue surrounding the implant before, during, or after the surgical procedure.

[0479] For the prevention of adhesions associated with abdominal surgical procedures, the compositions alone or loaded with a therapeutic agent (*e.g.*, a fibrosis-inhibiting agent) may be applied during open, endoscopic, or laparoscopic abdominal surgery to the tissue surface of the peritoneal cavity, visceral peritoneum, abdominal organs, abdominal wall and any adjacent affected tissues during the surgical procedure or to the surface of an implanted device or implant and/or the tissue surrounding the implant before, during, or after the surgical procedure. Representative examples of implants for use in abdominal procedures includes, without limitation, hernia meshes, restriction devices for obesity, implantable sensors, implantable pumps, peritoneal dialysis catheters, peritoneal drug-delivery catheters, GI tubes for drainage or feeding, portosystemic shunts, shunts for ascites, gastrostomy or percutaneous feeding tubes, jejunostomy endoscopic tubes, colostomy devices, drainage tubes, biliary T-tubes, hemostatic implants, enteral feeding devices, colonic and biliary stents, low profile devices, gastric banding implants, capsule endoscopes, anti-reflux devices, and esophageal stents.

[0480] For the prevention of adhesions associated with cardiac surgical procedures, the compositions alone or loaded with a therapeutic agent (*e.g.*, a fibrosis-inhibiting agent) may be applied during open or endoscopic heart surgery to the tissue surface of the pericardium (or infiltrated into the pericardial sac), heart, great vessels, pleura, lungs, chest wall and any adjacent affected tissues during the surgical procedure or to the surface of an implanted device or implant and/or the tissue surrounding the implant before, during, or after the surgical procedure. Representative examples of implants for use in cardiac procedures includes, without limitation, heart valves (porcine, artificial), ventricular assist devices, cardiac pumps, artificial hearts, stents, bypass grafts (artificial and endogenous), patches, cardiac electrical leads, defibrillators and pacemakers.

[0481] For the prevention of adhesions associated with orthopedic surgical procedures, the compositions alone or loaded with a therapeutic agent (*e.g.*, a fibrosis-inhibiting agent) may be applied during open or arthroscopic orthopedic surgery to the tissue surface of the bone, joint, muscle, tendon, ligament, cartilage and any adjacent affected tissues during the surgical procedure or to the surface of an implanted orthopedic device or implant and/or the tissue surrounding the implant before, during, or after the surgical procedure. Representative examples of implants for use in orthopedic procedures include plates, rods, screws, pins, wires, total and partial joint prostheses (artificial hips, knees, shoulders, phalangeal joints), reinforcement patches, tissue fillers, synthetic bone fillers, bone cement, synthetic graft material, allograft material, autograft material, artificial discs, spinal cages, and intermedulary rods.

[0482] For the prevention of adhesions associated with cosmetic or reconstructive surgical procedures, the compositions alone or loaded with a therapeutic agent (*e.g.*, a fibrosis-inhibiting agent) may be applied during open or endoscopic cosmetic surgery to the soft tissue implant surface before, during, or after the implantation procedure or to the surface of the tissue of the implantation pocket immediately prior to, or during implantation of the soft tissue implant. Representative examples of soft tissue implants for use in cosmetic, plastic, and reconstructive surgical procedures include face, nose, breast, chin, buttocks, chest, lip and cheek implants) or to the surface of the soft tissue implant and/or the tissue surrounding the implant before, during, or after implantation of the soft tissue implant.

82. IMPLANTS AND COATING MATERIAL FOR IMPLANTS

[0483] The compositions of the invention can also be formed as solid implants, a term that is used herein to refer to any solid object which is designed for insertion and use within the body, and includes bone and cartilage implants (*e.g.*, artificial joints, retaining pins, cranial plates, and the like, of metal, plastic and/or other materials), breast implants (*e.g.*, silicone gel envelopes, foam forms, and the like), catheters and cannulas intended for long-term use (beyond about three days) in place, artificial organs and vessels (*e.g.*, artificial hearts, pancreases, kidneys, blood vessels, and the like), drug delivery devices (including monolithic implants, pumps and controlled release devices such as Alzet® minipumps (DURECT Corporation, Cupertino, California), steroid pellets for anabolic growth or contraception, and the like), sutures for dermal or internal use, periodontal membranes, ophthalmic shields, corneal lenticules, and the like.

[0484] Another use of the compositions is as a coating material for an implant (*e.g.*, synthetic implants).

83. MEDICAL IMPLANTS COMBINED WITH FIBROSING AGENTS

[0485] In one aspect, medical implants may contain and/or are adapted to release an agent which induces or promotes adhesion between the implant and tissue or a fibrotic reaction. The clinical performance of numerous medical devices may be improved by anchoring the device effectively into the surrounding tissue to provide either structural support or to facilitate scarring and healing. Effective attachment of the device into the surrounding tissue, however, is not always readily achieved. One reason for ineffective attachment is that implantable medical devices generally are composed of materials that are highly biocompatible and designed to reduce the host tissue response. These materials (*e.g.*, stainless steel, titanium based alloys, fluoropolymers, and ceramics) typically do not provide a good substrate for host tissue attachment and ingrowth during the scarring process. As a result of poor attachment between the device and the host tissue, devices can have a tendency to migrate within the vessel or tissue in which they are implanted. The extent to which a particular type of medical device can move or migrate after implantation depends on a variety of factors including the

type and design of the device, the material(s) from which the device is formed, the mechanical attributes (*e.g.*, flexibility and ability to conform to the surrounding geometry at the implantation site), the surface properties, and the porosity of the device or device surface. The tendency of a device to loosen after implantation also depends on the type of tissue and the geometry at the treatment site, where the ability of the tissue to conform around the device generally can help to secure the device in the implantation site. Device migration can result in device failure and, depending on the type and location of the device, can lead to leakage, vessel occlusion, and/or damage to the surrounding tissue. Incorporation of a fibrosis-inducing agent with the compositions of the invention can provide an effective, long-lasting and biocompatible approach for anchoring implantable medical devices into or onto biological tissue.

[0486] In certain embodiments, the medical implant, when placed in to a tissue, releases an agent that induces or promotes adhesion between the implant and the tissue or a fibrotic reaction. In other embodiments, the medical implant contains or is made of a fibrosing agent, but does not release the fibrosing agent. In such embodiments, the fibrosing agent contained in the medical implant induces or promotes fibrosis by direct contact of the agent to the tissue where the implant is placed.

[0487] Alternatively, or in addition, the tissue cavity into which the device or implant is placed can be treated with a fibrosis-inducing agent prior to, during, or after the implantation procedure. This can be accomplished, for example, by topical application of the composition comprising a fibrosing agent or by spraying the composition into the anatomical space where the device can be placed or at the interface between the implant and the tissue surface.

[0488] Representative examples of medical implants of particular utility for use in combination with a fibrosis-inducing agent include, but are not restricted to, orthopaedic implants (artificial joints, ligaments and tendons, screws, plates, and other implantable hardware), dental implants, intravascular implants (particularly arterial and venous occlusion devices and implants; vascular destructive implants), male and female contraceptive or sterilization devices and implants, soft palate implants, embolization devices, surgical meshes (*e.g.*, hernia repair meshes, tissue scaffolds), fistula treatments, and spinal implants (*e.g.*, artificial intervertebral discs, stent grafts, spinal fusion devices, etc.).

[0489] As medical implants are made in a variety of configurations and sizes, the exact dose administered can vary with the amount injected or with the device size, surface area and design; however, certain principles can be applied in the application of this art. Drug dose can be calculated as a function of dose per unit area (of the portion of the device being coated), total drug dose administered can be measured, and appropriate surface concentrations of active drug can be determined. It should be readily evident to one of skill in the art that any of the previously described fibrosis inducing agents or derivatives or analogues thereof can be utilized with the present compositions without deviating from the spirit and scope of the invention.

[0490] Regardless of the method of application of the drug to the implant, the exemplary fibrosing agents, used alone or in combination, should be administered under the following dosing guidelines:

[0491] Utilizing talc as an exemplary fibrosis-inducing agent, the total amount of talc delivered from an implant or coated onto the surface of an implant should not exceed 100 mg (range of 1 μg to 100 mg). In one embodiment, the total amount of talc released from the implant should be in the range of 10 μg to 50 mg. The dose per unit area of the device (*i.e.*, the dosage of talc as a function of the surface area of the portion of the device to which drug is applied and/or incorporated) should fall within the range of 0.05 μg - 10 μg per mm^2 of surface area coated. In another embodiment, talc should be applied to an implant surface at a dose of 0.05 $\mu g/mm^2$ –10 $\mu g/mm^2$ of surface area coated.

[0492] Utilizing silk as an exemplary fibrosis-inducing agent, the total amount of silk delivered from an implant or coated onto the surface of an implant should not exceed 100 mg (range of 1 μg to 100 mg). In one embodiment, the total amount of silk released from the prosthesis should be in the range of 10 μg to 50 mg. The dose per unit area of the device (*i.e.*, the dosage of silk as a function of the surface area of the portion of the device to which drug is applied and/or incorporated) should fall within the range of 0.05 μg - 10 μg per mm^2 of surface area coated. In another embodiment, silk should be applied to an implant at a dose of 0.05 $\mu g/mm^2$ –10 $\mu g/mm^2$ of surface area coated.

[0493] Utilizing chitosan as an exemplary fibrosis-inducing agent, the total amount of chitosan delivered from an implant or coated onto the surface of an implant, should not exceed 100 mg (range of 1 μg to 100 mg). In one embodiment, the total amount of chitosan released from the implant should be in the range of 10 μg to 50 mg. The dose per unit area of the device (*i.e.*, the dosage of chitosan as a function of the surface area of the portion of the device to which drug is applied and/or incorporated) should fall within the range of 0.05 μg - 10 μg per mm^2 of surface area coated. In another embodiment, chitosan should be applied to an implant surface at a dose of 0.05 $\mu g/mm^2$ –10 $\mu g/mm^2$ of surface area coated.

[0494] Utilizing polylysine as an exemplary fibrosis-inducing agent, the total amount polylysine delivered from an implant or coated onto the surface of an implant should not exceed 100 mg (range of 1 μg to 100 mg). In one embodiment, the total amount of polylysine released from the implant should be in the range of 10 μg to 50 mg. The dose per unit area of the device (*i.e.*, the dosage of polylysine as a function of the surface area of the portion of the device to which drug is applied and/or incorporated) should fall within the range of 0.05 μg - 10 μg per mm^2 of surface area coated. In another embodiment, polylysine should be applied to an implant surface at a dose of 0.05 $\mu g/mm^2$ –10 $\mu g/mm^2$ of surface area coated.

[0495] Utilizing fibronectin as an exemplary fibrosis-inducing agent, the total amount of fibronectin delivered from an implant or coated onto the surface of an implant, should not exceed 100 mg (range of 1 μg to 100 mg). In one embodiment, the total amount of fibronectin released from the

prosthesis should be in the range of 10 μg to 50 mg. The dose per unit area of the device (*i.e.*, the dosage of fibronectin as a function of the surface area of the portion of the device to which drug is applied and/or incorporated) should fall within the range of 0.05 μg - 10 μg per mm^2 of surface area coated. In another embodiment, talc should be applied to an implant surface at a dose of 0.05 $\mu g/mm^2$ –10 $\mu g/mm^2$ of surface area coated.

[0496] Utilizing bleomycin as an exemplary fibrosis-inducing agent, the total amount of bleomycin delivered from an implant, or coated onto the surface of an implant, should not exceed 100 mg (range of 0.01 μg to 100 mg). In one embodiment, the total amount of bleomycin released from the implant should be in the range of 0.10 μg to 50 mg. The dose per unit area of the device (*i.e.*, the dosage of bleomycin as a function of the surface area of the portion of the device to which drug is applied and/or incorporated) should fall within the range of 0.005 μg - 10 μg per mm^2 of surface area coated. In another embodiment, bleomycin should be applied to an implant surface at a dose of 0.005 $\mu g/mm^2$ –10 $\mu g/mm^2$ of surface area coated. In one embodiment, bleomycin is released from the surface of an implant such that fibrosis in the tissue is promoted for a period ranging from several hours to several months.

[0497] Utilizing CTGF as an exemplary fibrosis-inducing agent, the total amount of CTGF delivered from an implant or coated onto the surface of an implant should not exceed 100 mg (range of 0.01 μg to 100 mg). In one embodiment, the total amount of CTGF released from the implant should be in the range of 0.10 μg to 50 mg. The dose per unit area of the device (*i.e.*, the dosage of CTGF as a function of the surface area of the portion of the device to which drug is applied and/or incorporated) should fall within the range of 0.005 μg - 10 μg per mm^2 of surface area coated. In another embodiment, CTGF should be applied to an implant surface at a dose of 0.005 $\mu g/mm^2$ –10 $\mu g/mm^2$ of surface area coated.

[0498] The fibrosing agent (*e.g.*, talc, silk, chitosan, polylysine, fibronectin, bleomycin, CTGF) may be released from the surface of the implant such that fibrosis in the tissue is promoted for a period ranging from several hours to several months. For example, the fibrosing agent may be released in effective concentrations for a period ranging from 1 hour– 30 days. It should be readily evident given the discussions provided herein that analogues and derivatives of the fibrosing agent (*e.g.*, analogues and derivatives of talc, silk, chitosan, polylysine, fibronectin, bleomycin, CTGF, as previously described) with similar functional activity can be utilized for the purposes of this invention; the above dosing parameters are then adjusted according to the relative potency of the analogue or derivative as compared to the parent compound (*e.g.*, a compound twice as potent as the agent is administered at half the above parameters, a compound half as potent as the agent is administered at twice the above parameters, etc.).

[0499] As described above, the device may additionally comprise an inflammatory cytokine (*e.g.*, TGFβ, PDGF, VEGF, bFGF, TNFα, NGF, GM-CSF, IGF-a, IL-1, IL-1-β, IL-8, IL-6, and growth hormone) and/or a bone morphogenic protein (BMP) (*e.g.*, BMP-2, BMP-3, BMP-4, BMP-5, BMP-6, or BMP-7 or an analogue or derivative thereof).

[0500] Bone morphogenic protein(s) (*e.g.*, BMP-2, BMP-3, BMP-4, BMP-5, BMP-6, or BMP-7 or an analogue or derivative thereof) are to be used in formulations at concentrations that range from 0.001 μg/ml to approximately 20 mg/ml depending on the specific clinical application, formulation type (*e.g.*, gel, liquid, solid, semi-solid), formulation chemistry, duration of required application, type of medical device interface and formulation volume and or surface area coverage required. Preferably, the bone morphogenic protein is released in effective concentrations for a period ranging from 1 – 180 days. The total dose for a single application is typically not to exceed 500 mg (range of 0.001 μg to 500 mg); preferred 1 μg to 250 mg. When used as a device coating, the dose is per unit area of 0.001 μg - 1000 μg per mm^2; with a preferred dose of 0.01 $\mu g/mm^2$ – 200 $\mu g/mm^2$. Minimum concentration of 10^{-9} - 10^{-4} M of bone morphogenic protein is to be maintained on the device surface.

[0501] Inflammatory cytokines are to be used in formulations at concentrations that range from 0.0001 μg/ml to approximately 20 mg/ml depending on the specific clinical application, formulation type (*e.g.*, gel, liquid, solid, semi-solid), formulation chemistry, duration of required application, type of medical device interface and formulation volume and or surface area coverage required. Preferably, the inflammatory cytokine is released in effective concentrations for a period ranging from 1 – 180 days. The total dose for a single application is typically not to exceed 500 mg (range of 0.0001 μg to 100 mg); preferred 0.001 μg to 50 mg. When used as a device coating, the dose is per unit area of 0.0001 μg - 500 μg per mm^2; with a preferred dose of 0.001 $\mu g/mm^2$ – 200 $\mu g/mm^2$. Minimum concentration of 10^{-10} - 10^{-4} g/ml of inflammatory cytokine is to be maintained on the device surface.

[0502] Furthermore, the device may alone or additionally comprise an agent that stimulates cellular proliferation. Examples include: dexamethasone, isotretinoin (13-cis retinoic acid), 17-β-estradiol, estradiol, 1-α-25 dihydroxyvitamin D_3, diethylstibesterol, cyclosporine A, L-NAME, all-trans retinoic acid (ATRA), and analogues and derivatives thereof. Doses used are those concentrations which are demonstrated to stimulate cell proliferation. The proliferative agents are to be used in formulations at concentrations that range from 0.1 ng/ml to 25 mg/ml depending on the specific clinical application, formulation type, formulation chemistry, duration of required application, type of medical device interface and formulation volume and or surface area coverage required. Preferably, the proliferative agent is released in effective concentrations for a period ranging from 1 – 180 days. The total dose for a single application is typically not to exceed 500 mg (range of 0.0001 μg to 200 mg); preferred 0.001 μg to 100 mg. When used as a device coating, the

dose is per unit area of 0.00001 μg - 500 μg per mm^2; with a preferred dose of 0.0001 $\mu g/mm^2$ – 200 $\mu g/mm^2$. Minimum concentration of 10^{-11} - 10^{-6} M of proliferative agent is to be maintained on the device surface.

84. MEDICAL IMPLANTS COMBINED WITH FIBROSIS-INHIBITING AGENTS

[0503] In another aspect, medical implants may be coated with, or otherwise adapted to release or incorporate an agent which inhibits the formation of reactive scar tissue on, or around, the surface of the device or implant. Compositions that include a fibrosis-inhibiting agent may be used in combination with a variety of medical implants to make them resistant to overgrowth by inflammatory and fibrous scar tissue upon implantation. Compositions and methods are described for coating medical devices and implants with drug-delivery compositions such that the pharmaceutical agent is delivered in therapeutic levels over a period sufficient to allow normal healing to occur.

[0504] Upon implantation, excessive scar tissue growth can occur around the all or parts of the implant, which can lead to a reduction in the performance of these devices. In certain cases, an implanted device may be combined with a therapeutic agent (*e.g.*, an anti-fibrotic agent) to minimize the formation of post-operative surgical adhesions, unwanted scarring in the vicinity of the implant, and encapsulation of the implant by a fibrous connective tissue capsule.

[0505] Examples of medical devices of particular utility for use in combination with a fibrosis-inhibiting agent include, but are not restricted to, vascular stents, gastrointestinal stents, tracheal/bronchial stents, genital-urinary stents, ENT stents, intraocular lenses, implants for hypertrophic scars and keloids, vascular grafts, anastomotic connector devices, surgical adhesion barriers, glaucoma drainage devices, film or mesh, prosthetic heart valves, tympanostomy tubes, penile implants, endotracheal and tracheostomy tubes, peritoneal dialysis catheters, intracranial pressure monitors, vena cava filters, central venous catheters, ventricular assist devices (*e.g.*, LVAD's), spinal prostheses, and gastrointestinal drainage tubes.

[0506] In one aspect, the medical device may be an electrical device (*e.g.*, a device having electrical components that can be placed in contact with tissue in an animal host and can provide electrical excitation to nervous or muscular tissue). Electrical devices can generate electrical impulses and may be used to treat many bodily dysfunctions and disorders by blocking, masking, or stimulating electrical signals within the body. Electrical medical devices of particular utility in the present invention include, but are not restricted to, devices used in the treatment of cardiac rhythm abnormalities, pain relief, epilepsy, Parkinson's Disease, movement disorders, obesity, depression, anxiety and hearing loss. Other examples of electrical devices include neurostimulator and neurostimulation devices (*e.g.*, electrical devices for electrical excitation of the central, autonomic, or peripheral nervous system), cardiac stimulation device such as cardiac rhythm management devices, cardiac pacemakers, implantable cardiac defibrillators (ICD) and other electrical devices for electrical

excitation of cardiac muscle tissue (including the specialized cardiac muscle cells that make up the conductive pathways of the heart). Electrical devices also include electrical leads which are used as a conductor to carry electrical signals from the generator to the tissues. The electrical lead may be a wire or other material that transmits electrical impulses from a generator (*e.g.*, pacemaker, defibrillator, or other neurostimulator). Electrical leads may be unipolar, in which they are adapted to provide effective therapy with only one electrode. Multi-polar leads are also available, including bipolar, tripolar and quadripolar leads.

[0507] In another aspect, the medical device may be an implantable sensor (*i.e.*, a medical device that is implanted in the body to detect blood or tissue levels of a particular chemical (*e.g.*, glucose, electrolytes, drugs, hormones) and/or changes in body chemistry, metabolites, function, pressure, flow, physical structure, electrical activity or other variable parameter). Representative examples of implantable sensors include, blood/tissue glucose monitors, electrolyte sensors, blood constituent sensors, temperature sensors, pH sensors, optical sensors, amperometric sensors, pressure sensors, biosensors, sensing transponders, strain sensors, activity sensors and magnetoresistive sensors.

[0508] In another aspect, the medical device may be a drug-delivery pump (*i.e.*, a medical device that includes a pump which is configured to deliver a biologically active agent (*e.g.*, a drug) at a regulated dose). These devices are implanted within the body and may include an external transmitter for programming the controlled release of drug, or alternatively, may include an implantable sensor that provides the trigger for the drug delivery pump to release drug as physiologically required. Drug-delivery pumps may be used to deliver virtually any agent, but specific examples include insulin for the treatment of diabetes, medication for the relief of pain, chemotherapy for the treatment of cancer, anti-spastic agents for the treatment of movement and muscular disorders, or antibiotics for the treatment of infections. Representative examples of drug delivery pumps for use in the practice of the invention include, without limitation, constant flow drug delivery pumps, programmable drug delivery pumps, intrathecal pumps, implantable insulin delivery pumps, implantable osmotic pumps, ocular drug delivery pumps and implants, metering systems, peristaltic (roller) pumps, electronically driven pumps, elastomeric pumps, spring-contraction pumps, gas-driven pumps (*e.g.*, induced by electrolytic cell or chemical reaction), hydraulic pumps, piston-dependent pumps and non-piston-dependent pumps, dispensing chambers, infusion pumps, passive pumps, infusate pumps and osmotically-driven fluid dispensers.

[0509] In yet another aspect, the medical device may be a soft tissue implant. Soft tissue implants are medical devices that may includes a volume replacement material for augmentation or reconstruction to replace a whole or part of a living structure. Soft tissue implants are used for the reconstruction of surgically or traumatically created tissue voids, augmentation of tissues or organs, contouring of tissues, the restoration of bulk to aging tissues, and to correct soft tissue folds or

wrinkles (rhytides). Soft tissue implants may be used for the augmentation of tissue for cosmetic (aesthetic) enhancement or in association with reconstructive surgery following disease or surgical resection. Representative examples of soft tissue implants include breast implants, chin implants, calf implants, cheek implants and other facial implants, buttocks implants, and nasal implants.

[0510] Soft tissue implants that release a therapeutic agent for reducing scarring at the implant-tissue interface can be used to enhance the appearance, increase the longevity, reduce the need for corrective surgery or repeat procedures, decrease the incidence of pain and other symptoms, and improve the clinical function of implant. Accordingly, the present invention provides soft tissue implants that are coated or otherwise incorporate an anti-scarring agent or a composition that includes an anti-scarring agent.

[0511] According to the present invention, any fibrosis-inhibiting agent described above can be utilized in the practice of this embodiment. Within one embodiment of the invention, medical implants may be adapted to release an agent that inhibits one or more of the four general components of the process of fibrosis (or scarring), including: formation of new blood vessels (angiogenesis), migration and proliferation of connective tissue cells (such as fibroblasts or smooth muscle cells), deposition of extracellular matrix (ECM), and remodeling (maturation and organization of the fibrous tissue). By inhibiting one or more of the components of fibrosis (or scarring), the overgrowth of granulation tissue may be inhibited or reduced.

[0512] Several examples of agents for use with medical implants include the following: cell cycle inhibitors including (A) anthracyclines (*e.g.*, doxorubicin and mitoxantrone), (B) taxanes (*e.g.*, paclitaxel, TAXOTERE and docetaxel), and (C) podophyllotoxins (*e.g.*, etoposide); (D) immunomodulators (*e.g.*, sirolimus, everolimus, tacrolimus); (E) heat shock protein 90 antagonists (*e.g.*, geldanamycin); (F) HMGCoA reductase inhibitors (*e.g.*, simvastatin); (G) inosine monophosphate dehydrogenase inhibitors (*e.g.*, mycophenolic acid, 1-alpha-25 dihydroxy vitamin D_3); (H) NF kappa B inhibitors (*e.g.*, Bay 11-7082); (I) antimycotic agents (*e.g.*, sulconizole), (J) p38 MAP kinase inhibitors (*e.g.*, SB202190), and (K) angiogenesis inhibitors (*e.g.*, halofuginone bromide), as well as analogues and derivatives of the aforementioned.

[0513] Regardless of the method of application of the drug to the device, the exemplary anti-fibrosing agents, used alone or in combination, should be administered under the following dosing guidelines. The total amount (dose) of anti-scarring agent in or on the device may be in the range of about 0.01 μg-10 μg, or 10 μg-10 mg, or 10 mg-250 mg, or 250 mg-1000 mg, or 1000 mg-2500 mg. The dose (amount) of anti-scarring agent per unit area of device surface to which the agent is applied may be in the range of about 0.01 $\mu g/mm^2$ - 1 $\mu g/mm^2$, or 1 $\mu g/mm^2$ - 10 $\mu g/mm^2$, or 10 $\mu g/mm^2$ - 250 $\mu g/mm^2$, 250 $\mu g/mm^2$ - 1000 $\mu g/mm^2$, or 1000 $\mu g/mm^2$ - 2500 $\mu g/mm^2$.

[0514] As medical implants are made in a variety of configurations and sizes, the exact dose administered will vary with device size, surface area and design; however, certain principles can be applied in the application of this art. Drug dose can be calculated as a function of dose per unit area (of the portion of the device being coated), total drug dose administered, and appropriate surface concentrations of active drug can be determined. Drugs are to be used at concentrations that range from several times more than to 10%, 5%, or even less than 1% of the concentration typically used in a single chemotherapeutic systemic dose application. Preferably, the drug is released in effective concentrations for a period ranging from 1 – 90 days.

[0515] Provided below are exemplary dosage ranges for various anti-scarring agents that can be used in conjunction with medical implants in accordance with the invention. A) Cell cycle inhibitors including doxorubicin and mitoxantrone. Doxorubicin analogues and derivatives thereof: total dose not to exceed 25 mg (range of 0.1 μg to 25 mg); preferred 1 μg to 5 mg. The dose per unit area of 0.01 μg - 100 μg per mm^2; preferred dose of 0.1 $\mu g/mm^2$ – 10 $\mu g/mm^2$. Mitoxantrone and analogues and derivatives thereof: total dose not to exceed 5 mg (range of 0.01 μg to 5 mg); preferred 0.1 μg to 1 mg. The dose per unit area of the device of 0.01 μg - 20 μg per mm^2; preferred dose of 0.05 $\mu g/mm^2$ – 3 $\mu g/mm^2$. B) Cell cycle inhibitors including paclitaxel and analogues and derivatives (*e.g.*, docetaxel) thereof: total dose not to exceed 10 mg (range of 0.1 μg to 10 mg); preferred 1 μg to 3 mg. The dose per unit area of the device of 0.1 μg - 10 μg per mm^2; preferred dose of 0.25 $\mu g/mm^2$ – 5 $\mu g/mm^2$. (C) Cell cycle inhibitors such as podophyllotoxins (*e.g.*, etoposide): total dose not to exceed 10 mg (range of 0.1 μg to 10 mg); preferred 1 μg to 3 mg. The dose per unit area of the device of 0.1 μg - 10 μg per mm^2; preferred dose of 0.25 $\mu g/mm^2$ – 5 $\mu g/mm^2$. (D) Immunomodulators including sirolimus and everolimus. Sirolimus (*i.e.*, rapamycin, RAPAMUNE): Total dose not to exceed 10 mg (range of 0.1 μg to 10 mg); preferred 10 μg to 1 mg. The dose per unit area of 0.1 μg - 100 μg per mm^2; preferred dose of 0.5 $\mu g/mm^2$ – 10 $\mu g/mm^2$. Everolimus and derivatives and analogues thereof: Total dose should not exceed 10 mg (range of 0.1 μg to 10 mg); preferred 10 μg to 1 mg. The dose per unit area of 0.1 μg - 100 μg per mm^2 of surface area; preferred dose of 0.3 $\mu g/mm^2$ – 10 $\mu g/mm^2$. (E) Heat shock protein 90 antagonists (*e.g.*, geldanamycin) and analogues and derivatives thereof: total dose not to exceed 20 mg (range of 0.1 μg to 20 mg); preferred 1 μg to 5 mg. The dose per unit area of the device of 0.1 μg - 10 μg per mm^2; preferred dose of 0.25 $\mu g/mm^2$ – 5 $\mu g/mm^2$. (F) HMGCoA reductase inhibitors (*e.g.*, simvastatin) and analogues and derivatives thereof: total dose not to exceed 2000 mg (range of 10.0 μg to 2000 mg); preferred 10 μg to 300 mg. The dose per unit area of the device of 1.0 μg - 1000 μg per mm^2; preferred dose of 2.5 $\mu g/mm^2$ – 500 $\mu g/mm^2$. (G) Inosine monophosphate dehydrogenase inhibitors (*e.g.*, mycophenolic acid, 1-alpha-25 dihydroxy vitamin D_3) and analogues and derivatives thereof: total dose not to exceed 2000 mg (range of 10.0 μg to 2000 mg); preferred 10 μg to 300 mg. The dose per unit area of the device of 1.0 μg - 1000 μg

per mm^2; preferred dose of 2.5 $\mu g/mm^2$ – 500 $\mu g/mm^2$. (H) NF kappa B inhibitors (*e.g.*, Bay 11-7082) and analogues and derivatives thereof: total dose not to exceed 200 mg (range of 1.0 µg to 200 mg); preferred 1 µg to 50 mg. The dose per unit area of the device of 1.0 µg - 100 µg per mm^2; preferred dose of 2.5 $\mu g/mm^2$ – 50 $\mu g/mm^2$. (I) Antimycotic agents (*e.g.*, sulconizole) and analogues and derivatives thereof: total dose not to exceed 2000 mg (range of 10.0 µg to 2000 mg); preferred 10 µg to 300 mg. The dose per unit area of the device of 1.0 µg - 1000 µg per mm^2; preferred dose of 2.5 $\mu g/mm^2$ – 500 $\mu g/mm^2$. (J) p38 MAP Kinase Inhibitors (*e.g.*, SB202190) and analogues and derivatives thereof: total dose not to exceed 2000 mg (range of 10.0 µg to 2000 mg); preferred 10 µg to 300 mg. The dose per unit area of the device of 1.0 µg - 1000 µg per mm^2; preferred dose of 2.5 $\mu g/mm^2$ – 500 $\mu g/mm^2$. (K) anti-angiogenic agents (*e.g.*, halofuginone bromide) and analogues and derivatives thereof: total dose not to exceed 10 mg (range of 0.1 µg to 10 mg); preferred 1 µg to 3 mg. The dose per unit area of the device of 0.1 µg - 10 µg per mm^2; preferred dose of 0.25 $\mu g/mm^2$ – 5 $\mu g/mm^2$.

[0516] In addition to those described above (*e.g.*, sirolimus, everolimus, and tacrolimus), several other examples of immunomodulators and appropriate dosages ranges for use with medical implants include the following: (A) Biolimus and derivatives and analogues thereof: Total dose should not exceed 10 mg (range of 0.1 µg to 10 mg); preferred 10 µg to 1 mg. The dose per unit area of 0.1 µg - 100 µg per mm^2 of surface area; preferred dose of 0.3 $\mu g/mm^2$ – 10 $\mu g/mm^2$. (B) Tresperimus and derivatives and analogues thereof: Total dose should not exceed 10 mg (range of 0.1 µg to 10 mg); preferred 10 µg to 1 mg. The dose per unit area of 0.1 µg - 100 µg per mm^2 of surface area; preferred dose of 0.3 $\mu g/mm^2$ – 10 $\mu g/mm^2$. (C) Auranofin and derivatives and analogues thereof: Total dose should not exceed 10 mg (range of 0.1 µg to 10 mg); preferred 10 µg to 1 mg. The dose per unit area of 0.1 µg - 100 µg per mm^2 of surface area; preferred dose of 0.3 $\mu g/mm^2$ – 10 $\mu g/mm^2$. (D) 27-0-Demethylrapamycin and derivatives and analogues thereof: Total dose should not exceed 10 mg (range of 0.1 µg to 10 mg); preferred 10 µg to 1 mg. The dose per unit area of 0.1 µg - 100 µg per mm^2 of surface area; preferred dose of 0.3 $\mu g/mm^2$ – 10 $\mu g/mm^2$. (E) Gusperimus and derivatives and analogues thereof: Total dose should not exceed 10 mg (range of 0.1 µg to 10 mg); preferred 10 µg to 1 mg. The dose per unit area of 0.1 µg - 100 µg per mm^2 of surface area; preferred dose of 0.3 $\mu g/mm^2$ – 10 $\mu g/mm^2$. (F) Pimecrolimus and derivatives and analogues thereof: Total dose should not exceed 10 mg (range of 0.1 µg to 10 mg); preferred 10 µg to 1 mg. The dose per unit area of 0.1 µg - 100 µg per mm^2 of surface area; preferred dose of 0.3 $\mu g/mm^2$ – 10 $\mu g/mm^2$. and (G) ABT-578 and analogues and derivatives thereof: Total dose should not exceed 10 mg (range of 0.1 µg to 10 mg); preferred 10 µg to 1 mg. The dose per unit area of 0.1 µg - 100 µg per mm^2 of surface area; preferred dose of 0.3 $\mu g/mm^2$ – 10 $\mu g/mm^2$.

[0517] In a general method for coating a surface of a synthetic implant, the composition is exposed to the aqueous environment, and a thin layer of the composition is then applied to a surface of the implant before substantial inter-reaction has occurred. In one embodiment, in order to minimize cellular and fibrous reaction to the coated implant, the components are selected so as to result in a matrix that has a net neutral charge. Application of the composition to the implant surface may be by extrusion, brushing, spraying (as described above), or by any other convenient means. Following application of the composition to the implant surface, inter-reaction is allowed to continue until complete and the three-dimensional matrix is formed.

[0518] Although this method can be used to coat the surface of any type of synthetic implant, it is particularly useful for implants where reduced thrombogenicity is an important consideration, such as artificial blood vessels and heart valves, vascular grafts, vascular stents, and stent/graft combinations. The method may also be used to coat implantable surgical membranes (*e.g.*, monofilament polypropylene) or meshes (*e.g.*, for use in hernia repair). Breast implants may also be coated using the above method in order to minimize capsular contracture.

[0519] The compositions of the invention can also be coated on a suitable fibrous material, which can then be wrapped around a bone to provide structural integrity to the bone. The term "suitable fibrous material" as used herein, refers to a fibrous material which is substantially insoluble in water, non-immunogenic, biocompatible, and immiscible with the crosslinkable compositions of the invention. The fibrous material may comprise any of a variety of materials having these characteristics and may be combined with crosslinkable compositions herein in order to form and/or provide structural integrity to various implants or devices used in connection with medical and pharmaceutical uses.

[0520] The compositions of the present invention may also be used to coat lenticules, which are made from either naturally occurring or synthetic polymers.

85. Treatment of Aneurysm

[0521] The compositions can be extruded or molded in the shape of a string or coil, then dehydrated. The resulting dehydrated string or coil can be delivered via catheter to the site of a vascular malformation, such as an aneurysm, for the purpose of vascular occlusion and, ultimately, repair of the malformation. The dehydrated string or coil can be delivered in a compact size and will rehydrate inside the blood vessel, swelling several times in size compared to its dehydrated state, while maintaining its original shape.

[0522] Thus, another embodiment of the invention is a method for treating an aneurysm, where steps (a) and (b) are as described for the method of sealing tissue, and step (c) involves allowing a three-dimensional matrix to form in the desired shape, delivering it to the site of interest, and allowing the matrix to rehydrate *in situ*.

86. Other Uses

[0523] As discussed in U.S. Patent No. 5,752,974 to Rhee et al., the compositions can be used to block or fill various lumens and voids in the body of a mammalian subject. The compositions can also be used as biosealants to seal fissures or crevices within a tissue or structure (such as a vessel), or junctures between adjacent tissues or structures, to prevent leakage of blood or other biological fluids. The compositions may also be used to seal or close a fistula, where a scar-promoting agent or sclerosing agent, *e.g.*, silk, may be included in the composition to promote tissue closure.

[0524] The compositions can also be used as a large space-filling device for organ displacement in a body cavity during surgical or radiation procedures, for example, to protect the intestines during a planned course of radiation to the pelvis.

[0525] The compositions can also be coated onto the interior surface of a physiological lumen, such as a blood vessel or Fallopian tube, thereby serving as a sealant to prevent restenosis of the lumen following medical treatment, such as, for example, balloon catheterization to remove arterial plaque deposits from the interior surface of a blood vessel, or removal of scar tissue or endometrial tissue from the interior of a Fallopian tube. A thin layer of the composition is preferably applied to the interior surface of the vessel (for example, via catheter) immediately following exposure to the aqueous environment. Because the compositions of the invention are not readily degradable *in vivo*, the potential for restenosis due to degradation of the coating is minimized. The use of a three-dimensional matrix having a net neutral charge further minimizes the potential for restenosis.

Experimental

[0526] The following examples are put forth so as to provide those of ordinary skill in the art with a complete disclosure and description of how to make and use the compounds of the invention, and are not intended to limit the scope of what the inventors regard as their invention. Efforts have been made to ensure accuracy with respect to numbers (*e.g.*, amounts, temperature, etc.) but some errors and deviations should be accounted for. Unless indicated otherwise, parts are parts by weight, temperature is in °C and pressure is at or near atmospheric.

Example 1

Gelation of Tetra Functional NHS-PEG, 10,000 mol. wt. (NHS-PEG) with Tetra-Sulfhydryl PEG, 10,000 mol. wt (HS-PEG)

[0527] A homogeneous mixture of pentaerythritol tetrakis [1-(1'-oxo-5-succimidylpentanoate)-2-poly(oxyethylene) ether ("NHS-PEG," 10,000 mol. wt., Aldrich Chemical Co., (Milwaukee, WI)) with (pentaerythritol tetrakis[mercaptoethyl poly(oxyethylene) ether ("HS-PEG," Aldrich Chemical (Milwaukee, WI)) was obtained by mixing approximately equal amounts of the two powders by

weight. A 40% (w/v) solution of that PEG powder was then prepared by dissolving the powder in diluted HCl. The obtained solution (pH=2.1) was then cosprayed with an equal volume of a 300 mM sodium phosphate/sodium carbonate buffer (pH 9.6). Gelation occurred almost immediately (<3 sec) and the gel obtained its firm, rubbery solid properties in less than a minute.

EXAMPLE 2

CROSSLINKING NETWORK FROM A TETRA FUNCTIONAL NHS-PEG AND MC BEARING AMINO GROUPS

[0528] 10% w/v of tetra functional NHS-PEG was mixed with a methylated collagen ("MC") bearing amino groups and having a concentration of 22 mg/ml and pH 3-4 to form a homogeneous stable acidic solution. This solution spontaneously formed a three-dimensional matrix when mixed with 0.3 M phosphate/carbonate pH 9.6 solution. This basic solution activated the amines from MC which then reacted with the SG groups to form the amide bonds. The gelation occurred within seconds to form a strong biomaterial that adhered well to the tissue and did not swell after 24 hours of immersion in saline solution.

EXAMPLE 3

PHASE SEPARATED HYDROGELS OF TA-PEG 912 WITH 3-SH

[0529] Phase separated hydrogels having 40 wt% water were prepared from of tri-functional acrylate-PEG ("TA-PEG 912," 912 g/mol, Aldrich Chemicals, Milwaukee, WI)) and TP70 3-mercaptopropionate ("3-SH," 711 g/mol, Perstorp Polyols, Perstorp, Sweden). TA-PEG 912 (0.64g) was mixed with 3-SH (0.50g), to a 1:1 mole ratio in regards to functional groups. A diluted acidic solution (0.60g) was added to the mixture using a vortex mixer, which formed latex. A basic aqueous buffer (0.16g) (pH 9.6) was then added, which caused the mixture to solidify within a couple of seconds through the formation thiol-ether bonds. The formed hydrogel became quite firm in one minute or less.

EXAMPLE 4

PREMIXED GELLING FORMULATION (PREMIX) I

[0530] A 1 ml syringe (syringe 1) equipped with a luer-lock mixing connector was filled with a mixture of tetra functional poly (ethylene glycol) succinimidyl glutarate PEG-SG4 (50mg) (Sunbio, Inc) and PEG-SH4 (tetra functional poly (ethylene glycol) thiol) (50 mg) (Sunbio, Inc.) (referred to as "premix"). A 1 ml capped syringe (syringe 2) was filled with 0.25 ml of 6.3 mM HCl solution (pH 2.1). A 1 ml capped syringe (syringe 3) was filled with 0.25 ml 0.12 M monobasic sodium phosphate and 0.2 M sodium carbonate (pH 9.7) buffer. The solid contents of syringe 1 and the acidic solution

of syringe 2 were mixed through a mixing connector by repeatedly transferring the contents from one syringe to the other. After complete mixing, the entire mixture was pushed into one of the syringes. The syringe containing the mixture then was attached to one inlet of an applicator (MICROMEDICS air assisted spray-applicator (Model SA-6105)). Syringe 3 containing the pH 9.7 solution was attached onto the other inlet of the applicator. The formulation was applied to a tissue surface as specified by the applicator manufacturer.

EXAMPLE 5

MYCOPHENOLIC ACID IN PREMIX

[0531] A 1 ml syringe (syringe 1) equipped with a luer-lock mixing connector was filled with a mixture of PEG-SH4 (50 mg), PEG-SG4 (50 mg), and MPA (100 mg, sifted < 100 micron). A 1 ml capped syringe (syringe 2) was filled with 0.25 ml of 6.3mM HCl solution (pH 2.1). A 1 ml capped syringe (syringe 3) was filled with 0.35 ml 0.24 M monobasic sodium phosphate and 0.4 M sodium carbonate (pH 10.0) buffer. The components were mixed and applied to a tissue surface using the procedure described in Example 4.

EXAMPLE 6

MYCOPHENOLIC ACID AND DISODIUM SALT OF MPA (Na_2MPA) IN PREMIX

[0532] A 1 ml syringe (syringe 1) equipped with a luer-lock mixing connector was filled with a mixture of PEG-SG4 (50 mg) and PEG-SH4 (50 mg). A 1 ml capped syringe (syringe 2) was filled with 0.25 ml of 6.3 mM HCl solution (pH 2.1). A 1 ml capped syringe (syringe 3) was filled with 0.25 ml 0.12 M monobasic sodium phosphate and 0.2 M sodium carbonate (pH 9.7) buffer. A 1 ml syringe (syringe 4) equipped with luer-lock mixing connector was filled with MPA (5 mg) and Na_2MPA (95 mg), both sifted < 100 micron. The contents of syringe 4 and syringe 2 were mixed through a mixing connector by repeatedly transferring the contents from one syringe to the other. This solution was then used to reconstitute the solids in syringe 1. After complete mixing, all of the formulation was pushed into one of the syringes which was then attached to one inlet of an applicator (MICROMEDICS air assisted spray-applicator (Model SA-6105)). Syringe 3 containing the pH 9.7 solution was attached onto the other inlet of the applicator. The formulation was applied to a tissue surface as specified by the applicator manufacturer.

EXAMPLE 7

CHLORPROMAZINE IN PREMIX

[0533] A 1 ml syringe (syringe 1) equipped with a luer-lock mixing connector was filled with a mixture of PEG-SG4 (50 mg), PEG-SH4 (50 mg), and CPZ (5 or 10 mg). A 1 ml capped syringe

(syringe 2) was filled with 0.25 ml of 6.3 mM HCl solution (pH 2.1). A 1 ml capped syringe (syringe 3) was filled 0.25 ml 0.12 M monobasic sodium phosphate and 0.2 M sodium carbonate (pH 9.7) buffer. The components were mixed and applied to a tissue surface using the procedure described in Example 4.

EXAMPLE 8

PACLITAXEL LOADED MICROSPHERES IN PREMIX

[0534] A 1 ml syringe (syringe 1) equipped with a luer-lock mixing connector was filled with a mixture of PEG-SG4 (50 mg), PEG-SH4 (50 mg), and 10% PTX loaded MePEG5000-PDLLA (65:35) microspheres prepared by spray drying (0.5 or 2 mg) (prepared using the procedure described in Example 11. A 1 ml capped syringe (syringe 2) was filled with 0.25 ml of 6.3 mM HCl solution (pH 2.1). A 1 ml capped syringe (syringe 3) was filled 0.25 ml 0.12 M monobasic sodium phosphate and 0.2 M sodium carbonate (pH 9.7) buffer. The components were mixed and applied to a tissue surface using the procedure described in Example 4.

EXAMPLE 9

CPZ LOADED MICROSPHERES IN PREMIX

[0535] A 1 ml syringe (syringe 1) equipped with a luer-lock mixing connector was filled with a mixture of PEG-SG4 (50 mg), PEG-SH4 (50 mg), and 10% CPZ loaded MePEG5000-PDLLA (65:35) microspheres prepared by spray drying (50 or 100 mg) (prepared using the procedure described in Example 11). A 1 ml capped syringe (syringe 2) was filled with 0.25 ml of 6.3 mM HCl solution (pH 2.1). A 1 ml capped syringe (syringe 3) was filled 0.25 ml 0.12 M monobasic sodium phosphate and 0.2 M sodium carbonate (pH 9.7) buffer. The components were mixed and applied to a tissue surface using the procedure described in Example 4.

EXAMPLE 10

MPA LOADED MICROSPHERES IN PREMIX

[0536] A 1 ml syringe (syringe 1) equipped with a luer-lock mixing connector was filled with a mixture of PEG-SG4 (50 mg), PEG-SH4 (50 mg), and 10% MPA loaded MePEG5000-PDLLA 65:35 microspheres prepared by spray drying (25 or 75 mg) (prepared using the procedure described in Example 11). A 1 ml capped syringe (syringe 2) was filled with 0.25 ml 6.3 mM HCl solution (pH 2.1). A 1 ml capped syringe (syringe 3) was filled 0.35 ml 0.24 M monobasic sodium phosphate and 0.4 M sodium carbonate (pH 10.0) buffer. The components were mixed and applied to a tissue surface using the procedure described in Example 4.

EXAMPLE 11

PREPARATION OF DRUG LOADED MICROSPHERES BY SPRAY DRYING

[0537] 3.6 grams of methoxy poly(ethylene glycol 5000))-block-(poly (DL-lactide). (65:35 MePEG:PDLLA weight ratio) was dissolved in 200 ml methylene chloride. 400 mg of a drug (mycophenolic acid (MPA), chlorpromazine (CPZ) or paclitaxel (PTX)) was added and the resulting solution was spray dried (Buchi spray drier model B191). Inlet temperature 50°C, outlet temperature < 39°C, aspirator 100%, flow rate 700 l/hr. The collected microspheres were dried under vacuum at room temperature overnight to produce uniform, spherical particles having size ranges of less than about 10 microns (typically about 0.5 to about 2 microns).

EXAMPLE 12

MPA LOADED MICROSPHERES (<10 MICRON) BY THE W/O/W EMULSION PROCESS

[0538] 100 ml of freshly prepared 10% polyvinyl alcohol (PVA) solution and 10 ml of pH 3 acetic acid solution saturated with MPA was added into a 600 ml beaker. The acidified PVA solution was stirred at 2000 rpm for 30 minutes. Meanwhile, a solution of 400 mg MPA and 800 mg MePEG5000-PDLLA (65:35) in 20 ml dichloromethane was prepared. The polymer / dichloromethane solution was added dropwise to the PVA solution while stirring at 2000 rpm with a Fisher DYNA-MIX stirrer. After addition was complete, the solution was allowed to stir for an additional 45 minutes. The microsphere solution was transferred to several disposable graduated polypropylene conical centrifuge tubes, washed with pH 3 acetic acid solution saturated with MPA, and centrifuged at 2600 rpm for 10 minutes. The aqueous layer was decanted and the washing, centrifuging and decanting was repeated 3 times. The combined, washed microspheres were freeze-dried and vacuum dried to remove any excess water.

EXAMPLE 13

MPA CONTAINING MICROSPHERES (50-100 MICRON) BY THE W/O/W EMULSION PROCESS

[0539] Microspheres having an average size of about 50-100 microns were prepared using a 1% PVA solution and 500 rpm stirring rate using the same procedure described in Example 12.

EXAMPLE 14

CPZ AND PTX CONTAINING MICROSPHERES BY THE W/O/W EMULSION PROCESS

[0540] Paclitaxel (PTX) and chlorpromazine (CPZ) containing microspheres were prepared using the procedure described in Example 12 with the exception that the PVA solution and the washing solution does not have to be acidified and saturated with the drug. PTX and CPZ loaded microspheres were incorporated in premix as described in Example 17.

EXAMPLE 15

PACLITAXEL CONTAINING MICELLES

[0541] MePEG2000 (41 g) and MePEG2000-PDLLA (60:40) (410 g) were combined in a vessel and heated to 75°C with stirring. After the polymers were completely melted and mixed, the temperature was decreased to 55°C. Meanwhile, a PTX solution in tetrahydrofuran (46 g/200 ml) was prepared and poured into the polymer solution under constant stirring. Stirring was continued for and additional hour. The PTX containing micelles were dried at 50°C under vacuum to remove solvent and were ground on a 2 mm mesh screen after cooling.

EXAMPLE 16

INCORPORATION OF PTX LOADED MICELLES INTO PREMIX

[0542] A 1 ml syringe (syringe 1) equipped with a luer-lock mixing connector was filled with a mixture of PEG-SG4 (50 mg) and PEG-SH4 (50 mg). A 2 ml serum vial was filled with 1.5 ml of 6.3 mM HCl solution (pH 2.1). A 1 ml capped syringe (syringe 2) was filled with 0.25 ml 0.12 M monobasic sodium phosphate and 0.2 M sodium carbonate (pH 9.7) buffer. A 2 ml serum vial was filled with 10% PTX loaded micelles (2 mg or 8 mg) (prepared as in Example 15) and reconstituted with 1 ml of the pH 2.1 solution. 0.25 ml of the micelle solution was removed with a 1 ml syringe; the syringe was attached to syringe 1 containing the solids PEG-SG4 and PEG-SH4; and the components were mixed through the mixing connector by repeatedly transferring the contents from one syringe to the other. After complete mixing, the entire mixture was pushed into one of the syringes, which was then attached to one inlet of an applicator (MICROMEDICS air assisted spray-applicator (Model SA-6105)). Syringe 3 containing the pH 9.7 solution was attached onto the other inlet of the applicator. The formulation was applied to a tissue surface as specified by the applicator manufacturer.

EXAMPLE 17

MPA LOADED MICROSPHERES IN PREMIX

[0543] A 1 ml syringe (syringe 1) equipped with a luer-lock mixing connector was filled with a mixture of PEG-SG4 (50 mg), PEG-SH4 (50 mg), and 10% PTX loaded MePEG5000-PDLLA (65:35) microspheres (0.5 or 2 mg) (prepared using the procedure described in Example 12 and 13). A 1 ml capped syringe (syringe 2) was filled with 0.25 ml of 6.3 mM HCl solution (pH 2.1). A 1 ml capped syringe (syringe 3) was filled 0.25 ml 0.12 M monobasic sodium phosphate and 0.2 M sodium carbonate (pH 9.7) buffer. The components were mixed and applied to a tissue surface using the procedure described in Example 4.

EXAMPLE 18

GELLING FORMULATION (PREMIX) II

[0544] A 3 ml syringe (syringe 1) equipped with a luer-lock mixing connector was filled with a mixture of PEG-SG4 (200mg) and PEG-SH4 (200 mg). A 3 ml capped syringe (syringe 2) was filled with 1.0 ml of 6.3 mM HCl solution (pH 2.1). A 3 ml capped syringe (syringe 3) was filled 1 ml 0.12 M monobasic sodium phosphate and 0.2 M sodium carbonate (pH 9.7) buffer. The components were mixed and applied to a tissue surface using the procedure described in Example 4.

EXAMPLE 19

MPA LOADED PREMIX

[0545] A 3 ml syringe (syringe 1) equipped with a luer-lock mixing connector was filled with a mixture of PEG-SG4 (200mg), PEG-SH4 (200 mg), and MPA (200 mg or 400 mg). A 3 ml capped syringe (syringe 2) was filled with 1 ml of 6.3 mM HCl solution (pH 2.1). A 3 ml capped syringe (syringe 3) was filled 1.5 ml 0.24 M monobasic sodium phosphate and 0.4 M sodium carbonate (pH 10) buffer. The components were mixed and applied to a tissue surface using the procedure described in Example 4.

EXAMPLE 20

SURGICAL ADHESIONS MODEL TO ASSESS FIBROSIS INHIBITING AGENTS IN RATS

[0546] The rat caecal sidewall model is used to as to assess the anti-fibrotic capacity of formulations *in vivo*. Sprague Dawley rats are anesthetized with halothane. Using aseptic precautions, the abdomen is opened via a midline incision.. The caecum is exposed and lifted out of the abdominal cavity. Dorsal and ventral aspects of the caecum are successively scraped a total of 45 times over the terminal 1.5 cm using a #10 scalpel blade. Blade angle and pressure are controlled to produce punctate bleeding while avoiding severe tissue damage. The left side of the abdomen is retracted and everted to expose a section of the peritoneal wall that lies proximal to the caecum. The superficial layer of muscle (*transverses abdominis*) is excised over an area of 1 X 2 cm^2, leaving behind torn fibers from the second layer of muscle (internal oblique muscle). Abraded surfaces are tamponaded until bleeding stops. The abraded caecum is then positioned over the sidewall wound and attached by two sutures. The formulation is applied over both sides of the abraded caecum and over the abraded peritoneal sidewall. A further two sutures are placed to attach the caecum to the injured sidewall by a total of 4 sutures and the abdominal incision is closed in two layers. After 7 days, animals are evaluated *post mortem* with the extent and severity of adhesions being scored both quantitatively and qualitatively.

EXAMPLE 21

SURGICAL ADHESIONS MODEL TO ASSESS FIBROSIS INHIBITING AGENTS IN RABBITS

[0547] The rabbit uterine horn model is used to assess the anti-fibrotic capacity of formulations *in vivo*. Mature New Zealand White (NZW) female rabbits are placed under general anesthetic. Using aseptic precautions, the abdomen is opened in two layers at the midline to expose the uterus. Both uterine horns are lifted out of the abdominal cavity and assessed for size on the French Scale of catheters. Horns between #8 and #14 on the French Scale (2.5-4.5 mm diameter) are deemed suitable for this model. Both uterine horns and the opposing peritoneal wall are abraded with a #10 scalpel blade at a 45° angle over an area 2.5 cm in length and 0.4 cm in width until punctuate bleeding is observed. Abraded surfaces are tamponaded until bleeding stops. The individual horns are then opposed to the peritoneal wall and secured by two sutures placed 2 mm beyond the edges of the abraded area. The formulation is applied and the abdomen is closed in three layers. After 14 days, animals are evaluated *post mortem* with the extent and severity of adhesions being scored both quantitatively and qualitatively.

EXAMPLE 22

SPINAL SURGICAL ADHESIONS MODEL TO ASSESS FIBROSIS INHIBITING AGENTS IN RABBITS

[0548] Extensive scar formation and adhesions often occur after lumbar spine surgery involving the vertebrae. The dense and thick fibrous tissue adherent to the spine and adjacent muscles must be removed by surgery. Unfortunately, fibrous adhesions usually reform after the secondary surgery. Adhesions are formed by proliferation and migration of fibroblasts from the surrounding tissue at the site of surgery. These cells are responsible for the healing response after tissue injury. Once they have migrated to the wound they lay down proteins such as collagen to repair the injured tissue. Overproliferation and secretion by these cells induce local obstruction, compression and contraction of the surrounding tissues with accompanying side effects.

[0549] The rabbit laminectomy spinal adhesion model described herein is used to investigate spinal adhesion prevention by local slow release of antifibrotic drugs.

[0550] Five to six animals are included in each experimental group to allow for meaningful statistical analysis. Formulations with various concentrations of antifibrotic drugs are tested against control animals to assess inhibition of adhesion formation.

[0551] Rabbits are anesthetized with an IM injection of ketamine/zylazine. An endotracheal tube is inserted for maintenance of anesthesia with halothane. The animal is placed prone on the operating table on top of a heating pad and the skin over the lower half of the back is shaved and prepared for sterile surgery. A longitudinal midline skin incision is made from L-1 to L-5 and down the lumbosacral fascia. The fascia is incised to expose the tips of the spinous processes. The paraspinous

muscles are dissected and retracted from the spinous process and lamina of L-4. A laminectomy is performed at L-4 by removal of the spinal process with careful bilateral excision of the laminae, thus creating a small 5x10mm laminectomy defect. Hemostasis is obtained with Gelfoam. The test formulations are applied to the injury site and the wound is closed in layers with Vicryl sutures. The animals are placed in an incubator until recovery from anesthesia and then returned to their cage.

[0552] Two weeks after surgery, the animals are anesthetized using procedures similar to those described above. The animals are euthanized with Euthanyl. After a skin incision, the laminectomy site is analyzed by dissection and the amount of adhesion is scored using scoring systems published in the scientific literature for this type of injury.

EXAMPLE 23

TENDON SURGICAL ADHESIONS MODEL TO ASSESS FIBROSIS INHIBITING AGENTS IN RABBITS

[0553] This model is used to investigate whether adhesion of the tendons can be prevented by local slow release of drugs known to inhibit fibrosis. Polymeric formulations are loaded with drugs and implanted around injured tendons in rabbits. In animals without fibrosis –inhibiting formulations, adhesions develop within 3 weeks of flexor tendon injury if immobilization of the tendon is maintained during that period. An advantage of rabbits is that their tendon anatomy and cellular behaviour during tendon healing are similar to those in man except for the rate of healing that is much faster in rabbits.

[0554] Rabbits are anesthetized and the skin over the right hindlimb is shaved and prepared for sterile surgery. Sterile surgery is performed aided by an operating microscope. A longitudinal midline skin incision is made on the volvar aspect of the proximal phalange in digits 2 and 4. The synovial sheath of the tendons is carefully exposed and incised transversally to access the flexor digitorum profundus distal to the flexor digitorum superficialis bifurcation. Tendon injury is performed by gently lifting the flexor digitorum profundus with curved forceps and incising transversally through half of its substance. The formulation containing the test drug formulation is applied around the tendons in the sheath of one of the two digits randomly selected. The other digit is left untreated and is used as a control. The sheath is then repaired with 6-0 nylon suture. An immobilizing 6-0 nylon suture is inserted through the transverse metacarpal ligament into the tendon / sheath complex to immobilize the tendon and the sheath as a single unit to encourage adhesion formation. The wound is closed with 4-0 interrupted sutures. A bandage is applied around the hindpaw to further augment immobilization of the digits and ensure comfort and ambulation of the animals. The animals are recovered and returned to their cage.

[0555] Three weeks after surgery, the animals are anesthetized. After a skin incision, the tissue plane around the synovial sheath is dissected and the tendon - sheath complex harvested en block and

transferred in 10% phosphate buffered formaldehyde for histopathology analysis. The animals are then euthanized. After paraffin embedding, serial 5-um thin cross-sections are cut every 2 mm through the sheath and tendon complex. Sections are stained with H&E and Movat's stains to evaluate adhesion growth. Each slide is digitized using a computer connected to a digital microscope camera (Nikon Micropublisher cooled camera). Morphometry analysis is then performed using image analysis software (ImagePro). Thickness and area of adhesion defined as the substance obliterating the synovial space are measured and compared between formulation-treated and control animals.

[0556] It is to be understood that while the invention has been described in conjunction with the preferred specific embodiments thereof, the foregoing description, as well as the examples that are presented above, are intended to illustrate and not limit the scope of the invention. Other aspects, advantages and modifications will be apparent to those skilled in the art to which the invention pertains.

WE CLAIM:

1. A dry powder composition comprised of:

a first component having a core substituted with m nucleophilic groups, where $m \geq 2$; and

a second component having a core substituted with n electrophilic groups, where $n \geq 2$ and $m+n>4$;

wherein the nucleophilic and electrophilic groups are non-reactive in a dry environment but are rendered reactive upon exposure to an aqueous environment such that the components inter-react in the aqueous environment to form a three-dimensional composition.

2. The composition of claim 1, wherein the nucleophilic and electrophilic groups undergo a nucleophilic substitution reaction, a nucleophilic addition reaction, or both.

3. The composition of claim 1, wherein the nucleophilic groups are selected from $-NH_2$, $-NHR^1$, $-N(R^1)_2$, $-SH$, $-OH$, $-COOH$, $-C_6H_4-OH$, $-H$, $-PH_2$, $-PHR^1$, $-P(R^1)_2$, $-NH-NH_2$, $-CO-NH-NH_2$, and $-C_3H_4N$, where R^1 is a hydrocarbyl group, and each R^1 may be the same or different.

4. The composition of claim 1, wherein the electrophilic groups are selected from $-CO-Cl$, $-(CO)-O-(CO)-R$ (where R is an alkyl group), $-CH=CH-CH=O$ and $-CH=CH-C(CH_3)=O$, halo, $-N=C=O$, $-N=C=S$, $-SO_2CH=CH_2$, $-O(CO)-C=CH_2$, $-O(CO)-C(CH_3)=CH_2$, $-S-S-(C_3H_4N)$, $-O(CO)-C(CH_2CH_3)=CH_2$, $-CH=CH-C=NH$, $-COOH$, $-(CO)O-N(COCH_2)_2$, $-CHO$, $-(CO)O-N(COCH_2)_2-S(O)_2OH$, and $-N(COCH)_2$.

5. The composition of claim 1, wherein the nucleophilic groups are amino groups and the electrophilic groups are amine-reactive groups.

6. The composition of claim 5, wherein the amine-reactive groups contain an electrophilically reactive carbonyl group susceptible to nucleophilic attack by a primary or secondary amine.

7. The composition of claim 5, wherein the amine-reactive groups are selected from carboxylic acid esters, acid chloride groups, anhydrides, ketones, aldehydes, halo, isocyanato, thioisocyanato, epoxides, activated hydroxyl groups, olefins, carboxyl, succinimidyl ester, sulfosuccinimidyl ester, maleimido, epoxy, and ethenesulfonyl.

8. The composition of claim 1, wherein the nucleophilic groups are sulfhydryl groups and the electrophilic groups are sulfhydryl-reactive groups.

9. The composition of claim 8, wherein the sulfhydryl-reactive groups are selected so as to form a thioester, imido-thioester, thioether, or disulfide linkage upon reaction with the sulfhydryl groups.

10. The composition of claim 9, wherein the sulfhydryl-reactive groups form a disulfide linkage and have the structure -S-S-Ar where Ar is a substituted or unsubstituted nitrogen-containing heteroaromatic moiety or a non-heterocyclic aromatic group substituted with an electron-withdrawing moiety.

11. The composition of claim 9, wherein the sulfhydryl-reactive groups form a thioether linkage and are selected from maleimido, substituted maleimido, haloalkyl, epoxy, imino, aziridino, olefins, and α,β-unsaturated aldehydes and ketones.

12. The composition of claim 8, wherein the sulfhydryl-reactive groups are selected from mixed anhydrides; ester derivatives of phosphorus; ester derivatives of p-nitrophenol, p-nitrothiophenol and pentafluorophenol; esters of substituted hydroxylamines, including N-hydroxyphthalimide esters, N-hydroxysuccinimide esters, N-hydroxysulfosuccinimide esters, and N-hydroxyglutarimide esters; esters of 1-hydroxybenzotriazole; 3-hydroxy-3,4-dihydro-benzotriazin-4-one; 3-hydroxy-3,4-dihydro-quinazoline-4-one; carbonylimidazole derivatives; acid chlorides; ketenes; and isocyanates.

13. The composition of claim 1, wherein the number of nucleophilic groups in the mixture is approximately equal to the number of electrophilic groups in the mixture.

14. The composition of claim 13, wherein the ratio of moles of nucleophilic groups to moles of electrophilic groups is about 2:1 to 1:2.

15. The composition of claim 14, wherein the ratio is 1:1.

16. The composition of claim 1, wherein the core is selected from hydrophilic polymers, hydrophobic polymers, amphiphilic polymers, C_{2-14} hydrocarbyls, and heteroatom-containing C_{2-14} hydrocarbyls.

17. The composition of claim 16, wherein the core is a synthetic or naturally occurring hydrophilic polymer.

18. The composition of claim 17, wherein the hydrophilic polymer is a linear, branched, dendrimeric, hyperbranched, or star polymer.

19. The composition d of claim 17, wherein the hydrophilic polymer is selected from polyalkylene oxides; polyols; poly(oxyalkylene)-substituted diols and polyols; polyoxyethylated sorbitol; polyoxyethylated glucose; poly(acrylic acids) and analogs and copolymers thereof; polymaleic acids; polyacrylamides; poly(olefinic alcohols); poly(N-vinyl lactams); polyoxazolines; polyvinylamines; and copolymers thereof.

20. The composition of claim 19, wherein the hydrophilic polymer is a polyalkylene oxide or polyols selected from polyethylene glycol and poly(ethylene oxide)-poly(propylene oxide) copolymers.

21. The composition of claim 19, wherein the hydrophilic polymer is a polyol selected from glycerol, polyglycerol and propylene glycol.

22. The composition of claim 19, wherein the hydrophilic polymer is a poly(oxyalkylene)-substituted polyol selected from mono-, di- and tri-polyoxyethylated glycerol, mono- and di-polyoxyethylated propylene glycol, and mono- and di- polyoxyethylated trimethylene glycol.

23. The composition of claim 19, wherein the hydrophilic polymer is a poly(acrylic acid), analog or copolymer thereof selected from poly(acrylic acid), poly(methacrylic acid), poly(hydroxyethylmethacrylate), poly(hydroxyethylacrylate), poly(methylalkylsulfoxide acrylates), and poly(methylalkylsulfoxide methacrylates).

24. The composition of claim 19, wherein the hydrophilic polymer is a polyacrylamide selected from polyacrylamide, poly(methacrylamide), poly(dimethylacrylamide), poly(N-isopropylacrylamide), and copolymers thereof.

25. The composition of claim 19, wherein the hydrophilic polymer is a poly(olefinic alcohol) selected from poly(vinyl alcohols) and copolymers thereof.

26. The composition of claim 19, wherein the hydrophilic polymer is a poly(N-vinyl lactam) selected from poly(vinyl pyrrolidones), poly(vinyl caprolactams), and copolymers thereof.

27. The composition of claim 19, wherein the hydrophilic polymer is a polyoxazoline selected from poly(methyloxazoline) and poly(ethyloxazoline).

28. The composition of claim 17, wherein the hydrophilic polymer is selected from proteins, carboxylated polysaccharides, aminated polysaccharides, and activated polysaccharides.

29. The composition of claim 28, wherein the hydrophilic polymer is selected from collagen and glycosaminoglycans.

30. The composition of claim 16, wherein the core is a hydrophobic polymer selected from polylactic acid and polyglycolic acid.

31. The composition of claim 16, wherein the core is an amphiphilic polymer.

32. The composition of claim 16, wherein the core is a C_{2-14} hydrocarbyl selected from alkanes, diols, polyols, and polyacids.

33. The composition of claim 16, wherein the core is a heteroatom-containing C_{2-14} hydrocarbyl selected from di- and poly-electrophiles.

34. The composition of claim 1,

wherein the first component has the structure of formula (I)

(I) $[X(L^1)_p]_m$-R

and the second component has the structure of formula (II)

(II) $[Y-(L^2)_q]_n$-R',

wherein m and n are integers from 2-12 and m+n>4; R and R' are independently selected from hydrophilic polymers, hydrophobic polymers, amphiphilic polymers, C_{2-14} hydrocarbyls, and heteroatom-containing C_{2-14} hydrocarbyls; X is a nucleophilic group; Y is an electrophilic group; L^1 and L^2 are linking groups; and p and q are integers from 0-1.

35. The composition of claim 1, wherein the components inter-react to form covalent bonds, noncovalent bonds, or both.

36. The composition of claim 35, wherein the noncovalent bonds are ionic bonds, hydrogen bonds, or the association of hydrophobic molecular segments.

37. The composition of claim 36, wherein all of the molecular segments are the same.

38. The composition of claim 1, further comprising a biologically active agent.

39. The composition of claim 38, further comprising a pharmaceutically acceptable carrier.

40. The composition of claim 39, wherein the pharmaceutically acceptable carrier is a micelle.

41. The composition of claim 39, wherein the pharmaceutically acceptable carrier is a microsphere.

42. The composition of claim 41, wherein the microsphere comprises a degradable polymer.

43. The composition of claim 42, wherein the degradable polymer is a polyester.

44. The composition of claim 43, wherein the polyester is a glycolide/lactide copolymer.

45. The composition of claim 42, wherein the degradable polymer comprises residues of one or more monomers selected from the group consisting of lactide, lactic acid, glycolide, glycolic acid, e-caprolactone, gamma-caprolactone, hydroxyvaleric acid, hydroxybutyric acid, beta-butyrolactone, gamma-butyrolactone, gamma-valerolactone, γ-decanolactone, δdecanolactone, trimethylene carbonate, 1,4-dioxane-2-one or 1,5-dioxepan-2one.).

46. The composition of claim 39, wherein the pharmaceutically acceptable carrier is a nanosphere.

47. The composition of claim 46, wherein the nanosphere comprises a degradable polymer

48. The composition of claim 47, wherein the degradable polymer is a polyester.

49. The composition of claim 48, wherein the polyester is a glycolide/lactide copolymer.

50. The composition of claim 47, wherein the degradable polymer comprises residues of one or more monomers selected from the group consisting of lactide, lactic acid, glycolide, glycolic acid, e-caprolactone, gamma-caprolactone, hydroxyvaleric acid, hydroxybutyric acid, beta-butyrolactone, gamma-butyrolactone, gamma-valerolactone, γ-decanolactone, δdecanolactone, trimethylene carbonate, 1,4-dioxane-2-one or 1,5-dioxepan-2one.).

51. The composition of claim 38, wherein the biologically active agent is an anti-fibrotic agent.

52. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent inhibits cell regeneration.

53. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent inhibits angiogenesis.

54. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent inhibits fibroblast migration.

55. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent inhibits fibroblast proliferation.

56. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent inhibits deposition of extracellular matrix.

57. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent inhibits tissue remodeling.

58. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is an angiogenesis inhibitor.

59. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is a 5-lipoxygenase inhibitor or antagonist.

60. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is a chemokine receptor antagonist.

61. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is a cell cycle inhibitor.

62. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is a taxane.

63. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is an anti-microtubule agent.

64. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is paclitaxel.

65. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is an analogue or derivative of paclitaxel.

66. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is a vinca alkaloid.

67. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is camptothecin or an analogue or derivative thereof.

68. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is a podophyllotoxin.

69. The composition of claim 68, wherein the podophyllotoxin is etoposide or an analogue or derivative thereof.

70. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is an anthracycline.

71. The composition of claim 70, wherein the anthracycline is doxorubicin or an analogue or derivative thereof.

72. The composition of claim 70, wherein the anthracycline is mitoxantrone or an analogue or derivative thereof.

73. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is a platinum compound.

74. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is a nitrosourea.

75. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is a nitroimidazole.

76. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is a folic acid antagonist.

77. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is a cytidine analogue.

78. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is a pyrimidine analogue.

79. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is a fluoropyrimidine analogue.

80. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is a purine analogue.

81. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is a nitrogen mustard or an analogue or derivative thereof.

82. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is a hydroxyurea.

83. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is a mytomicin or an analogue or derivative thereof.

84. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is an alkyl sulfonate.

85. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is a benzamide or an analogue or derivative thereof.

86. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is a nicotinamide or an analogue or derivative thereof.

87. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is a halogenated sugar or an analogue or derivative thereof.

88. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is a DNA alkylating agent.

89. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is an anti-microtubule agent.

90. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is a topoisomerase inhibitor.

91. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is a DNA cleaving agent.

92. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is an antimetabolite.

93. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent inhibits adenosine deaminase.

94. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent inhibits purine ring synthesis.

95. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is a nucleotide interconversion inhibitor.

96. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent inhibits dihydrofolate reduction.

97. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent blocks thymidine monophosphate.

98. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent causes DNA damage.

99. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is a DNA intercalation agent.

100. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is a RNA synthesis inhibitor.

101. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is a pyrimidine synthesis inhibitor.

102. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent inhibits ribonucleotide synthesis or function.

103. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent inhibits thymidine monophosphate synthesis or function.

104. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent inhibits DNA synthesis.

105. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent causes DNA adduct formation.

106. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent inhibits protein synthesis.

107. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent inhibits microtubule function.

108. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is a cyclin dependent protein kinase inhibitor.

109. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is an epidermal growth factor kinase inhibitor.

110. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is an elastase inhibitor.

111. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is a factor Xa inhibitor.

112. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is a farnesyltransferase inhibitor.

113. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is a fibrinogen antagonist.

114. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is a guanylate cyclase stimulant.

115. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is a heat shock protein 90 antagonist.

116. The composition of claim 115, wherein the heat shock protein 90 antagonist is geldanamycin or an analogue or derivative thereof.

117. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is a guanylate cyclase stimulant.

118. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is a HMGCoA reductase inhibitor.

119. The composition of claim 118, wherein the HMGCoA reductase inhibitor is simvastatin or an analogue or derivative thereof.

120. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is a hydroorotate dehydrogenase inhibitor.

121. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is an IKK2 inhibitor.

122. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is an IL-1 antagonist.

123. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is an ICE antagonist.

124. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is an IRAK antagonist.

125. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is an IL-4 agonist.

126. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is an immunomodulatory agent.

127. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is sirolimus or an analogue or derivative thereof.

128. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is everolimus or an analogue or derivative thereof.

129. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is tacrolimus or an analogue or derivative thereof.

130. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is biolmus or an analogue or derivative thereof.

131. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is tresperimus or an analogue or derivative thereof.

132. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is auranofin or an analogue or derivative thereof.

133. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is 270demethylrapamycin or an analogue or derivative thereof.

134. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is guaperimus or an analogue or derivative thereof.

135. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is pimecrolimus or an analogue or derivative thereof.

136. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is ABT-578 or an analogue or derivative thereof.

137. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is an inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH) inhibitor.

138. The composition of claim 137, wherein the IMPDH inhibitor is mycophenolic acid or an analogue or derivative thereof.

139. The composition of claim 137, wherein the IMPDH inhibitor is 1alpha25 dihydroxy vitamin D_3 or an analogue or derivative thereof.

140. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is a leukotriene inhibitor.

141. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is a MCP-1 antagonist.

142. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is a MMP inhibitor.

143. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is an NF kappa B inhibitor.

144. The composition of claim 143, wherein NF kappa B inhibitor is Bay 11-7082.

145. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is an NO antagonist.

146. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is a p38 MAP kinase inhibitor.

147. The composition of claim 146, wherein the p38 MAP kinase inhibitor is SB 202190.

148. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is a phosphodiesterase inhibitor.

149. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is a TGF beta inhibitor.

150. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is a thromboxane A2 antagonist.

151. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is a TNF alpha antagonist.

152. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is a TACE inhibitor.

153. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is a tyrosine kinase inhibitor.

154. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is a vitronectin inhibitor.

155. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is a fibroblast growth factor inhibitor.

156. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is a protein kinase inhibitor.

157. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is a PDGF receptor kinase inhibitor.

158. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is an endothelial growth factor receptor kinase inhibitor.

159. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is a retinoic acid receptor antagonist.

160. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is a platelet derived growth factor receptor kinase inhibitor.

161. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is a fibrinogen antagonist.

162. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is an antimycotic agent.

163. The composition of claim 162, wherein the the antimycotic agent is sulconizole.

164. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is a bisphosphonate.

165. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is a phospholipase A1 inhibitor.

166. The composition of claim51, wherein the anti-fibrotic agent is a histamine H1/H2/H3 receptor antagonist.

167. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is a macrolide antibiotic.

168. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is a GPIIb/IIIa receptor antagonist.

169. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is an endothelin receptor antagonist.

170. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is a peroxisome proliferator-activated receptor agonist.

171. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is an estrogen receptor agent.

172. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is a somastostatin analogue.

173. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is a neurokinin 1 antagonist.

174. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is a neurokinin 3 antagonist.

175. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is a VLA-4 antagonist.

176. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is an osteoclast inhibitor.

177. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is a DNA topoisomerase ATP hydrolyzing inhibitor.

178. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is an angiotensin I converting enzyme inhibitor.

179. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is an angiotensin II antagonist.

180. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is an enkephalinase inhibitor.

181. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is a peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist insulin sensitizer.

182. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is a protein kinase C inhibitor.

183. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is a ROCK (rho-associated kinase) inhibitor.

184. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is a CXCR3 inhibitor.

185. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is an Itk inhibitor.

186. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is a cytosolic phospholipase A_2-alpha inhibitor.

187. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is a PPAR agonist.

188. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is an immunosuppressant.

189. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is an Erb inhibitor.

190. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is an apoptosis agonist.

191. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is a lipocortin agonist.

192. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is a VCAM-1 antagonist.

193. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is a collagen antagonist.

194. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is an alpha 2 integrin antagonist.

195. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is a TNF alpha inhibitor.

196. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is a nitric oxide inhibitor.

197. The composition of claim 51, wherein the anti-fibrotic agent is a cathepsin inhibitor.

198. The composition of claim 38, wherein the biologically active agent is a fibrosing agent.

199. The composition of claim 198, wherein the fibrosing agent promotes regeneration.

200. The composition of claim 198, wherein the fibrosing agent promotes angiogenesis.

201. The composition of claim 198, wherein the fibrosing agent promotes fibroblast migration.

202. The composition of claim 198, wherein the fibrosing agent promotes fibroblast proliferation.

203. The composition of claim 198, wherein the fibrosing agent promotes deposition of extracellular matrix (ECM).

204. The composition of claim 198, wherein the fibrosing agent promotes tissue remodeling.

205. The composition of claim 198, wherein the fibrosing agent is an arterial vessel wall irritant.

206. The composition of claim 198, wherein the fibrosing agent is or comprises silk.

207. The composition of claim 198, wherein the fibrosing agent is or comprises silkworm silk.

208. The composition of claim 198, wherein the fibrosing agent is or comprises spider silk.

209. The composition of claim 198, wherein the fibrosing agent is or comprises recombinant silk.

210. The composition of claim 198, wherein the fibrosing agent is or comprises raw silk.

211. The composition of claim 198, wherein the fibrosing agent is or comprises hydrolyzed silk.

212. The composition of claim 198, wherein the fibrosing agent is or comprises acid-treated silk.

213. The composition of claim 198, wherein the fibrosing agent is or comprises acylated silk.

214. The composition of claim 198, wherein the fibrosing agent is or comprises mineral particles.

215. The composition of claim 198, wherein the fibrosing agent is or comprises talc.

216. The composition of claim 198, wherein the fibrosing agent is or comprises chitosan.

217. The composition of claim 198, wherein the fibrosing agent is or comprises polylysine.

218. The composition of claim 198, wherein the fibrosing agent is or comprises fibronectin.

219. The composition of claim 198, wherein the fibrosing agent is or comprises bleomycin.

220. The composition of claim 198, wherein the fibrosing agent is or comprises CTGF.

221. The composition of claim 198, wherein the fibrosing agent is in the form of a particulate.

222. The composition of claim 221, wherein the particulate is a biodegradable particulate.

223. The composition of claim 222, wherein the biodegradable particulate comprises a material selected from the group consisting of polyester, polyanhydride, poly(anhydride ester), poly(ester-amide), poly(ester-urea), polyorthoester, polyphosphoester, polyphosphazine, polycyanoacrylate, collagen, chitosan, hyaluronic acid, chromic cat gut, alginate, starch, cellulose and cellulose ester.

224. The composition of claim 221, wherein the particulate is non-biodegradable.

225. The composition of claim 224, wherein the non-biodegradable particulate comprises a material selected from the group consisting of polyester, polyurethane, silicone, polyethylene, polypropylene, polystyrene, polyacrylate, polymethacrylate, and silk.

226. The composition of claim 221, wherein the particulate is a particulate form of a member selected from the group consisting of silk, talc, starch, glass, silicate, silica, calcium phosphate, calcium sulfate, calcium carbonate, hydroxyapatite, synthetic mineral, polymethylmethacrylate, silver nitrate, ceramic and other inorganic particles.

227. The composition of claim 38, wherein the biologically active agent promotes bone growth.

228. The composition of claim 198, wherein the fibrosing agent promotes bone growth.

229. The composition of claim 228, wherein the fibrosing agent that promotes bone growth is a bone morphogenic protein.

230. The composition of claim 228, wherein the fibrosing agent that promotes bone growth is an osteogenic growth factor.

231. The composition of claim 230, wherein the osteogenic growth factor is selected from transforming growth factor, platelet-derived growth factor, and fibroblast growth factor.

232. The composition of claim 198, wherein the composition further comprises a pharmaceutical agent that induces sclerosis (a sclerosant).

233. The composition of claim 232, wherein the sclerosant is selected from the group consisting of ethanol, dimethyl sulfoxide, sucrose, sodium chloride, dextrose, glycerin, minocycline, tetracycline, doxycycline, polidocanol, sodium tetradecyl sulfate, sodium morrhuate, and sotradecol.

234. The composition of claim 232, wherein the sclerosant is a surfactant.

235. The composition of claim 198, wherein the composition further comprises an inflammatory cytokine.

236. The composition of claim 235, wherein the inflammatory cytokine is selected from the group consisting of TGFβ, PDGF, VEGF, bFGF, TNFα, NGF, GM-CSF, IGF-a, IL-1, IL-1-β, IL-8, IL-6, and growth hormone.

237. The composition of claim 198, wherein the composition further comprises an agent that stimulates cell proliferation.

238. The composition of claim 237, wherein the agent that stimulates cell proliferation is selected from the group consisting of dexamethasone, isotretinoin (13-cis retinoic acid), 17-β-estradiol, estradiol, 1-α-25 dihydroxyvitamin D_3, diethylstibesterol, cyclosporine A, L-NAME, all-trans retinoic acid (ATRA), and analogues and derivatives thereof.

239. The composition of claim 38, where the biologically active agent is mixed with the first and second components to form a mixture.

240. The composition of claim 38, where the biologically active agent is chemically coupled to the first component or to the second component.

241. A method of forming a three-dimensional matrix comprising the steps of:

(a) providing the dry powder composition of claim 1; and

(b) rendering the nucleophilic and electrophilic groups reactive by exposing the composition to an aqueous environment to effect inter-reaction; wherein said exposure comprises:

(i) dissolving the composition in a first buffer solution having a pH within the range of about 1.0 to 5.5 to form a homogeneous solution, and

(ii) adding a second buffer solution having a pH within the range of about 6.0 to 11.0 to the homogeneous solution; and

(c) allowing a three-dimensional composition to form.

242. The method of claim 241, wherein the composition is formed without input of any external energy.

243. The method of claim 241, wherein the composition is formed by polymerization.

244. The method of claim 241, wherein the pH of the first buffer solution is selected to retard the reactivity of the nucleophilic groups on the first component by rendering the nucleophilic groups relatively non-nucleophilic.

245. The method of claim 244, wherein the second buffer solution neutralizes the effect of the first buffer solution, so that the nucleophilic groups of the first component regain their nucleophilic character and inter-react with the electrophilic groups of the second component.

246. The method of claim 241, wherein the composition, first buffer solution and second buffer solution are housed separately in a multiple-compartment syringe system having a multiple barrels, a mixing head, and an exit orifice; step (b)(i) comprises adding the first buffer solution to the barrel housing the composition to dissolve the composition and form a homogeneous solution, and extruding the homogeneous solution into the mixing head; step (b)(ii) comprises simultaneously extruding the second buffer solution into the mixing head; and step (c) further comprises extruding the resulting composition through the orifice onto a surface.

247. A method of sealing tissue of a patient comprising the steps of:

(a) providing the dry powder composition of claim 1;

(b) rendering the nucleophilic and electrophilic groups reactive by exposing the composition to an aqueous environment to effect inter-reaction; wherein said exposure comprises:

(i) dissolving the composition in a buffer solution having a pH within the range of about 1.0 to 5.5 to form a homogeneous solution, and

(ii) adding a buffer solution having a pH within the range of about 6.0 to 11.0 to the homogeneous solution to form a mixture; and

(c) placing the mixture into contact with tissue and allowing a three-dimensional composition to form and seal the tissue.

248. A method of preventing adhesions between tissues of a patient comprising the steps of:

(a) providing the dry powder composition of claim 1;

(b) rendering the nucleophilic and electrophilic groups reactive by exposing the composition to an aqueous environment to effect inter-reaction; wherein said exposure comprises:

(i) dissolving the composition in a first buffer solution having a pH within the range of about 1.0 to 5.5 to form a homogeneous solution, and

(ii) adding a second buffer solution having a pH within the range of about 6.0 to 11.0 to the homogeneous solution to form a mixture; and

(c) placing the mixture into contact with tissue and allowing a three-dimensional composition to form on the tissue.

249. A method of forming a three-dimensional matrix on a surface of a device comprising the steps of:

(a) providing the dry powder composition of claim 1; and

(b) rendering the nucleophilic and electrophilic groups reactive by exposing the composition to an aqueous environment to effect inter-reaction; wherein said exposure comprises:

(i) dissolving the composition in a first buffer solution having a pH within the range of about 1.0 to 5.5 to form a homogeneous solution, and

(ii) adding a second buffer solution having a pH within the range of about 6.0 to 11.0 to the homogeneous solution; and

(c) applying the homogeneous solution to a surface of a device; and

(d) allowing the three-dimensional matrix to form.

250. A method of preventing scarring in the vicinity of a medical implant comprising the steps of:

(a) providing the dry powder composition of claim 51;

(b) rendering the nucleophilic and electrophilic groups reactive by exposing the composition to an aqueous environment to effect inter-reaction; wherein said exposure comprises:

(i) dissolving the composition in a first buffer solution having a pH within the range of about 1.0 to 5.5 to form a homogeneous solution, and

(ii) adding a second buffer solution having a pH within the range of about 6.0 to 11.0 to the homogeneous solution to form a mixture; and

(c) applying the mixture to a surface of a medical implant and allowing a three-dimensional matrix to form on the surface of the medical implant; and

(d) placing the medical implant into an animal host, wherein release of the anti-fibrotic agent from the matrix inhibits scarring in the animal host.

251. The method of claim 250, wherein the anti-fibrotic agent is released into tissue in the vicinity of the implant after deployment of the implant.

252. A method of promoting scarring in the vicinity of a medical implant comprising the steps of:

(a) providing the dry powder composition of claim 198;

(b) rendering the nucleophilic and electrophilic groups reactive by exposing the composition to an aqueous environment to effect inter-reaction; wherein said exposure comprises:

(i) dissolving the composition in a first buffer solution having a pH within the range of about 1.0 to 5.5 to form a homogeneous solution, and

(ii) adding a second buffer solution having a pH within the range of about 6.0 to 11.0 to the homogeneous solution; and

(c) applying the mixture to a surface of a medical implant and allowing a three-dimensional matrix to form on the surface of the medical implant; and

(d) placing the medical implant into an animal host, wherein release of the fibrotic agent from the matrix inhibits scarring in the animal host.

253. The method of claim 252, wherein the fibrotic agent is released into tissue in the vicinity of the implant after deployment of the implant.

254. A kit for use in for use in medical applications, comprising:

(a) the dry powder composition of claim 1;

(b) a first buffer solution having a pH within the range of about 1.0 to 5.5; and

(c) a second buffer solution having a pH within the range of about 6.0 to 11.0,

wherein each component is packaged separately and admixed immediately prior to use.

255. The kit of claim 254, wherein prior to use, each component is in a separate sterile package.

256. The kit of claim 254, further comprising a delivery device.

257. The kit of claim 256, wherein the delivery device is a multi-component spray device.

258. The kit of claim 257, wherein the multi-component spray device is a multiple-compartment syringe system having multiple barrels, a mixing head, and an exit orifice.

259. The kit of claim 258, wherein the dry powder composition, the first buffer solution, and the second buffer solution are housed separately in the multiple-compartment syringe system.

260. The kit of claim 256, wherein the delivery device is a pressurized delivery device.

261. The kit of claim 260, wherein the pressurized delivery system comprises:

a plurality of fluid component inlets each adapted to communicate with a source of different fluid components;

at least one carrier fluid inlet adapted to communicate with a source of a pressurized carrier fluid;

a diffuser surface located downstream from the plurality of fluid component inlets and the at least one carrier fluid inlet; and

an outlet extending through the diffuser surface,

wherein the diffuser surface is adapted to receive fluid components thereon and has a shape effective to direct and maintain each received fluid component in a different flow path toward the outlet for mixing and dispensing therethrough by the pressurized carrier fluid from the at least one carrier fluid inlet.

262. The kit of claim 261, wherein the pressurized carrier fluid is pressurized air.

263. The kit of claim 261, wherein the fluid components are the first buffer solution and the second buffer solution.

264. The kit of claim 254, wherein the kit further comprises a biologically active agent and the medical application involves delivering the biologically active agent.

265. The kit of claim 264, wherein the biologically active agent is packaged with the dry powder composition.

266. The kit of claim 265, further comprising a pharmaceutically acceptable carrier packaged with the biologically active agent and the dry powder composition.

267. The kit of claim 264, wherein the biologically active agent is packaged as a solution with the first buffer.

268. The kit of claim 264, wherein the biologically active agent is packaged as a solution with the second buffer.

269. The kit of claim 264, further comprising a pharmaceutically acceptable carrier as a fourth component.

270. The kit of claim 269, wherein the biologically active agent is packaged with the pharmaceutically acceptable carrier.

271. The kit of claims 254, wherein the kit further comprises living cells or genes, and the medical application involves delivering the living cells or genes.

272. The kit of claim 254, wherein the medical application involves adhering or sealing biological tissue.

273. The kit of claims 254, wherein the medical application involves bioadhesion.

274. The kit of claims 254, wherein the medical application involves an ophthalmic application.

275. The kit of claims 254, wherein the medical application involves tissue augmentation.

276. The kit of claims 254, wherein the medical application involves adhesion prevention.

277. The kit of claims 254, wherein the medical application involves forming a synthetic implant or coating a synthetic implant.

278. The kit of claims 254, wherein the medical application involves the treatment of aneurysms.

279. The kit of claims 254, wherein the medical application is a laparoscopic procedure.

280. A kit for use in for use in medical applications, comprising:

(a) a first component having a core substituted with m nucleophilic groups, where m≥2;

(b) a second component having a core substituted with n electrophilic groups, where n≥2 and m+n>4;

(c) a first buffer solution having a pH within the range of about 1.0 to 5.5; and

(d) a second buffer solution having a pH within the range of about 6.0 to 11.0,

wherein the nucleophilic and electrophilic groups are non-reactive in a dry environment but are rendered reactive upon exposure to an aqueous environment such that the components inter-react in the aqueous environment to form a three-dimensional composition, and further wherein each component is packaged separately and admixed immediately prior to use.

281. A crosslinkable composition comprised of:

(a) a first crosslinkable component having m nucleophilic groups, wherein m≥2; and

(b) a second crosslinkable component having n electrophilic groups capable of reaction with the m nucleophilic groups to form covalent bonds,

wherein n≥2 and m+n≥5, the first component comprises two or more amino acid residues selected from the group consisting of amino acids comprising primary amine groups and amino acids comprising thiol groups, the second component comprises a polyethylene glycol moiety, and each of the first and second crosslinkable components is biocompatible, synthetic, and nonimmunogenic, and further wherein crosslinking of the composition results in a biocompatible, nonimmunogenic, crosslinked matrix.

282. The composition of claim 281, wherein m > 3.

283. The composition of claim 281, wherein m = 3.

284. The composition of claim 281, wherein m = 4.

285. The composition of claim 281, wherein n = 4.

286. The composition of claim 281, wherein the electrophilic groups are succinimidyl moieties.

287. The composition of claim 281, wherein all n are identical, and all m are identical.

288. The composition of claim 281, wherein the amino acid residues as lysine.

289. The composition of claim 288, wherein m > 3.

290. The composition of claim 288, wherein m = 3.

291. The composition of claim 288, wherein m = 4.

292. The composition of claim 288, wherein n = 4.

293. The composition of claim 288, wherein the electrophilic groups are succinimidyl moieties.

294. The composition of claim 288, wherein all n are identical, and all m are identical.

295. The composition of claim 281, wherein the amino acid residues as cysteine.

296. The composition of claim 295, wherein m > 3.

297. The composition of claim 295, wherein m = 3.

298. The composition of claim 295, wherein m = 4.

299. The composition of claim 295, wherein n = 4.

300. The composition of claim 295, wherein the electrophilic groups are succinimidyl moieties.

301. The composition of claim 295, wherein all n are identical, and all m are identical.

302. A crosslinkable composition comprised of:

(a) a first crosslinkable component having m nucleophilic groups, wherein $m \geq 2$; and

(b) a second crosslinkable component having n electrophilic groups capable of reaction with the m nucleophilic groups to form covalent bonds,

wherein n≥2 and m+n≥5, the first component comprises two or more amino acid residues selected from the group consisting of amino acids comprising primary amine groups and amino acids comprising thiol groups, the second component comprises a polyethylene glycol moiety, the electrophilic groups are succinimidyl moieties, and each of the first and second crosslinkable components is biocompatible, synthetic, and nonimmunogenic, and further whererin crosslinking of the composition results in a biocompatible, nonimmunogenic, crosslinked matrix.

303. The composition of claim 302, wherein m > 3.

304. The composition of claim 302, wherein m = 3.

305. The composition of claim 302, wherein m = 4.

306. The composition of claim 302, wherein n = 4.

307. The composition of claim 302, wherein the electrophilic groups are succinimidyl moieties.

308. The composition of claim 302, wherein all n are identical, and all m are identical.

309. The composition of claim 302, wherein the selected amino acid residues as lysine.

310. The composition of claim 309, wherein m > 3.

311. The composition of claim 309, wherein m = 3.

312. The composition of claim 309, wherein m = 4.

313. The composition of claim 309, wherein n = 4.

314. The composition of claim 309, wherein the electrophilic groups are succinimidyl moieties.

315. The composition of claim 309, wherein all n are identical, and all m are identical.

316. The composition of claim 302, wherein the selected amino acid residues as cysteine.

317. The composition of claim 316, wherein m > 3.

318. The composition of claim 316, wherein m = 3.

319. The composition of claim 316, wherein m = 4.

320. The composition of claim 316, wherein n = 4.

321. The composition of claim 316, wherein the electrophilic groups are succinimidyl moieties.

322. The composition of claim 316, wherein all n are identical, and all m are identical.

323. A crosslinkable composition comprised of:

(a) a first crosslinkable component having m nucleophilic groups, wherein $m \geq 2$; and

(b) a second crosslinkable component having n electrophilic groups capable of reaction with the m nucleophilic groups to form covalent bonds,

wherein $n \geq 2$ and $m+n \geq 5$, the first component comprises two or more amino acid residues selected from the group consisting of amino acids comprising primary amine groups and amino acids comprising thiol groups, the second component comprises a multifunctionally activated polyethylene glycol, and each of the first and second crosslinkable components is biocompatible, synthetic, and nonimmunogenic, and further wherein crosslinking of the composition results in a biocompatible, nonimmunogenic, crosslinked matrix.

324. The composition of claim 323, wherein m > 3.

325. The composition of claim 323, wherein m = 3.

326. The composition of claim 323, wherein m = 4.

327. The composition of claim 323, wherein n = 4.

328. The composition of claim 323, wherein the electrophilic groups are succinimidyl moieties.

329. The composition of claim 323, wherein all n are identical, and all m are identical.

330. The composition of claim 323, wherein the multifunctionally activated polyethylene glycol is tetrafunctionally activated polyethylene glycol.

331. The composition of claim 323, wherein the multifunctionally activated polyethylene glycol is a star-branched polyethylene glycol.

332. The composition of claim 323, wherein the amino acid residues are lysine.

333. The composition of claim 332, wherein $m > 3$.

334. The composition of claim 332, wherein $m = 3$.

335. The composition of claim 332, wherein $m = 4$.

336. The composition of claim 332, wherein $n = 4$.

337. The composition of claim 332, wherein the electrophilic groups are succinimidyl moieties.

338. The composition of claim 332, wherein all n are identical, and all m are identical.

339. The composition of claim 332, wherein the multifunctionally activated polyethylene glycol is tetrafunctionally activated polyethylene glycol.

340. The composition of claim 332, wherein the multifunctionally activated polyethylene glycol is a star-branched polyethylene glycol.

341. The composition of claim 323, wherein the amino acid residues are cysteine.

342. The composition of claim 341, wherein $m > 3$.

343. The composition of claim 341, wherein m = 3.

344. The composition of claim 341, wherein m = 4.

345. The composition of claim 341, wherein n = 4.

346. The composition of claim 341, wherein the electrophilic groups are succinimidyl moieties.

347. The composition of claim 341, wherein all n are identical, and all m are identical.

348. The composition of claim 341, wherein the multifunctionally activated polyethylene glycol is tetrafunctionally activated polyethylene glycol.

349. The composition of claim 341, wherein the multifunctionally activated polyethylene glycol is a star-branched polyethylene glycol.

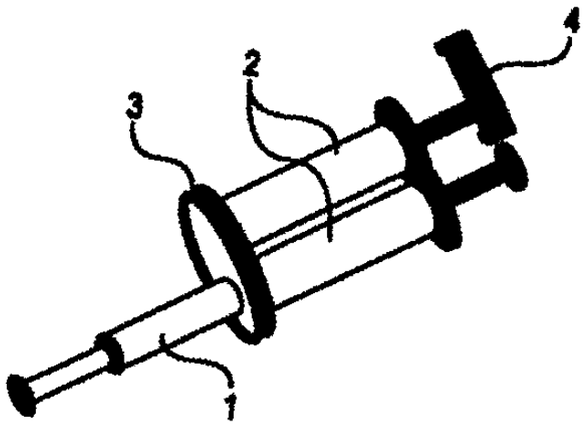


FIG. 1

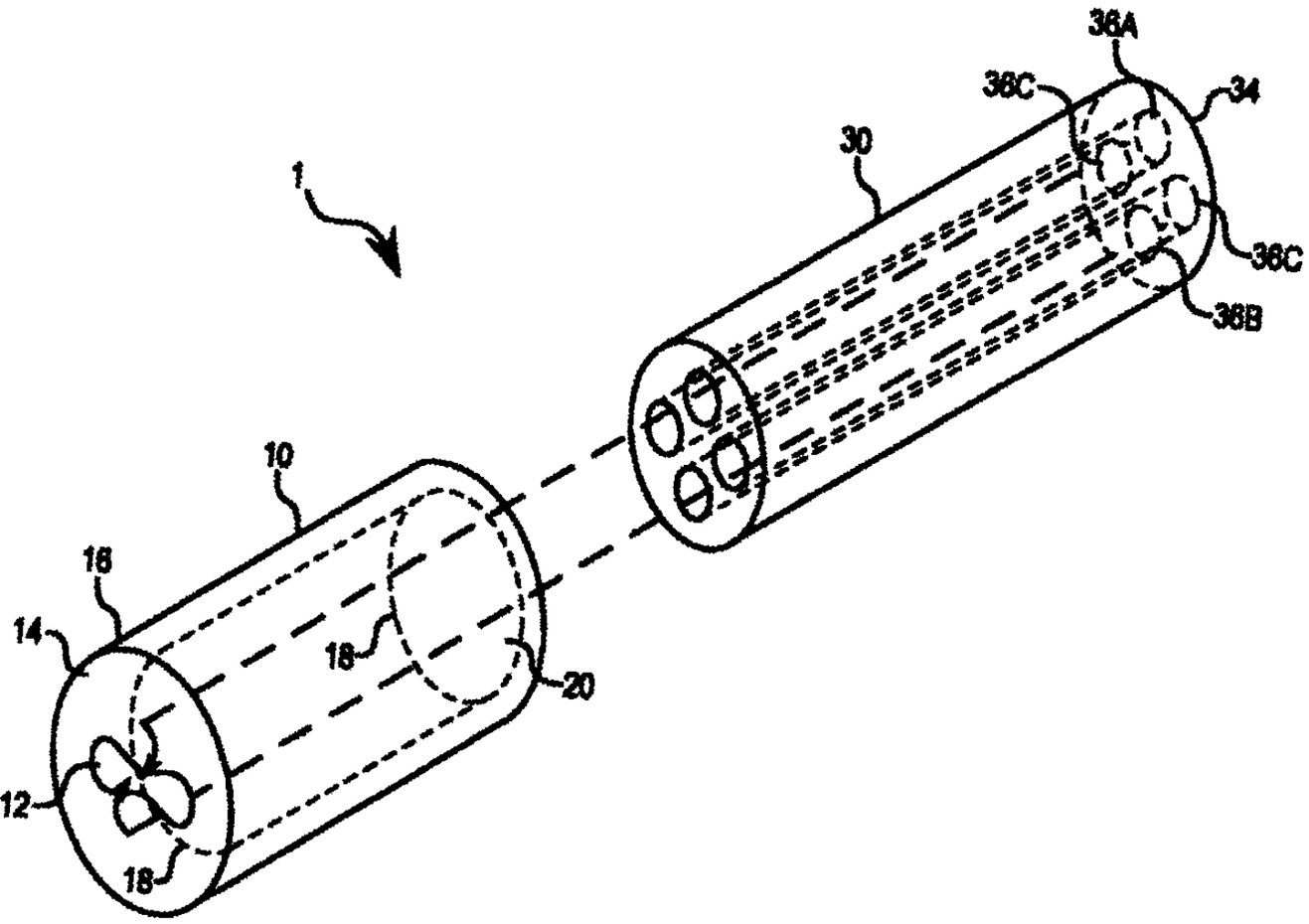


FIG 2

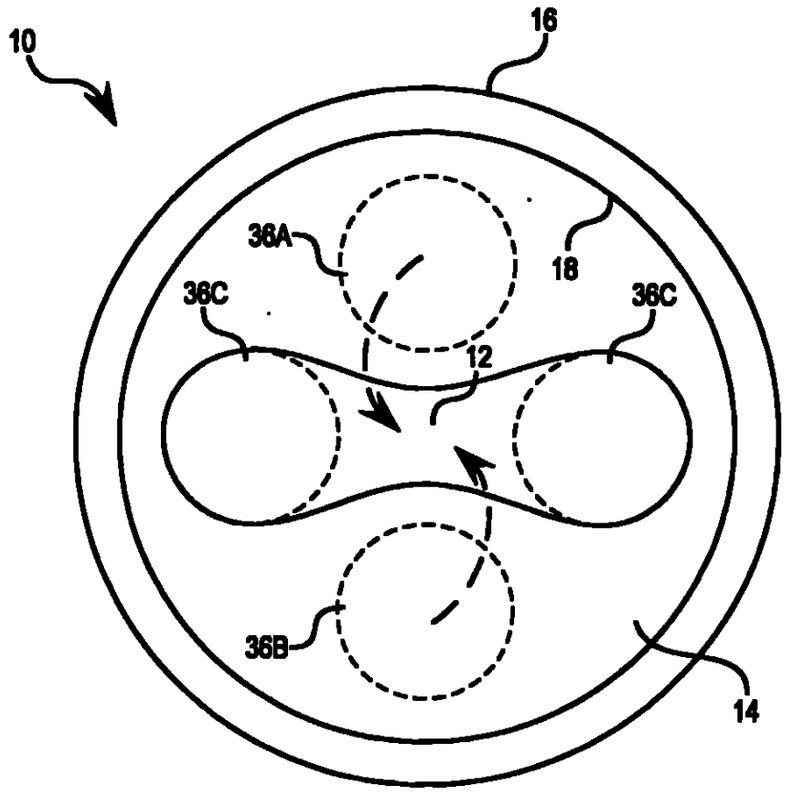


FIG. 3

COMPOSICIONES Y SISTEMAS PARA FORMAR BIOMATERIALES CON ENLACES CRUZADOS Y MÉTODOS ASOCIADOS DE PREPARACIÓN Y USO

CAMPO TÉCNICO

[0001] Esta invención se refiere generalmente a composiciones y sistemas para formar biomateriales con enlaces cruzados, a los biomateriales con enlaces cruzados preparados por este medio, y a métodos de uso de tales composiciones como, por ejemplo, bioadhesivos para aumento de tejido, para prevención de adhesiones quirúrgicas, para superficies de recubrimiento de implantes sintéticos, y matrices de administración de fármacos, para aplicaciones oftálmicas, para aplicaciones ortopédicas, como selladores, como hemostatos, y en otras aplicaciones, conforme discutido en la presente y/o conforme apreciado por alguien comúnmente avezado en la técnica.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[0002] Mucho trabajo ha sido dedicado al desarrollo de materiales bioadhesivos. Patente EE.UU. N° 5,162,430 a Rhee et al. describe el uso de conjugados de polímero colágeno-sintético preparado por colágeno enlazado covalentemente a polímeros hidrofílicos sintéticos tales como varios derivados de polietileno glicol. En una patente relacionada, Patente EE.UU. N° 5,328,955 as Rhee et al., varias formas activadas de polietileno glicol y varias conexiones son descritas, que pueden ser usadas para producir conjugados de polímero colágeno-sintético que tengan una gama de propiedades físicas y químicas. Patente EE.UU. N° 5,324,775 a Rhee et al. también describe conjugados hidrofílicos sintéticos de polietileno glicol, pero los conjugados incluyen polímeros de existencia natural tales como polisacáridos.

[0003] EP 0 732 109 A1 a Rhee revela una composición de biomaterial con enlaces cruzados que es preparada usando un agente hidrófobo de formación de enlaces cruzados, o una mezcla de agentes hidrofílicos e hidrófobos de formación de enlaces cruzados, donde los agentes hidrófobos preferidos de formación de enlaces cruzados incluyen polímeros hidrófobos que contienen, o pueden ser químicamente derivados para contener, dos o más grupos succinimidil.

[0004] Patente EE.UU. N° 5,580,923 a Yeung et al. revela material quirúrgico adhesivo que comprende un material de sustrato y un agente aglutinante anti-adhesión. El material de sustrato es preferiblemente colágeno y el agente aglutinante preferiblemente comprende por lo menos un grupo funcional reactivo a tejido y por lo menos un grupo funcional reactivo a sustrato.

[0005] Patente EE.UU. N° 5,614,587 a Rhee et al. describe bioadhesivos que comprenden colágeno que tiene sus enlaces cruzados usando un polímero hidrofílico sintético activado multifuncionalmente.

[0006] Patente EE.UU. N° 5,874,500 a Rhee et al. describe una composición de polímero con enlaces cruzados que comprende un componente que tiene múltiples grupos nucleofílicos y otros componente que tiene múltiples grupos electrofílicos. Los enlaces covalentes de los grupos nucleofílicos y electrofílicos forman una matriz tridimensional que posee una variedad de usos médicos incluyendo adhesión de tejido, recubrimiento superficial para implantes sintéticos, y administración de fármacos. Avances más recientes incluyen la adición de un tercer componente que tiene grupos nucleofílicos o electrofílicos, conforme descrito en la Patente EE.UU. N° 6,458,889 a Trollsas et al.

[0007] Sin embargo, a pesar de los avances en la técnica, persiste la necesidad de biomateriales mejorados con enlaces cruzados que sean fáciles de usar y almacenar. Esta necesidad, así como otras, es satisfecha por la presente invención, que es una mezcla de dos componentes, cada componente teniendo un núcleo sustituido con grupos reactivos, donde los grupos reactivos en un componente son capaces de reaccionar con los grupos reactivos del otro componente. Los componentes son esencialmente no-reactivos en un medio seco, y al reaccionar forman una matriz tridimensional.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

[0008] Un aspecto de la invención se refiere a una composición de polvo seco homogéneo compuesta de: un primer componente que tiene un núcleo sustituido con m grupos nucleofílicos, donde $m \geq 2$; y un segundo componente que tiene un núcleo sustituido con n grupos electrofílicos, donde $n \geq 2$ y $m+n>4$; donde los grupos nucleofílicos y electrofílicos no son reactivos en un medio seco pero se tornan reactivos al ser expuestos a un medio acuoso de manera que los componentes inter-reaccionan en el medio acuoso para formar una matriz tridimensional. Un portador farmacéuticamente aceptable también puede ser incluido.

[0009] En una forma de realización de la composición de polvo seco homogéneo, los grupos nucleofílicos y electrofílicos sufren una reacción de sustitución nucleofílica, una reacción de adición nucleofílica, o ambas. Los grupos nucleofílicos pueden ser seleccionados a partir de $-NH_2$, $-NHR^1$, $-N(R^1)_2$, -SH, -OH, -COOH, $-C_6H_4-OH$, -H, $-PH_2$, $-PHR^1$, $-P(R^1)_2$, $-NH-NH_2$, $-CO-NH-NH_2$, y $-C_5H_4N$, donde R^1 es un grupo hidrocarbilo, y cada R^1 puede ser el mismo o diferente. Los grupos electrofílicos pueden ser seleccionados a partir de -CO-Cl, -(CO)-O-(CO)-R (donde R es un grupo alquilo), $-CH=CH-CH=O$ y $-CH=CH-C(CH_3)=O$, halo, $-N=C=O$, $-N=C=S$, $-SO_2CH=CH_2$, $-O(CO)-C=CH_2$, $-O(CO)-C(CH_3)=CH_2$, -S-S-(C_5H_4N), $-O(CO)-C(CH_2CH_3)=CH_2$, $-CH=CH-C=NH$, -COOH, $-(CO)O-N(COCH_2)_2$, -CHO, $-(CO)O-N(COCH_2)_2-S(O)_2OH$, y $-N(COCH)_2$.

[0010] En otra forma de realización de la composición de polvo seco homogéneo, los grupos nucleofílicos son grupos amino y los grupos electrofílicos son grupos amino-reactivos. Los grupos amino-reactivos pueden contener un grupo carbonilo reactivo electrofílicamente susceptible de ataque nucleofílico por una amina primaria o secundaria. Los grupos amino-reactivos pueden ser seleccionados a partir de ésteres de ácido carboxílico, grupos ácidos de cloruro, anhídridos, cetonas, aldehídos, halo, isocianato, tioisocianato, epóxidos, grupos hidroxilo activados, olefinas, carboxilo, éster succinimidil, sulfoéster succinimidil, maleimido, epoxi, y etenosulfonil.

[0011] En más otra forma de realización de la composición de polvo seco homogéneo, los grupos nucleofílicos son grupos sulfidrilo y los grupos electrofílicos son grupos sulfidrilo-reactivos. Los grupos sulfidrilo-reactivos pueden ser seleccionados de manera que formen un tioéster, imido-tioéster, tioéter, o enlace bisulfuro al reaccionar con los grupos sulfidrilo. Donde los grupos sulfidrilo-reactivos forman un enlace bisulfuro, ellos pueden tener la estructura -S-S-Ar donde Ar es una mitad heteroaromática que contiene nitrógeno sustituido o no sustituido o un grupo aromático no heterocíclico sustituido con una mitad que cede electrones. Donde los grupos sulfidrilo-reactivos forman una unión tioéter, ellos pueden ser seleccionados a partir de maleimido, maleimido sustituido, haloalquilo, epoxi, imino, aziridino, olefinas, y aldehídos y cetonas α,β-no saturados. Los grupos sulfidrilo-reactivos pueden ser

seleccionados a partir de anhídridos mezclados; derivados de éster de fósforo; derivados de éster de p-nitrofenol, p-nitrotiofenol y pentafluorofenol; ésteres de hidroxilaminas sustituidas, incluyendo N-hidroxiftalimida ésteres, N-hidroxisuccinimida ésteres, N-hidroxisulfosuccinimida ésteres, y N-hidroxiglutarimida ésteres; ésteres de 1-hidroxibenzotriazol; 3-hidroxi-3,4-dihidro-benzotriazin-4-ona; 3-hidroxi-3,4-dihidro-quinazolina-4-ona; derivados de carbonylimidazol; cloruros ácidos; ketenos; e isocianatos.

[0012] En más otra forma de realización de la composición de polvo seco homogéneo, el número de grupos nucleofílicos en la mezcla es aproximadamente igual al número de grupos electrofílicos en la mezcla. Por ejemplo, la razón de moles de grupos nucleofílicos a moles de grupos electrofílicos puede ser de cerca de 2:1 a 1:2, con una razón de 1:1 preferida.

[0013] En una forma adicional de realización de la composición de polvo seco homogéneo, el núcleo es seleccionado de polímeros hidrofílicos, polímeros hidrófobos, polímeros anfifílicos, C_{2-14} hidrocarbilos, e hidrocarbilos C_{2-14} conteniendo heteroátomos.

[0014] Donde el núcleo es un polímero hidrofílico, el núcleo puede ser un polímero hidrofílico sintético o natural. El polímero hidrofílico puede ser un polímero lineal, ramificado, dendrimérico, hiperramificado o en estrella. El polímero hidrofílico puede ser seleccionado a partir de óxidos de polialquileno; polioles; dioles y polioles poli(oxialquileno)-sustituidos; sorbitol polioxietilado; glucosa polioxietilada; poli(ácidos acrílicos) y análogos y copolímeros de los mismos; ácidos polimaléicos; poliacrilamidas; poli(alcoholes olefínicos); poli(N-vinil lactámicos); polioxazolinas; polivinilaminas; y copolímeros de los mismos. El polímero hidrofílico puede también ser seleccionado a partir de proteínas, polisacáridos carboxilados, polisacáridos aminados, y polisacáridos activados, tales como, por ejemplo, colágeno y glucosaminoglicanos.

[0015] Donde el polímero hidrofílico es un óxido de polialquileno o polioles, el polímero hidrofílico puede ser seleccionado a partir de polietileno glicol y copolímeros de poli(óxido de etileno)-poli(óxido de propileno). Donde el polímero hidrofílico es polioles, el polímero hidrofílico puede ser seleccionado a partir de glicerol, poliglicerol y propileno glicol. Donde el polímero hidrofílico es un poliol poli(oxialquileno)-sustituido, el polímero hidrofílico puede ser seleccionado a partir de glicerol mono-, di- y tri-polioxietilado, propileno glicol mono- y di-polioxietilado, y trimetileno glicol mono- y di-polioxietilado. Donde el polímero hidrofílico es un poli(ácido acrílico), análogo o copolímero de los mismos, el polímero hidrofílico puede ser seleccionado a partir de poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), poli(hidroxietilmetacrilato), poli(hidroxietilacrilato), poli(metilalquilsulfoxida acrilatos), y poli(metilalquilsulfoxida metacrilatos). Donde el polímero hidrofílico es una poliacrilamida, el polímero hidrofílico puede ser seleccionado a partir de poliacrilamida, poli(metacrilamida), poli(dimetilacrilamida), poli(N-isopropilacrilamida), y copolímeros de los mismos. Donde el polímero hidrofílico es un poli(alcohol olefínico), el polímero hidrofílico puede ser seleccionado a partir de poli(alcoholes vinílicos) y copolímeros de los mismos. Donde el polímero hidrofílico es un poli(N-vinil lactámico), el polímero hidrofílico puede ser seleccionado a partir de poli(vinil pirrolidonas), poli(vinil caprolactámicos), y copolímeros de los mismos. Donde el polímero hidrofílico es una polioxazolina, el polímero hidrofílico puede ser seleccionado a partir de poli(metiloxazolina) y poli(etiloxazolina).

[0016] Donde el núcleo es un polímero hidrófobo seleccionado, el núcleo puede ser seleccionado a partir de ácido poliláctico y ácido poliglicólico.

[0017] Donde el núcleo es un hidrocarbilo C_{2-14}, el núcleo puede ser seleccionado a partir de alcanos, dioles, polioles, y poliácidos.

[0018] Donde el núcleo es un hidrocarbilo C_{2-14} que contiene heteroátomo, el núcleo puede ser seleccionado a partir de di- y poli-electrófilos.

[0019] En otra forma de realización de la composición de polvo seco homogéneo, el primer componente tiene la estructura de fórmula (I)

$$(I) \qquad [X\text{-}(L^1)_p]_m\text{-}R,$$

y el segundo componente tiene la estructura de fórmula (II)

$$(II) \qquad [Y\text{-}(L^2)_q]_n\text{-}R',$$

donde m y n son enteros a partir de 2-12 y $m+n>4$; R y R' son independientemente seleccionados de polímeros hidrofílicos, polímeros hidrófobos, polímeros anfifílicos, C_{2-14} hidrocarbilos, y hidrocarbilos C_{2-14} que contienen heteroátomos; X es un grupo nucleofílico; Y es un grupo electrofílico; L^1 y L^2 son grupos de unión; y p y q son enteros a partir de 0-1. Los componentes pueden interreaccionar para formar enlaces covalentes, enlaces no covalentes, o ambos. Enlaces no covalentes incluyen enlaces iónicos, enlaces por hidrógeno, o la asociación de segmentos moleculares hidrófobos. En una forma de realización preferida, todos los segmentos moleculares son los mismos.

[0020] La composición de polvo seco homogéneo puede además comprender un agente biológicamente activo con o sin un portador farmacéuticamente aceptable. El portador farmacéuticamente aceptable puede ser una micela, una microesfera, o una nanosfera.

[0021] Donde el portador farmacéuticamente aceptable es una microesfera o una nanosfera, el portador farmacéuticamente aceptable puede ser un polímero degradable, tal como poliéster, y el poliéster puede ser un copolímero glicólido/láctido. El polímero degradable puede también ser compuestos de residuos de uno o más monómeros seleccionados del grupo compuestos de lactida, ácido láctico, glicolida, ácido glicólico, e-caprolactona, gamma-caprolactona, ácido hidroxivalérico, ácido hidroxibutírico, beta-butirolactona, gamma-butirolactona, gamma-valerolactona, γ-decanolactona, δ-decanolactona, trimetileno carbonato, 1,4-dioxano-2-ona o 1,5-dioxepan-2ona.).

[0022] La composición de polvo seco homogéneo puede además comprender un agente biológicamente activo.

[0023] En una forma de realización de la invención, la composición de polvo seco homogéneo además comprende un agente biológicamente activo que es un agente antifibrótico. Conforme usado en la composición de polvo seco homogéneo, el agente antifibrótico puede ser usado para inhibir cualquiera de lo siguiente: regeneración de células, angiogénesis, migración de fibroblastos, proliferación de fibroblastos, deposición de matriz extracelular, remodelación de tejidos, deaminasa de adenosina, síntesis de anillos de purina, reducción de dihidrofolato, síntesis o función de ribonucleotidosíntesis o función de monofosfato de timidina, síntesis de ADN, síntesis de proteínas y función microtubular. El agente antifibrótico puede también ser usado para bloquear monofosfato de timidina, provocar daño al ADN, y provocar formación de aducción al ADN.

[0024] Cualesquiera de los siguientes agente antifibróticos pueden ser usados en la composición de polvo seco homogéneo: un inhibidor de angiogenesis; un inhibidro o antagonista de 5-lipoxigenasa; un antagonista receptor de quemoquina; un inhibidor de ciclo de célula; un taxano; un agente anti-microtubular; paclitaxel; un análogo o derivado de paclitaxel; un alcaloide vinca; camptotecin o un análogo o derivado de los mismos; a podofilotoxina, donde la podofilotoxina puede ser una etoposida o un análogo o derivado de los mismos; una antraciclina, donde la antraciclina puede ser doxorubicina o un análogo o derivado de la misma o la antraciclina puede ser mitoxantrona o un análogo o derivado de la misma; un compuesto de platino; una nitrosourea; un nitroimidazol; un antagonista del ácido fólico; un análogo de citidina; un análogo de pirimidina; un fluoroanálogo de pirimidina; un análogo de purina; una mostasa de nitrógeno o un análogo o derivado de la misma; una hidroxiurea; una mitomicina o un análogo o derivado de la misma; un alquil sulfonato; una benzamida o un análogo o derivado de la misma; una nicotinamida o un análogo o derivado de la misma; un azúcar halogenado o un análogo o derivado del mismo; un Agente alquilador de ADN; un agente anti-microtúbulo; un inhibidor de topoisomerasa; un agente de adhesión al ADN; un antimetabolito; un inhibidor de interconversión de nucleótido; un inhibidor de hidroorotato dehidrogenasa; un agente de intercalación de ADN; un inhibidor de síntesis de ARN; un inhibidor de síntesis de pirimidina; un inhibidor de proteino-quinasa dependiente de ciclina; un inhibidor de quinasa de factro de crecimiento epidérmico; un inhibidor de elastasa; un inhibidor de factor Xa; un inhibidor de farnesiltransferasa; un antagonista de fibrinógeno; un estimulante de guanilato ciclasa; un antagonista de proteína 90 de choque térmico; que puede ser una geldanamicina o un análogo o derivado de la misma; un estimulante de guanilato ciclasa; un inhibidor de reductasa HMGCoA, que puede ser simvastatina o un análogo o derivado de la misma; un inhibidor IKK2; un antagonista da IL-1; un antagonista de ICE; un antagonista de IRAK; un agonista de IL-4; un agente inmunomodulador; sirolimus o un análogo o derivado del mismo; everolimus o un análogo o derivado del mismo; tacrolimus o un análogo o derivado del mismo; biolmus o un análogo o derivado del mismo; tresperimus o un análogo o derivado del mismo; auranofin o un análogo o derivado del mismo.; 27-0-demetilrapamicina o un análogo o derivado de la misma; gusperimus o un análogo o derivado del mismo; pimecrolimus o un análogo o derivado del mismo; ABT-578 o un análogo o derivado del mismo; un inhibidor de inosina monofosfato dehidrogenasa (IMPDH), que puede ser un ácido micofenólico o un análogo o derivado del mismo o 1-alfa-25 dihidroxi vitamina D_3 o un análogo o derivado de la misma; un inhibidor de leucotrieno; un antagonista de MCP-1; un inhibidor de MMP; un NF kappa B inhibidor, que puede ser Bay 11-7082; un antagonista de NO; un inhibidor de quinasa p38 MAP, que puede ser SB 202190; un inhibidor de fosfodiesterasa; un TGF beta inhibidor; un antagonista A2 tromboxano; un TNF alfa antagonista; un inhibidor TACE; un inhibidor tirosina quinasa; un inhibidor de vitronectina; un inhibidor de factor de crecimiento de fibroblastos; un inhibidor de proteína quinasa; un inhibidor de quinasa de receptor PDGF; un inhibidor de quinasa de receptor de factor de crecimiento endotelial; un antagonista de receptor de ácido retinóico; un inhibidor de quinasa de receptor de factor de crecimiento derivado de plaqueta; un antagonista de fibrinógeno; un agente antimicótico; sulconazol; un bisfosfonato; un inhibidor A1 de fosfolipasa; un antagonista de receptor de H1/H2/H3 histamina; un antibiótico macrólido; un antagonista de receptor de GPIIb/IIIa; un antagonista de receptor endotelial; un antagonista de receptor proliferador-activado de peroxisoma; un agente receptor de estrógeno; un análogo de somastostatina; un

antagonista 1 de neuroquinina; un antagonista 3 de neuroquinina; un antagonista de VLA-4; un inhibidor de osteoclasta; un unhibidor hidrolizador de ATP de topoisomerasa de ADN; un inhibidor de enzima conversor de angiotensina; un antagonista de angiotensina II; un inhibidor de encefalinasa; un sensibilizador de isulina gamma-antagonista de receptor proliferador-activado de peroxisoma; un inhibidor C de proteína quinasa; un inhibidor ROCK (quinasa rho-asociado); un inhibidor CXCR3; un inhibidor Itk; un inhibidor de fosfolipasa citosólica A_2-alfa; un antagonista PPAR; un inmunosupresor; un inhibidor Erb; un antagonista de apoptosis; un antagonista de lipocortin; un antagonista de VCAM-1; un antagonista de colágeno; un antagonista de alfa 2 integrin; un inhibidor de TNF; un inhibidor de óxido nítrico y un inhibidor de catepsina.

[0025] En otra forma de realización de la invención, la composición de polvo seco homogéneo además comprende un agente biológicamente activo que es un agente fibrosante. Conforme usado en la composición de polvo seco homogéneo, el agente antifibrótico puede ser usado para promover cualesquiera de los siguientes; regeneración; angiogenesis; migración de fibroblastos; proliferación de fibroblastos; deposición de matriz extracelular (ECM); y remodelación de tejidos. El agente fibrosante puede también ser usado como irritante de la pared del vaso arterial.

[0026] Agente fibrosantes que pueden ser usados en la composición de polvo seco homogéneo pueden ser o pueden estar compuestos de seda; seda de gusano de seda; seda de tela de araña; seda recombinante; seda cruda; seda hidrolizada; seda tratada con ácido; seda aciloda; partículas minerales; talco; citosano; polilisina; fibronectina; bleomicina; o CTGF. El agente fibrosante puede también estar en la forma de un particulado, que puede ser un particulado biodegradable o un particulado no-biodegradable. Particulado biodegradables pueden ser comprendidos de un material seleccionado del grupo consistente de poliéster, polianhidrido, poli(anhídrido éster), poli(éster-amida), poli(éster-urea), poliortoéster, polifosfoester, polifosfazina, policianoacrilato, colágeno, chitosan, ácido hialorónico, catgut crómico, alginato, almidón, celulosa y celulosa éster. Biodegradables no-particulados pueden ser comprendidos de un material seleccionado de un grupo consistente de poliéster, poliuretano, silicio, polietileno, polipropileno, polistireno, poliacrilato, polimetacrilato, y seda. Ejemplos de particulados preferidos pueden ser una forma particulada de un miembro seleccionado del grupo consistente de seda, talco, almidón, vidrio, silicato, sílica, fosfato de calcio, sulfato de calcio, carbonato de calcio, hidroxiapatita, mineral sintético, polimetilmetacrilato, nitrato de plata, cerámica y otras partículas inorgánicas.

[0027] En una forma adicional de realización de la composición de polvo seco homogéneo, el agente biológicamente activo promueve el crecimiento óseo. Dentro de esta forma de realización, el agente fibrosante puede promover el crecimiento óseo. Agente fibrosantes que pueden promover crecimiento óseo pueden incluyen una proteína morfogénica ósea y un factor de crecimiento osteogénico, este último pudiendo ser seleccionado a partir de factor de crecimiento de transformación, factor de crecimiento derivado de plaquetas, y factor de crecimiento fibroblástico.

[0028] En otra forma de realización de la invención, la composición de polvo seco homogéneo con un agente fibrosante además comprende un agente farmacéutico que induce esclerosis (un esclerosante), donde el esclerosante puede ser un tensioactivo o puede ser seleccionado a partir del grupo consistente de etanol, dimetil sulfoxida, sacarosa, cloruro de sodio, dextrosa, glicerina, minociclina, tetraciclina, doxiciclina, polidocanol, tetradecil sulfato de sodio, morruato de sodio, y sotradecol.

[0029] En una forma adicional de realización de la invención, la composición de polvo seco homogéneo con un agente fibrosante además comprende una citoquina inflamatoria, que puede ser seleccionada a partir del grupo consistente de TGFβ, PDGF, VEGF, bFGF, TNFα, NGF, GM-CSF, IGF-a, IL-1, IL-1-β, IL-8, IL-6, y hormona de crecimiento.

[0030] En más otra forma de realización de la invención, la composición de polvo seco homogéneo con a agente fibrosante además comprende un agente que estimula la proliferación de células, que puede ser seleccionado a partir del grupo consistente de dexametasona, isotretinoin (13-cis ácido retinoico), 17-β-estradiol, estradiol, 1-α-25 dihidroxivitamina D_3, dietilstibesterol, ciclosporina A, L-NAME, all-trans ácido retinoico (ATRA), y análogos y derivados de los mismos.

[0031] En una forma adicional de realización de la composición de polvo seco homogéneo, el agente biológicamente activo es mezclado con el primero y segundo componentes para formar una mezcla.

[0032] En otra forma de realización de la composición de polvo seco homogéneo, el agente biológicamente activo es químicamente acoplado al primer componente o al segundo componente.

[0033] Otro aspecto de la invención se refiere a una composición susceptible de enlaces cruzados compuesta de: (a) un primer componente susceptible de enlaces cruzados que tiene m grupos nucleofílicos, donde $m \geq 2$; y (b) un segundo componente susceptible de enlaces cruzados que tiene n grupos electrofílicos capaz de reaccionar con los m grupos nucleofílicos para formar enlaces covalentes, donde $n \geq 2$ y $m+n \geq 5$, el primer componente comprende dos o más residuos de aminoácido seleccionados del grupo consistente de aminoácidos comprendiendo grupos amino primarios y aminoácidos comprendiendo grupos tiol, el segundo componente comprende una mitad polietileno glicol, y cada uno del primero y segundo componentes susceptibles de enlaces cruzados es biocompatible, sintético, y no-inmunogénico, y además donde la formación de enlaces cruzados de la composición resulta en una matriz biocompatible, no-inmunogénica, de enlaces cruzados.

[0034] Cualesquiera de las siguientes son formas de realización preferidas de la composición susceptibles de enlaces cruzados descritas inmediatamente arriba: $m > 3$, $m = 3$, $m = 4$, $n = 4$, los grupos electrofílicos son mitades succinimidil, todas las n son idénticas, y todas las m son idénticas.

[0035] En una forma de realización preferida, los residuos de aminoácido seleccionados son lisina. Dentro de esta forma de realización, cualesquiera de los siguientes es preferido: $m > 3$, $m = 3$, $m = 4$, $n = 4$, los grupos electrofílicos son mitades succinimidil, todas las n son idénticas, y todas las m son idénticas.

[0036] En otra forma de realización preferida, los residuos de aminoácido seleccionados son cisteína. Dentro de esta forma de realización, cualesquiera de los siguientes es preferido: $m > 3$, $m = 3$, $m = 4$, $n = 4$, los grupos electrofílicos son mitades succinimidil, todas las n son idénticas, y todas las m son idénticas.

[0037] Aun otro aspecto de la invención se refiere a una composición susceptible de enlaces cruzados compuesta de: (a) un primer componente susceptible de enlaces cruzados con m grupos nucleofílicos, donde $m \geq 2$; y (b) un segundo componente susceptible de enlaces cruzados con n grupos electrofílicos capaz de reaccionar con los m grupos nucleofílicos para formar enlaces covalentes, donde $n \geq 2$ y $m+n \geq 5$, el primer componente comprende dos o más residuos de aminoácido seleccionados del grupo consistente de aminoácidos comprendiendo grupos amino primarios y aminoácidos comprendiendo grupos tiol, el segundo componente comprende una mitad polietileno glicol, los grupos electrofílicos son mitades succinimidil, y cada uno del primero y segundo componentes susceptibles de enlaces cruzados es

biocompatible, sintético, y no-inmunogénico, y además donde la formación de enlaces cruzados de la composición resulta en una matriz biocompatible, no-inmunogénica, de enlaces cruzados.

[0038] Cualesquiera de los siguientes son formas de realización preferidas de la composición susceptible de enlaces cruzados descritas inmediatamente arriba: $m > 3$, $m = 3$, $m = 4$, $n = 4$, los grupos electrofílicos son mitades succinimidil, todas las n son idénticas, y todas las m son idénticas.

[0039] En una forma de realización preferida, los residuos de aminoácido seleccionados son lisina. Dentro de esta forma de realización, cualesquiera de los siguientes es preferido: $m > 3$, $m = 3$, $m = 4$, $n = 4$, los grupos electrofílicos son mitades succinimidil, todas las n son idénticas, y todas las m son idénticas.

[0040] En otra forma de realización preferida, los residuos de aminoácido seleccionados son cisteína. Dentro de esta forma de realización, cualesquiera de los siguientes es preferido: $m > 3$, $m = 3$, $m = 4$, $n = 4$, los grupos electrofílicos son mitades succinimidil, todas las n son idénticas, y todas las m son idénticas.

[0041] Todavía otro aspecto de la invención se refiere a una composición susceptible de enlaces cruzados compuesta de: (a) un primer componente susceptible de enlaces cruzados teniendo m grupos nucleofílicos, donde $m \geq 2$; y (b) un segundo componente susceptible de enlaces cruzados teniendo n grupos electrofílicos capaz de reaccionar con los m grupos nucleofílicos para formar enlaces covalentes, donde $n \geq 2$ y $m+n \geq 5$, el primer componente comprende dos o más residuos de aminoácido seleccionado del grupo consistente de aminoácidos comprendiendo grupos amino primarios y aminoácidos comprendiendo grupos tiol, el segundo componente comprende un polietileno glicol multifuncionalmente activado, y cada uno del primero y segundo componentes susceptible de enlaces cruzados es biocompatible, sintético, y no-inmunogénico, y además donde la formación de enlaces cruzados de la composición resulta en una matriz biocompatible, no-inmunogénica, de enlaces cruzados.

[0042] Cualesquiera de los siguientes son formas de realización preferidas de la composición susceptible de enlaces cruzados descritas inmediatamente arriba: $m > 3$, $m = 3$, $m = 4$, $n = 4$, los grupos electrofílicos son mitades succinimidil, todas las n son idénticas, todas las m son idénticas, el polietileno glicol multifuncionalmente activado es polietileno glicol tetrafuncionalmente activado, y el polietileno glicol multifuncionalmente activado es un polietileno glicol star-ramificado.

[0043] En una forma de realización preferida, los residuos de aminoácido seleccionados son lisina. Dentro de esta forma de realización, cualesquiera de los siguientes es preferido: $m > 3$, $m = 3$, $m = 4$, $n = 4$, los grupos electrofílicos son mitades succinimidil, todas las n son idénticas, todas las m son idénticas, y el polietileno glicol multifuncionalmente activado es polietileno glicol tetrafuncionalmente activado o el polietileno glicol multifuncionalmente activado es un polietileno glicol star-ramificado.

[0044] En otra forma de realización preferida, los residuos de aminoácido seleccionados son cisteína. Dentro de esta forma de realización, cualesquiera de los siguientes es preferido: $m > 3$, $m = 3$, $m = 4$, $n = 4$, los grupos electrofílicos son mitades succinimidil, todas las n son idénticas, todas las m son idénticas, y el polietileno glicol multifuncionalmente activado es polietileno glicol tetrafuncionalmente activado o el polietileno glicol multifuncionalmente activado es un polietileno glicol star-ramificado.

[0045] Otro aspecto de la invención se refiere a un método de formación de una matriz tridimensional comprendiendo los pasos de: (a) proporcionar una composición de la invención; y (b) hacer los grupos nucleofílicos y electrofílicos reactivos exponiendo la composición a un medio acuoso para efectuar la inter-reacción; donde dicha exposición comprende: (i) disolver la composición en una primera solución

buffer con un pH dentro del rango de cerca de 1.0 a 5.5 para formar una solución homogénea, y (ii) añadir una segunda solución buffer con un pH dentro del rango de cerca de 6.0 a 11.0 a la solución homogénea; y (c) dejar que se forme una matriz tridimensional. Una composición preferida para usar en este método es la composición de polvo seco homogéneo. The matriz tridimensional de la invención descrita inmediatamente arriba puede ser formada sin entrada de cualquier energía externa o mediante polimerización.

[0046] En una forma de realización preferida, el pH de la primera solución buffer es seleccionado para retardar la reactividad de grupos nucleofílicos en el primer componente tornando los grupos nucleofílicos relativamente no-nucleofílicos. Es esta forma de realización preferida, la segunda solución buffer neutraliza el efecto de la primera solución buffer, de modo que los grupos nucleofílicos del primer componente recobran su carácter nucleofílico e interreaccionan con los grupos electrofílicos del segundo componente.

[0047] En otra forma de realización preferida, la composición, primera solución buffer y segunda solución buffer son alojadas separadamente sistema de jeringa multi-compartimiento teniendo tambores múltiples, una cabeza de mezcla, y un orificio de salida; el paso (b)(i) comprende añadir la primera solución buffer al cilindro que aloja la composición para disolver la composición y formar una solución homogénea, y extrusionar la solución homogénea hacia la cabeza de mezcla; el paso (b)(ii) comprende extrusionar simultáneamente la segunda solución buffer hacia la cabeza de mezcla; y el paso (c) además comprende extrusionar la composición resultante a través del orificio sobre una superficie.

[0048] Aun otro aspecto de la invención se refiere a un método de sellar tejido de un paciente comprendiendo los pasos de: (a) proporcionar una composición de la invención; (b) hacer los grupos nucleofílicos y electrofílicos reactivos mediante exposición de la composición a un medio acuoso para efectuar la interreacción; donde dicha exposición comprende: (i) disolver la composición en una primera solución buffer con un pH dentro del rango de cerca de 1.0 a 5.5 para formar una solución homogénea, y (ii) añadir una segunda solución buffer con un pH dentro del rango de cerca de 6.0 a 11.0 a la solución homogénea para formar una mezcla; y (c) colocar la mezcla en contacto con tejido y dejar que se forme una matriz tridimensional y sellar el tejido. Una composición preferida para usar en este método es la composición de polvo seco homogéneo.

[0049] Todavía otro aspecto de la invención se refiere a un método de evitar adhesiones entre tejidos de un paciente comprendiendo los pasos de: (a) proporcionar una composición de la invención; (b) hacer los grupos nucleofílicos y electrofílicos reactivos exponiendo la composición a un medio acuoso para efectuar la interreacción; donde dicha exposición comprende: (i) disolver la composición en una primera solución buffer con un pH dentro del rango de cerca de 1.0 a 5.5 para formar una solución homogénea, y (ii) añadir una segunda solución buffer con un pH dentro del rango de cerca de 6.0 a 11.0 a la solución homogénea para formar una mezcla; y (c) colocar la mezcla en contacto con tejido y dejar que se forme una matriz tridimensional sobre el tejido. Una composición preferida para usar en este método es la composición de polvo seco homogéneo.

[0050] Un otro aspecto de la invención se refiere a un método de formación de una matriz tridimensional sobre la superficie de un dispositivo comprendiendo los pasos de: (a) proporcionar una composición de la invención; y (b) hacer los grupos nucleofílicos y electrofílicos reactivos exponiendo la

composición a un medio acuoso para efectuar la interreacción; donde dicha exposición comprende: (i) disolver la composición en una primera solución buffer con un pH dentro del rango de cerca de 1.0 a 5.5 para formar una solución homogénea, y (ii) añadir una segunda solución buffer con un pH dentro del rango de cerca de 6.0 a 11.0 a la solución homogénea; y aplicar la solución homogénea a la superficie de un dispositivo; y dejar que se forme la matriz tridimensional. Una composición preferida para usar en este método es la composición de polvo seco homogéneo.

[0051] Otro aspecto de la invención se refiere a un método de evitar la cicatrización en la vecindad de un implante médico comprendiendo los pasos de: (a) proporcionar una composición de la invención; y (b) hacer los grupos nucleofílicos y electrofílicos reactivos exponiendo la composición a un medio acuoso para efectuar la interreacción; donde dicha exposición comprende: (i) disolver la composición en una primera solución buffer con un pH dentro del rango de cerca de 1.0 a 5.5 para formar una solución homogénea, y (ii) añadir una segunda solución buffer con un pH dentro del rango de cerca de 6.0 a 11.0 a la solución homogénea para formar una mezcla; y aplicar la mezcla a la superficie de un implante médico y dejar que se forme una matriz tridimensional sobre la superficie del implante médico; y (d) colocar el implante médico en un anfitrión animal, donde se deje que el agente antifibrótico de la composición inhiba la cicatrización en el anfitrión animal. En una forma de realización, el agente antifibrótico es liberado en el tejido en la vecindad del implante después del despliegue del implante. Una composición preferida para usar en este método es la composición de polvo seco homogéneo con un agente antifibrótico.

[0052] Aun otro aspecto de la invención se refiere a un método de promover cicatrización en la vecindad de un implante médico comprendiendo los pasos de: (a) proporcionar una composición de la invención; y (b) hacer los grupos nucleofílicos y electrofílicos reactivos exponiendo la composición a un medio acuoso para efectuar la interreacción; donde dicha exposición comprende: (i) disolver la composición en una primera solución buffer con un pH dentro del rango de cerca de 1.0 a 5.5 para formar una solución homogénea, y (ii) añadir una segunda solución buffer con un pH dentro del rango de cerca de 6.0 a 11.0 a la solución homogénea; y (c) aplicar la mezcla a la superficie de un implante médico y dejar que se forme una matriz tridimensional sobre la superficie del implante médico; y (d) colocar el implante médico en un anfitrión animal, donde se deje que el agente fibrótico de la matriz inhiba la cicatrización en el anfitrión animal. En una forma de realización preferida, el agente fibrótico es liberado en el tejido en la vecindad del implante después del despliegue del implante. Una composición preferida para usar en este método es la composición de polvo seco homogéneo con un agente fibrosante.

[0053] Un otro aspecto de la invención se refiere a un kit para uso en aplicaciones médicas, comprendiendo: (a) una composición de polvo seco homogéneo compuesta de: (i) un primer componente que tiene un núcleo sustituido con m grupos nucleofílicos, donde $m \geq 2$; y (ii) un segundo componente que tiene un núcleo sustituido con n grupos electrofílicos, donde $n \geq 2$ y $m+n>4$; donde los grupos nucleofílicos y electrofílicos no son reactivos en un medio seco pero se tornan reactivos al ser expuestos a un medio acuoso de manera que los componentes inter-reaccionan en el medio acuoso para formar una matriz tridimensional; (b) una primera solución buffer con un pH dentro del rango de cerca de 1.0 a 5.5; y (c) una segunda solución buffer con un pH dentro del rango de cerca de 6.0 a 11.0; donde cada

componente es embalado separadamente y mezclado inmediatamente antes del uso. Se prefiere, por supuesto, que antes del uso, cada componente se encuentre en embalaje estéril individual.

[0054] Otro aspecto de la invención se refiere a un kit para uso en aplicaciones médicas, comprendiendo: (a) una composición de la invención; (b) una primera solución buffer con un pH dentro del rango de cerca de 1.0 a 5.5; y (c) una segunda solución buffer con un pH dentro del rango de cerca de 6.0 a 11.0, donde cada componente es embalado separadamente y mezclado inmediatamente antes del uso. Una composición preferida de la invención para uso en este kit es una composición de polvo seco homogéneo. Se prefiere que cada componente del kit se encuentre en embalaje estéril individual.

[0055] El kit puede además comprender un dispositivo de administración, que en una forma de realización, puede ser un dispositivo multi-compartimiento. Un dispositivo multi-compartimiento preferido de la invención es un sistema de jeringa multi-compartimiento que tiene cilindros múltiples, una cabeza de mezcla, y un orificio de salida. Donde el kit es un sistema de jeringa multi-compartimiento, una composición de polvo seco homogéneo, la primera solución buffer, y la segunda solución buffer son alojadas separadamente en el sistema de jeringa multi-compartimiento.

[0056] En otra forma de realización de la invención, el dispositivo de administración es un sistema presurizado de administración. Un sistema presurizado de administración preferido comprende: una pluralidad de entradas de componente fluido cada uno adaptado para comunicar con una fuente de diferentes componentes fluidos; por lo menos una entrada de fluido portador adaptada para comunicar con una fuente de un fluido portador presurizado; una superficie difusora localizada aguas debajo de la pluralidad de entradas de componente fluido y por lo menos una entrada de portador fluido; y una salida que se extiende a través de la superficie difusora, donde la superficie difusora es adaptada para recibir componentes fluidos en la misma y tiene una forma efectiva para dirigir y mantener cada componente fluido recibido en una ruta de flujo diferente hacia la salida para mezclar y dispensar los mismos a través del fluido portador presurizado a partir de por lo menos una entrada de portador fluido. Dentro de esta forma de realización, un fluido portador presurizado preferido es aire presurizado y los componentes fluidos preferidos son la primera solución buffer y la segunda solución buffer de la invención.

[0057] Otra forma de realización del kit para uso en aplicaciones médicas además comprende un agente biológicamente activo y la aplicación médica incluye administración del agente biológicamente activo. El agente biológicamente activo puede ser embalado con una composición de polvo seco homogéneo y puede además comprender un portador farmacéuticamente aceptable embalado con el agente biológicamente activo y una composición de polvo seco homogéneo. El agente biológicamente activo puede también ser embalado como una solución con el primer buffer o como una solución con el segundo buffer. El kit puede además comprender un portador farmacéuticamente aceptable como una cuarta componente. El agente biológicamente activo es embalado con el portador farmacéuticamente aceptable.

[0058] Aun otra forma de realización del kit para uso en aplicaciones médicas además comprende células o genes vivos, y la aplicación médica incluye la administración de células o genes vivos.

[0059] Otras aplicaciones médicas del kit pueden ser usados para incluir adherir o sellar tejido biológico, bioadhesión, aplicaciones oftálmicas, aumento de tejidos, prevención de adhesión, formación de un implante sintético o recubrimiento de un implante sintético, tratamiento de aneurismas, y procedimientos laparoscópicos.

[0060] Todavía otro aspecto de la invención se refiere a un kit para uso en aplicaciones médicas, comprendiendo: (a) un primer componente que tiene un núcleo sustituido con m grupos nucleofílicos, donde $m \geq 2$; (b) un segundo componente que tiene un núcleo sustituido con n grupos electrofílicos, donde $n \geq 2$ y $m+n>4$; (c) una primera solución buffer con un pH dentro del rango de cerca de 1.0 a 5.5; y (d) una segunda solución buffer con un pH dentro del rango de cerca de 6.0 a 11.0, donde los grupos nucleofílicos y electrofílicos no son reactivos en un medio seco pero se tornan reactivos al ser expuestos a un medio acuoso de manera que los componentes inter-reaccionan en el medio acuoso para formar una matriz tridimensional y además donde cada componente es embalado separadamente y mezclado inmediatamente antes del uso.

[0061] Estos y otros aspectos de la presente invención son descritos en detalles a continuación.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0062] FIG 1 describe un dispositivo de jeringa multi-compartimiento de la presente invención.

[0063] FIGS. 2 y 3 esquemáticamente ilustran una forma de realización del dispositivo presurizado de administración de la presente invención que incluye una cubierta que tiene una superficie difusora interior y un conjunto de aberturas para administrar componentes fluidos y un fluido portador presurizado a la superficie difusora. FIG. 1 describe el dispositivo en vista expandida y FIG. 2 describe la superficie difusora interior de la cubierta.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

I. DEFINICIONES Y NOMENCLATURA

[0064] Antes de describir la presente invención en detalles, debe entenderse que, a menos que sea indicado de otra forma, esta invención no es limitada a formas particulares de composición; componentes susceptibles de enlaces cruzados, técnicas de formación de enlaces cruzados, o métodos de uso, como tales pueden variar. Debe también entenderse que la terminología usada en la presente es para el propósito de describir formas de realización particulares solamente, y no está concebida para ser limitante.

[0065] Debe notarse que, conforme usado en esta especificación y reivindicaciones anexas, las formas singulares "un", "una", y "el" incluyen el plural a menos que el contexto exprese claramente lo contrario. Por lo tanto, por ejemplo, "un compuesto multifuncional" se refiere no solamente a un simple compuesto multifuncional, sino también a una combinación de dos o más del mismo o diferentes compuestos multifuncionales, "un grupo reactivo" se refiere a una combinación de grupos reactivos así como a un simple grupo reactivo, y así sucesivamente.

[0066] A menos que sea definido de otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen el significado comúnmente entendido por alguien ordinariamente avezado en la técnica al cual la invención pertenezca. A pesar de que cualesquiera métodos y materiales similares o equivalentes a aquellos descritos en la presente pueden ser útiles en la práctica o prueba de la presente invención, métodos y materiales preferidos son descritos a continuación. Terminología específica de particular importancia para la descripción de la presente invención es definida a continuación.

[0067] Los términos "inter-reaccionar" y "inter-reacción" conforme usados en la presente se refieren a la formación de enlaces covalentes, enlaces no covalentes, o ambos. El término por lo tanto incluye formación de enlaces cruzados, que incluye enlaces intermoleculares cruzados y opcionalmente enlaces intramoleculares cruzados también, surgiendo a partir de la formación de enlaces covalentes. Entrelazamiento es otro ejemplo de enlace no-covalente que puede resultar después de inter-reacción entre dos o más grupos reactivos. Encales covalentes entre dos grupos reactivos pueden ser directos, en cuyo caso un átomo en grupo reactivo es directamente enlazado a un átomo en el otro grupo reactivo o pueden ser indirectos a través de un grupo de unión. Enlaces no covalentes incluyen enlaces iónicos (electrostáticos), enlaces por hidrógeno, o la asociación de segmentos moleculares hidrófobos, que pueden ser los mismos o diferentes. Una matriz de enlaces cruzados puede, además de enlaces covalentes, también incluir enlaces no covalentes intermoleculares y/o intramoleculares.

[0068] Al referirse a polímeros, los términos "hidrofílico" y "hidrófobo" son generalmente definidos en términos de un valor HLB, es decir, un balance hidrofílico lipofílico. Un valor HLB alto indica un compuesto hidrofílico, mientras un valor HLB bajo caracteriza un compuesto hidrófobo. Valores HLB son bien conocidos en la técnica, y generalmente van de 1 a 18. Núcleos preferidos de compuestos multifuncionales son hidrofílicos, a pesar de que mientras el compuesto multifuncional como un todo contiene por lo menos un componente hidrofílico, componentes hidrófobos susceptibles de enlaces cruzados pueden también estar presentes.

[0069] El término "polímero" es usado no solamente en el sentido convencional para referirse a moléculas compuestas de unidades de monómeros repetidos, incluyendo homopolímeros, copolímeros de bloque, copolímeros aleatorios, y copolímeros injertados, sino también se refiere a moléculas pequeñas polifuncionales que no contienen unidades de monómeros repetidos pero son "poliméricas" en el sentido de ser "polifuncionales", es decir, contienen dos o más grupos funcionales. Consecuentemente, se apreciará que cuando el término "polímero" es usado, son incluidas pequeñas moléculas difuncionales y polifuncionales. Tales mitades incluyen, a manera de ejemplo: los electrófilos difuncionales disuccinimidil suberato (DSS), bis(sulfosuccinimidil) suberato (BS^3), ditiobis(succinimidilpropionato) (DSP), bis(2-succinimidooxi-carbonyloxi) etil sulfona (BSOCOES), 3,3'-ditiobis(sulfosuccinimidilpropionato (DTSSP); y los nucleófilos di- y polifuncionales etilenodiamina (H_2N-CH_2-CH_2-NH_2), tetrametileno diamina (H_2N-$[CH_2]_4$-NH_2), pentametilena diamina (cadaverina) (H_2N-$[CH_2]_5$-NH_2), hexametileno diamina (H_2N-$[CH_2]_6$-NH_2), bos(2-aminoetil)amina (HN-$[CH_2$-CH_2-$NH_2]_2$), y tris (2-aminoetil)amina (N-$[CH_2$-CH_2-$NH_2]_3$), así como los tilo-análogos de los mismos. Todos los polímeros apropiados en la presente son biocompatibles y no-inmunogénicos. Los polímeros pueden ser degradables o no-degradables. En un modo preferido, los polímeros serán esencialmente no-degradables *in vivo* durante un período de por lo menos varios meses.

[0070] El término "sintético" es usado para referirse a polímeros, compuestos y otros tales materiales que son "sintetizados químicamente." Por ejemplo, un material sintético en las composiciones presentes puede tener una estructura molecular que es idéntica a un material de existencia natural, pero el material *per se*, conforme incorporado en las composiciones de la invención, ha sido sintetizado químicamente en el laboratorio o industrialmente. Materiales "Sintéticos" también incluyen materiales semi-sintéticos, es decir, materiales de existencia natural, obtenidos de una fuente natural, que han sido modificados

químicamente de alguna manera. Generalmente, sin embargo, los materiales sintéticos en la presente son puramente sintéticos, es decir, no son semi-sintéticos tienen una estructura idéntica a la de materiales de existencia natural.

[0071] El término "cantidad efectiva" se refiere a la cantidad de composición requerida para obtener el efecto deseado. Por ejemplo, una "cantidad que promueve el crecimiento de tejido" de una composición se refiere a la cantidad necesaria para estimular el crecimiento de tejido en un grado detectable. Tejido, en este contexto, incluye tejido conectivo, hueso, cartílago, epidermis y dermis, sangre, y otros tejidos. La cantidad real que es determinada como siendo una cantidad efectiva variará dependiendo de factores tales como el tamaño, condición, sexo y edad del paciente y puede ser más fácilmente determinada por el profesional de salud.

[0072] El término "*in situ*" conforme usado en la presente significa en el lugar de administración. Por lo tanto, composiciones de la invención pueden ser inyectadas o de otra manera aplicadas a un lugar específico dentro del cuerpo de un paciente, *por ejemplo*, un lugar con necesidad de aumento, y dejado para formar enlaces cruzados en el lugar de inyección. Lugares apropiados generalmente serán regiones intradérmicas o subcutáneas para aumentar soporte dérmico, en el lugar de una fractura o sea para reparación del hueso, dentro de tejido de esfínter para aumento de esfínter (*por ejemplo*, para restauración de continencia), dentro de una herida o sutura, para promover re-crecimiento de tejido; y dentro de o adyacente a anastomosis de vasos, para promover re-crecimiento de vasos.

[0073] El término "medio acuoso" incluye soluciones, suspensiones, dispersiones, coloides, y así sucesivamente que contengan agua. El término "ambiente acuoso" significa un ambiente que contenga un medio acuoso. Similarmente, el término "ambiente seco" significa un ambiente que no contiene un medio acuoso.

[0074] Los términos "agente activo," "agente biológicamente activo," "agente terapéutico," "agente farmacológicamente activo," y "fármaco" son usados indistintamente en la presente para referirse a un material o compuesto químico apropiado para administración a un paciente y que induce el efecto deseado. Los términos incluyen agentes que son terapéuticamente efectivos así como profilácticamente efectivos. También incluidos son derivados y análogos de aquellos compuestos o clases de compuestos específicamente mencionados que también inducen el efecto deseado.

[0075] Conforme usado en la presente los términos "agente activo," "agente biológicamente activo," "agente terapéutico," "agente farmacológicamente activo," y "fármaco" se refieren a una molécula orgánica que ejerce efectos biológicos *in vivo*. Para los propósitos de esta discusión, el término "agente biológicamente activo" es usado, con el entendimiento de que el uso de este término no excluya la aplicación de los términos remanentes. Ejemplos de agente biológicamente activos incluyen, a manera de ejemplo y sin limitación, enzimas, antagonistas o agonistas de receptores, hormonas, factores de crecimiento, médula ósea autógena, antibióticos, agentes antimicrobianos y anticuerpos. El término agente biológicamente activo es también dirigido a abarcar varios tipos de células y genes que pueden ser incorporados a las composiciones de la invención. Otros ejemplos de agentes biológicamente activos incluyen aquellos inhiben la fibrosis y aquellos que promueven fibrosis. En ciertas formas de realización, un agente biológicamente activo puede promover adhesión entre un tejido y un sustrato (*por ejemplo*, la superficie de un dispositivo médico).

[0076] "Fibrosis," "cicatrización," o "respuesta fibrótica" se refiere a la formación de tejido fibroso en respuesta a lesión o intervención médica. Agente terapéuticos que promueven (también llamado indistintamente en la presente como "inducen," "estimulan," "causan," y así sucesivamente) fibrosis o cicatrización son llamados indistintamente en la presente como "agentes que inducen fibrosis," "agentes cicatrizadores," "agentes fibrosantes," "agentes inductores de adhesión," y así sucesivamente, donde esos agentes hacen esto a través de uno o más mecanismos incluyendo: induciendo o promoviendo angiogenesis, estimulando migración o proliferación de células de tejido conectivo (tales como fibroblastos, células de músculos lisos, células de músculos lisos vasculares), induciendo la producción de ECM, y/o promoviendo la remodelación de tejidos. Agente terapéuticos que inhiben fibrosis o cicatrización son llamados en la presente como "agentes inhibidores de fibrosis", "agentes anti-cicatrización", y así sucesivamente, donde estos agentes inhiben fibrosis a través de uno o más mecanismos incluyendo: inhibiendo angiogenesis, inhibiendo migración o proliferación de células de tejido conectivo (tales como fibroblastos, células de músculos lisos, células de músculos lisos vasculares), reduciendo la producción de ECM, y/o inhibiendo la remodelación de tejidos.

[0077] "Esclerosante" se refiere a una reacción de tejido en que un irritante es aplicado localmente a un tejido que resulta en una reacción inflamatoria y es seguida por formación de tejido de cicatriz en el lugar de irritación. Un agente farmacéutico que induce o promueve esclerosis es llamado como un "esclerosante," o un "agente esclerosante." Ejemplos representativos de esclerosantes incluyen etanol, dimetil sulfoxida, tensioactivos (*por ejemplo*, TRITON X, sorbitan monolaurato, sorbitan sesquioleato, glicerol monostearato y polioxietileno, polioxietileno cetil éter, y así sucesivamente), sacarosa, cloruro de sodio, dextrosa, glicerina, minociclina, tetraciclina, doxiciclina, polidocanol, sulfato tertadecil sodio, morruato de sodio, etanolamina, fenol, sarapin y sotradecol.

[0078] "Agente anti-microtúbulos" debe ser entendido que incluye cualquier proteína, péptido, químico, u otra molécula que impida la función de microtúbulos, por ejemplo, a través de la prevención o estabilización de polimerización. Compuestos que estabilizan polimerización de microtúbulos son llamados en la presente como "agentes estabilizadores de microtúbulos." Una amplia variedad de métodos puede ser usada para determinar la actividad anti-microtúbulo de un compuesto particular, incluyendo por ejemplo, ensayos descritos por Smith et al. (*Cancer Lett 79*(2):213-219, 1994) y Mooberry et al., (*Cancer Lett. 96*(2):261-266, 1995). Los términos "dispositivo médico," "implante," "implante médico," y así sucesivamente son usados sinónimamente para referirse a cualquier objeto que es destinado a se colocado parcial o totalmente dentro del cuerpo de un paciente para uno o más fines terapéuticos o profilácticos, tales como para restaurar función fisiológica, aliviar síntomas asociados con enfermedad, administrar agente terapéuticos, y/o reparar o sustituir o aumentar órganos y tejidos dañados o enfermos. A pesar de normalmente compuestos materiales sintéticos biológicamente compatibles (*por ejemplo*, acero inoxidable de grado médico, titanio y otros metales; polímeros tales como poliuretano, silicio, PLA, PLGA y otros materiales) que son exógenos, algunos dispositivos médicos e implantes incluyen materiales derivados de animales (*por ejemplo*, "xenoinjertos" tales como órganos completos de animales; tejidos de animales tales como válvulas cardíacas; moléculas naturales o químicamente modificadas tales como colágeno, ácido hialorónico, proteínas, carbohidratos y otras), donantes humanos (*por ejemplo*, "alloinjertos" tales como órganos completos; tejidos tales como injertos óseos, injertos de

piel y otros), o a partir de los propios pacientes (*por ejemplo*, "autoinjertos" tales como injertos de vena safena, injertos de piel, trasplantes de tendón/ligamento/músculo).

[0079] Con respecto a la nomenclatura pertinente a estructuras moleculares, se aplican las siguientes definiciones:

[0080] El término "alquil" conforme usado en la presente se refiere a un grupo hidrocarburo saturado ramificado o no-ramificado típicamente, a pesar de que no necesariamente conteniendo de 1 a cerca de 24 átomos de carbono, tales como metil, etil, *n*-propil, isopropil, *n*-butil, isobutil, *t*-butil, octil, decil, y así sucesivamente, así como ciclogrupos alquilos tales como ciclopentil, ciclohexil y así sucesivamente. Generalmente, a pesar de que de nuevo no necesariamente, grupo alquilos en la presente contienen 1 a cerca de 12 átomos de carbono. El término "alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo de uno a seis átomos de carbono, preferiblemente uno a cuatro átomos de carbono. "Alquilo sustituido" se refiere a alquil sustituido con uno o más grupos sustituyentes. "Alquileno," "alquileno inferior," y "alquileno sustituido" se refieren a alquilo divalente, alquilo inferior, y grupos alquilo sustituidos, respectivamente.

[0081] El término "arilo" conforme usado en la presente, y a menos que sea especificado de otra manera, se refiere a un sustituyente aromático conteniendo un anillo aromático simple (monocíclico) o anillos aromáticos múltiples que son fundidos juntos, enlazados covalentemente, o enlazados a un grupo común tal como una mitad de metileno o etileno. El grupo común de unión puede también ser un carbonilo como en la benzofenona, un átomo de oxígeno como en el difeniléter, o un átomo de nitrógeno como en la difenilamina. Grupos arilo preferidos contienen un anillo aromático o dos anillos aromáticos fundidos o enlazados, *por ejemplo*, fenil, naftil, bifenil, difeniléter, difenilamina, benzofenona, y así sucesivamente. "Arilo sustituido" se refiere a una mitad de arilo sustituido con uno o más grupos sustituyentes, y los términos "heteroátomo-conteniendo arilo" y "heteroarilo" se refieren a arilo en el cual por lo menos un átomo de carbono es sustituido con un heteroátomo. Los términos "arileno" y "arileno sustituido " se refieren a arilo divalente y grupos arilo sustituido como ahora definido.

[0082] El término "conteniendo-heteroátomo" como en el "grupo hidrocarbilo conteniendo-heteroátomo" se refiere a una molécula o fragmento molecular en el cual uno o más átomos de carbono son sustituidos con un átomo que no sea carbono, *por ejemplo*, nitrógeno, oxígeno, azufre, fósforo o silicio.

[0083] "Hidrocarbilo" se refiere a radicales hidrocarbilo univalentes conteniendo 1 a cerca de 30 átomos de carbono, preferiblemente 1 a cerca de 24 átomos de carbono, más preferiblemente 1 a cerca de 12 átomos de carbono, incluyendo especies ramificadas o no-ramificadas, saturadas o no-saturadas, tales como grupo alquilos, grupos alquenilo, arilo grupos, y así sucesivamente. El término "hidrocarbilo inferior" se refiere a grupo hidrocarbilo de uno a seis átomos de carbono, preferiblemente uno a cuatro átomos de carbono. El término " hidrocarbileno " se refiere mitad de hidrocarbilo divalente conteniendo 1 a cerca de 30 átomos de carbono, preferiblemente 1 a cerca de 24 átomos de carbono, más preferiblemente 1 a cerca de 12 átomos de carbono, incluyendo especies ramificadas o no-ramificadas, saturadas o no-saturadas, o semejantes. El término "hidrocarbileno inferior" se refiere a grupo hidrocarbileno de uno a seis átomos de carbono, preferiblemente uno a cuatro átomos de carbono. "Hidrocarbilo sustituido" se refiere a hidrocarbilo sustituido con uno o más grupos sustituyentes, y los términos "heteroátomo-conteniendo hidrocarbilo" y "heterohidrocarbilo" se refieren a hidrocarbilo en el

cual por lo menos un átomo de carbono es sustituido con un heteroátomo. Similarmente, "hidrocarbileno sustituido" se refiere a hidrocarbileno sustituido con uno o más grupos sustituyentes, y los términos "heteroátomo-conteniendo hidrocarbileno" y "heterohidrocarbileno" se refieren a hidrocarbileno en el cual por lo menos un átomo de carbono es sustituido con un heteroátomo. Si no se indica de otra manera, "hidrocarbilo" indica hidrocarbilo no sustituido, hidrocarbilo sustituido, heteroátomo-conteniendo hidrocarbilo, y heteroátomo-conteniendo hidrocarbilo sustituido. A menos que sea de otra manera indicado, los términos "hidrocarbilo" e "hidrocarbileno" incluyen hidrocarbilo sustituido e hidrocarbileno sustituido, heteroátomo-conteniendo hidrocarbilo y heteroátomo-conteniendo hidrocarbileno, y heteroátomo-conteniendo hidrocarbilo sustituido y heteroátomo-conteniendo hidrocarbileno sustituido, respectivamente.

[0084] Por "sustituido" como en el " hidrocarbilo sustituido," "alquilo sustituido," y así sucesivamente, conforme aludido en algunas de las antes mencionadas definiciones, esto significa que en la mitad hidrocarbilo, alquil, u otras, por lo menos un átomo de hidrógeno enlazado a un átomo de carbono es sustituido con uno o más sustituyentes que son grupos funcionales tales como alkoxi, hidroxi, halo, nitro, y así sucesivamente. A menos que sea de otra manera indicado, debe entenderse que segmentos moleculares especificados pueden ser sustituidos con uno o más sustituyentes que no comprometan la utilidad del compuesto. Por ejemplo, "succinimidil" pretende incluir succinimidil no-sustituido así como sulfosuccinimidil y otros grupos succinimidil sustituidos en un átomo de carbono de anillo, *por ejemplo*, con sustituyentes alkoxi, sustituyentes poliéter, o semejantes.

II. LOS COMPONENTES

[0085] De acuerdo con la presente invención, una composición es presentada que contiene por lo menos dos componentes biocompatible, no-inmunogénicos que tienen grupos reactivos en los mismos, con los grupos funcionales seleccionados para permitir la inter-reacción entre los componentes, es decir, formación de enlaces cruzados para formar una matriz tridimensional. Cada componente tiene un núcleo sustituido con grupos reactivos. Típicamente, una composición contendrá un primer componente con un núcleo sustituido con grupos nucleofílicos y un segundo componente con un núcleo sustituido con grupos electrofílicos. La invención también abarca composiciones con más de dos componentes, donde componentes adicionales pueden tener grupos electrofílicos o nucleofílicos.

[0086] Los grupos reactivos son seleccionados de manera que los componentes son esencialmente no-reactivos en un ambiente seco. Al exponerse a un medio acuoso, los componentes son tornados reactivos y una pluralidad de componentes es entonces capaz de inter-reaccionar en el medio acuoso para formar una matriz tridimensional. Esta matriz es preferiblemente formada sin entrada de cualquier energía externa, por ejemplo, a temperatura ambiente o a temperatura ligeramente elevada.

[0087] Una composición es particularmente adecuada para aplicación envolviendo contacto entre un sistema biológico y una composición y la matriz tridimensional formada a partir de allí. El sistema biológico puede ser un tejido biológico, y en una forma de realización preferida, es tejido vivo.

[0088] La matriz tridimensional resultante es útil en una variedad de contextos, y es particularmente útil como biomaterial para aplicaciones médicas, tales como para bioadhesión, administración de agentes biológicamente activos, aumento de tejidos, sellado de tejido, sellado vascular, sellado de agujeros de

agujas, hemostasis, la prevención de adhesiones posteriores a procedimiento quirúrgico o lesión, y así sucesivamente.

[0089] El núcleo y grupos reactivos pueden también ser seleccionados de modo que provean componentes que tengan una de más de las siguientes características: son biocompatibles, son no-inmunogénicos, y no dejan ningún producto de reacción tóxica, inflamatoria o inmunogénica en el lugar de administración. Similarmente, el núcleo y grupos reactivos pueden también ser seleccionados de manera que provean una matriz resultante que tenga una o más de estas características.

[0090] En una forma de realización de la invención, sustancialmente inmediatamente o inmediatamente al exponerse al medio acuoso, los grupos reactivos sobre los componentes de una composición comienzan inter-reaccionar y forman una matriz tridimensional. El término "sustancialmente inmediatamente" es dirigido a significar dentro de menos de cinco minutos, preferiblemente dentro de menos de dos minutos, y el término "inmediatamente" es dirigido a significar dentro de menos de un minuto, preferiblemente dentro de menos de 30 segundos. Típicamente, la composición tridimensional estará completamente formada dentro de cerca de 30 minutos.

[0091] En una forma de realización, los componentes y la matriz resultante no son sujetos a segmentación enzimática por metaloproteinasas de matriz tales como colagenasa, y son por ende no fácilmente degradables *in vivo*. Además, una composición puede ser fácilmente adaptada, en términos de la selección y cantidad de cada componente, para realzar ciertas propiedades, *por ejemplo*, resistencia a la compresión, capacidad de abultamiento, capacidad de cambio de dirección, capacidad hidrofílica, claridad óptica, y así sucesivamente.

[0092] Una composición de polvo seco homogéneo de la presente invención es compuesta de: un primer componente con un núcleo sustituido con grupos nucleofílicos y un segundo componente con un núcleo sustituido con grupos electrofílicos. Los grupos nucleofílicos y electrofílicos son no-reactivos con otro cuando el primer y segundo componentes son mezclados en un ambiente seco pero se tornan reactivos al ser expuestos a un medio acuoso de manera que los componentes inter-reaccionan en el medio acuoso para formar una matriz tridimensional. Para que una matriz tridimensional sea formada, es preferible que esté presente una pluralidad de grupos reactivos en cada uno del primero y segundo componentes. En una forma de realización preferida, un componente tiene un núcleo sustituido con m grupos nucleofílicos, donde $m \geq 2$, y los otros componentes tienen un núcleo sustituido con n grupos electrofílicos, donde $n \geq 2$ y $m+n>4$.

[0093] Por lo tanto, en una forma de realización, una composición puede ser descrita como teniendo componentes de formulas (I) y (II):

(I) $[X\text{-}(L_1)_p]_m\text{-}R$

(II) $[Y\text{-}(L^2)_q]_n\text{-}R'$

donde m y n son enteros de 2-12 y $m+n>4$; R y R' son independientemente seleccionados de polímeros hidrofílicos, polímeros hidrófobos, polímeros anfifílicos, $C_{2\text{-}14}$ hidrocarbilos, e hidrocarbilos C2-14 que contienen heteroátomos; X es un grupo nucleofílico; Y es un grupo electrofílico; L^1 y L^2 son grupos de unión; y p y q son enteros de 0-1. Cuando p es 0, entonces un grupo nucleofílico específico es directamente unido al núcleo R, sin embargo cuando p es 1, entonces un grupo nucleofílico específico es

unido indirectamente al núcleo vía un grupo conectador L. Cada X grupo puede ser el mismo o diferente, y cada Y grupo puede ser el mismo o diferente.

[0094] Cualesquiera componentes adicionales podrían tener una fórmula tal como $[Z-(L^3)_r]_s-R$," donde s es un entero de 2-6; R" es seleccionado de polímeros hidrofílicos, polímeros hidrófobos, polímeros anfifílicos, C_{2-14} hidrocarbilos, e hidrocarbilos C2-14 que contienen heteroátomos; Z es un grupo nucleofílico o electrofílico; L^3 es un grupo de unión; y r es un entero de 0-1.

[0095] En los componentes de fórmulas (I) y (II), cada cadena lateral típicamente tiene un grupo reactivo; sin embargo, la invención también abarca componentes donde las cadenas laterales pueden contener más de un grupo reactivo. Por lo tanto, por ejemplo, el primer componente puede tener la fórmula (I'):

$$(I') \qquad [X'-(L^4)_a-X"-(L^5)_b]_c-R'"$$

donde: a y b son enteros de 0-1; c es un entero de 2-6; R'" es seleccionado de polímeros hidrofílicos, polímeros hidrófobos, polímeros anfifílicos, C_{2-14} hidrocarbilos, y hidrocarbilos C2-14 que contienen heteroátomos; X' y X" son grupos electrofílicos; y L^4 y L^5 son grupos de unión. X' y X" pueden ser los mismos o diferentes.

[0096] Los componentes son comercialmente disponibles o son fácilmente sintetizados por técnicas que son bien conocidas en la técnica a partir de materiales comercialmente disponibles.

1. GRUPOS REACTIVOS.

[0097] Antes de usar, una composición es almacenada en un ambiente seco que asegura que los componentes permanezcan esencialmente no-reactivos hasta su uso. Al exponerse a un medio acuoso, los grupos reactivos sobre los componentes son tornados reactivos y una pluralidad de componentes va entonces a inter-reaccionar para formar la matriz deseada. La composición química es preferiblemente almacenada bajo una atmósfera inerte de manera que los componentes no reaccionan con oxígeno.

[0098] En general, la concentración de los componentes estará en el rango de cerca de 1 a 50 wt%, generalmente cerca de 2 a 40 wt%. La concentración preferida dependerá de un número de factores, incluyendo el tipo de componente (es decir, tipo de núcleo molecular y grupos reactivos), su peso molecular, y el uso final de la matriz tridimensional resultante. Por ejemplo, el uso de altas concentraciones de los componentes, o usando componentes altamente funcionalizados, resultará en la formación de una red con enlaces cruzados más apretados, produciendo una composición más rígida y robusta, tal como por ejemplo un gel. En general, las propiedades mecánicas de la matriz tridimensional deben ser similares a las propiedades mecánicas del tejido al cual la matriz (o componentes que forman la matriz) estará aplicada. Por lo tanto, cuando la matriz sea usada para una aplicación ortopédica, la matriz de gel debe ser relativamente firme, *por ejemplo*, un gel firme; sin embargo, cuando la matriz esté usada sobre tejido blando, como por ejemplo en aumento de tejidos, la matriz de gel debe ser relativamente blanda, *por ejemplo*, un gel blando.

[0099] Los grupos reactivos son grupos electrofílicos y nucleofílicos, que pasan una reacción de sustitución nucleofílica, una reacción de adición nucleofílica, o ambas. El término "electrofílico" se refiere a un grupo reactivo que es susceptible a ataque nucleofílico, es decir, susceptible a reacción con un grupo nucleofílico entrante. Grupos electrofílicos en la presente son cargados positivamente o electrón-deficientes, típicamente electrón-deficientes. El término "nucleofílico" se refiere a un grupo reactivo que

es rico en electrones, tiene un par electrónico no compartido actuando como un sitio reactivo, y reacciona con sitio cargados positivamente o electrón-deficientes.

[0100] X puede ser virtualmente cualquier grupo nucleofílico, siempre que la reacción pueda ocurrir con el grupo electrofílico Y y también con Z, cuando Z esté presente y sea electrofílico. Análogamente, Y puede ser virtualmente cualquier grupo electrofílico, siempre que la reacción pueda tener lugar con X y también con Z, cuando Z esté presente y sea nucleofílico. La única limitación es práctica, en esa reacción entre X y Y (y Z cuando presente), debe ser bastante rápida y tener lugar automáticamente al mezclarse con un medio acuoso, sin necesidad de entrada de cualquier energía externa, *por ejemplo*, calor, o catalizadores de reacción potencialmente tóxicos o no-biodegradables u otros reactivos químicos. Es también preferido a pesar de que no esencial que la reacción ocurra sin necesidad de radiación ultravioleta u otras. En una forma de realización, las reacciones entre X y Y (y Z cuando presente), son complete en menos de 60 minutos, preferiblemente menos de 30 minutos. Más preferiblemente, la reacción ocurre en cerca de 5 a 15 minutos o menos.

[0101] Ejemplos de grupos nucleofílicos apropiados como X incluyen, pero no están limitados a, $-NH_2$, $-NHR^1$, $-N(R^1)_2$, -SH, -OH, -COOH, $-C_6H_4-OH$, -H, $-PH_2$, $-PHR^1$, $-P(R^1)_2$, $-NH-NH_2$, $-CO-NH-NH_2$, $-C_5H_4N$, etc. donde R^1 es un grupo hidrocarbilo y cada R1 puede ser el mismo o diferente. R^1 es típicamente alquil o monocíclico arilo, preferiblemente alquil, y más preferiblemente alquilo inferior. Mitades organometálicas son también grupos nucleofílicos útiles para los propósitos de la invención, particularmente aquellos que actúan como donantes de carbaniones. Ejemplos de mitades organometálicas incluyen: Funcionalidades de Grignard $-R^2MgHal$ donde R^2 es un átomo de carbono (sustituido o no-sustituido), y Hal es halo, típicamente bromo, yodo o cloro, preferiblemente bromo; y funcionalidades conteniendo litio, típicamente grupos alquilitio; funcionalidades conteniendo sodio.

[0102] Será apreciado por aquellos ordinariamente avezados en la técnica que ciertos grupos nucleofílicos deben ser activados con una base para ser capaz de reaccionar con un grupo electrofílico. Por ejemplo, cuando hay grupos nucleofílicos sulfidrilo e hidroxiloeno el compuesto multifuncional, el compuesto debe ser mezclado con una base acuosa para retirar un protón y proporcionar una especie $-S^-$ o $-O^-$ para permitir la reacción con el grupo electrofílico. A menos que sea deseable para la base participar en la reacción, es preferida una base no-nucleofílica. En algunas formas de realización, la base puede estar presente como componente de una solución buffer. Bases adecuadas y reacciones correspondientes de formación de enlaces cruzados son descritas en la presente.

[0103] La selección de grupos electrofílicos provista sobre el compuesto multifuncional, debe ser hecha de manera que la reacción sea posible con los grupos nucleofílicos específicos. Por lo tanto, cuando los grupos reactivos X son grupos amino, los grupos Y son seleccionados de manera que reaccionen con grupos amino. Análogamente, cuando loa grupos reactivos X son mitades sulfidrilo, los grupos electrofílicos correspondientes son grupos sulfidrilo-reactivos, y así sucesivamente. En general, ejemplos de grupos electrofílicos apropiados como Y incluyen, pero no están limitados a, -CO-Cl, -(CO)-O-(CO)-R (donde R es un grupo alquilo), -CH=CH-CH=O y $-CH=CH-C(CH_3)=O$, halo, -N=C=O, -N=C=S, $-SO_2CH=CH_2$, $-O(CO)-C=CH_2$, $-O(CO)-C(CH_3)=CH_2$, $-S-S-(C_5H_4N)$, $-O(CO)-C(CH_2CH_3)=CH_2$, -CH=CH-C=NH, -COOH, $-(CO)O-N(COCH_2)_2$, -CHO, $-(CO)O-N(COCH_2)_2-S(O)_2OH$, y $-N(COCH)_2$.

[0104] Cuando X es amino (generalmente a pesar de que no necesariamente amino primario), los grupos electrofílicos presentes en Y son grupos amino-reactivos. Grupos amino-reactivos ejemplares incluyen, a manera de ejemplo y sin limitación, los siguientes grupos, o radicales de los mismos: (1) ésteres de ácido carboxílico, incluyendo ésteres cíclicos y ésteres "activados"; (2) grupos ácidos de cloruro (-CO-Cl); (3) anhídridos (-(CO)-O-(CO)-R, donde R es un grupo alquilo); (4) cetonas y aldehídos, incluyendo aldehídos y cetonas α,β-no saturados tales como -CH=CH-CH=O y -CH=CH-C(CH_3)=O; (5) halo grupos; (6) grupo isocianato (-N=C=O); (7) grupo tioisocianato (-N=C=S); (8) epóxidos; (9) grupos hidroxilo activados (*por ejemplo*, activados con agentes activadores convencionales tales como carbonildiimidazol o sulfonil cloruro); y (10) olefinas, incluyendo olefinas conjugadas, tales como etenosulfonil (-$SO_2CH=CH_2$) y grupos funcionales análogos, incluyendo acrilato (-O(CO)-C=CH_2), metacrilato (-O(CO)-C(CH_3)=CH_2), etil acrilato (-O(CO)-C(CH_2CH_3)=CH_2), y etileneimino (-CH=CH-C=NH).

[0105] En una forma de realización los grupos amino-reactivos contienen un grupo carbonilo electrofílicamente reactivo susceptible a ataque nucleofílico por una amina primaria o secundaria, por ejemplo los ésteres de ácido carboxílico y aldehídos notados anteriormente, así como grupos carboxilo (-COOH).

[0106] Como un grupo ácido carboxílico *per se* no es susceptible a reacción con una amina nucleofílica, componentes conteniendo grupos ácido carboxílico deben ser activados de manera que sean amina-reactivos. Activación puede ser realizada de una variedad de maneras, pero frecuentemente implica reacción con un compuesto conteniendo hidroxilo adecuado en presencia de un agente deshidratante tal como diciclohexilcarbodiimida (DCC) o diciclohexilurea (DHU). Por ejemplo, un ácido carboxílico puede ser reaccionado con una alkoxi-sustituida N-hidroxi-succinimida o N-hidroxisulfosuccinimida en presencia de DCC para formar grupos reactivos electrofílicos, la N-hidroxisuccinimida éster y la N-hidroxisulfosuccinimida éster, respectivamente. Ácido carboxílicos puede también ser activados por reacción con un acil haluro tal como un acil cloruro (*por ejemplo*, acetil cloruro), para dar grupos anhídrido reactivos. En más un ejemplo, un ácido carboxílico puede ser convertido en grupo cloruro ácido usando, *por ejemplo*, tionil cloruro o un acil cloruro capaz de una reacción de intercambio. Reactivos y procedimientos específicos usados para ejecutar estas reacciones de activación serán conocidas por aquellos ordinariamente avezados en la técnica y son descritos en los textos y literatura pertinentes.

[0107] Consecuentemente, en una forma de realización, los grupos amino-reactivos son seleccionados de éster succinimidil (-O(CO)-N($COCH_2$)$_2$), sulfoéster succinimidil (-O(CO)-N($COCH_2$)$_2$-S(O)$_2$OH), maleimido (-N($COCH$)$_2$), epoxi, isocianato, tioisocianato, y etenosulfonil.

[0108] Análogamente, cuando X es sulfidrilo, los grupos electrofílicos presentes en Y son grupos que reaccionan con una mitad sulfidrilo. Tales grupos reactivos incluyen aquellos que forman enlaces tioéster sobre reacción con un grupo sulfidrilo, tales como aquellos descritos en WO 00/62827 a Wallace et al. Conforme explicado en detalles en la misma, grupos sulfidrilos reactivos incluyen, pero no están limitados a: anhídridos mezclados; derivados de éster de fósforo; derivados de éster de p-nitrofenol, p-nitrotiofenol y pentafluorofenol; ésteres de hidroxilaminas sustituidas, incluyendo N-hidroxiftalimida ésteres, N-hidroxisuccinimida ésteres, N-hidroxisulfosuccinimida ésteres, y N-hidroxiglutarimida ésteres; ésteres de 1-

hidroxibenzotriazol; 3-hidroxi-3,4-dihidro-benzotriazin-4-ona; 3-hidroxi-3,4-dihidro-quinazolina-4-ona; carbonylimidazol derivados; cloruros ácidos; ketenos; e isocianatos. Con estos grupos sulfidrilos reactivos, reactivos auxiliares pueden también ser usados para facilitar la formación de enlaces, *por ejemplo*, 1-etil-3-[3-dimetilaminopropil]carbodiimida puede ser usada para facilitar el acoplamiento de grupos sulfidrilo a grupos conteniendo carboxilo.

[0109] Además de los grupos sulfidrilos reactivos que forman uniones tioéster, varias otras funcionalidades sulfidrilo-reactivas pueden ser utilizadas que forman otros tipos de uniones. Por ejemplo, compuestos que contienen derivados de metil imidato forman imido-enlaces tioéster con grupos sulfidrilo. Alternativamente, grupos sulfidrilos reactivos puede ser empleados que forman enlaces bisulfuro con grupos sulfidrilo; tales grupos generalmente tienen la estructura -S-S-Ar donde Ar es una mitad heteroaromática que contiene nitrógeno sustituido o no sustituido o un grupo aromático no heterocíclico sustituido con una mitad que retira un electrón, tal que Ar puede ser, por ejemplo, 4-piridinil, o-nitrofenil, m-nitrofenil, p-nitrofenil, 2,4-dinitrofenil, 2-nitro-4-ácido benzoico, 2-nitro-4-piridinil, etc. En tales casos, reactivos auxiliares, es decir, agentes oxidantes moderados tales como peróxido de hidrógeno puede ser usado para facilitar la formación de enlaces bisulfuro.

[0110] Una otra case de grupos sulfidrilos reactivos forma enlaces tioéter con grupos sulfidrilo. Tales grupos incluyen, *inter alia*, maleimido, maleimido sustituido, haloalquilo, epoxi, imino, y aziridino, así como olefinas (incluyendo olefinas conjugadas) tales como etenosulfonil, eteneimino, acrilato, metacrilato, y aldehídos y cetonas α,β-no saturados.

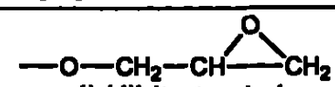
[0111] Cuando X es -OH, los grupos electrofílicos funcionales en los componentes remanentes deben reaccionar con grupos hidroxilo. El grupo hidroxilo puede ser activado conforme descrito anteriormente con respecto a los grupos ácido carboxílico, o puede reaccionar directamente en presencia de base con un grupo electrofílico suficientemente reactivo tal como un grupo epóxido, un grupo aziridina, un acil haluro, un anhídrido, y así sucesivamente.

[0112] Cuando X es un grupo nucleofílico organometálico tal como una funcionalidad Grignard o un grupo alquilitio, grupos funcionales electrofílicos adecuados para reacción en ese caso son aquellos conteniendo grupos carbonilo, incluyendo, a manera de ejemplo, cetonas y aldehídos.

[0113] También será apreciado que ciertos grupos funcionales pueden reaccionar como grupos nucleofílicos o como grupos electrofílicos, dependiendo del compañero de reacción seleccionado y/o las condiciones de reacción. Por ejemplo, un grupo ácido carboxílico puede actuar como un grupo nucleofílico en presencia de una base bastante fuerte, pero generalmente actúa como un grupo electrofílico permitiendo ataque nucleofílico en el carbonilo carbono y sustitución concomitante del grupo hidroxilo con el grupo nucleofílico entrante.

[0114] Estas, así como otras formas de realización que son ilustradas abajo, donde las uniones covalentes en la matriz que resulta en el enlace covalente de grupos reactivos nucleofílicos específicos a grupos reactivos electrofílicos específicos en el compuesto multifuncional incluyen, solamente a manera de ejemplo, las siguientes:

TABLA 1

Grupos nucleofílicos representativos (X)	Grupos electrofílicos representativos (Y)	Unión Resultante
$-NH_2$	$-O-(CO)-O-N(COCH_2)_2$ succinimidil carbonato terminal	$-NH-(CO)-O-$
-SH	$-O-(CO)-O-N(COCH_2)_2$	$-S-(CO)-O-$
-OH	$-O-(CO)-O-N(COCH_2)_2$	$-O-(CO)-$
$-NH_2$	$-O(CO)-CH=CH_2$ acrilato terminal	$-NH-CH_2CH_2-(CO)-O-$
-SH	$-O-(CO)-CH=CH_2$	$-S-CH_2CH_2-(CO)-O-$
-OH	$-O-(CO)-CH=CH_2$	$-O-CH_2CH_2-(CO)-O-$
$-NH_2$	$-O(CO)-(CH_2)_3-CO_2-N(COCH_2)_2$ succinimidil glutarata terminal	$-NH-(CO)-(CH_2)_3-(CO)-O-$
-SH	$-O(CO)-(CH_2)_3-CO_2-N(COCH_2)_2$	$-S-(CO)-(CH_2)_3-(CO)-O-$
-OH	$-O(CO)-(CH_2)_3-CO_2-N(COCH_2)_2$	$-O-(CO)-(CH_2)_3-(CO)-O-$
$-NH_2$	$-O-CH_2-CO_2-N(COCH_2)_2$ succinimidil acetato terminal	$-NH-(CO)-CH_2-O-$
-SH	$-O-CH_2-CO_2-N(COCH_2)_2$	$-S-(CO)-CH_2-O-$
-OH	$-O-CH_2-CO_2-N(COCH_2)_2$	$-O-(CO)-CH_2-O-$
$-NH_2$	$-O-NH(CO)-(CH_2)_2-CO_2-N(COCH_2)_2$ succinimidil succinimida terminal	$-NH-(CO)-(CH_2)_2-(CO)-NH-O-$
-SH	$-O-NH(CO)-(CH_2)_2-CO_2-N(COCH_2)_2$	$-S-(CO)-(CH_2)_2-(CO)-NH-O-$
-OH	$-O-NH(CO)-(CH_2)_2-CO_2-N(COCH_2)_2$	$-O-(CO)-(CH_2)_2-(CO)-NH-O-$
$-NH_2$	$-O-(CH_2)_2-CHO$ propionaldehido terminal	$-NH-(CO)-(CH_2)_2-O-$
$-NH_2$	 glicidil éter terminal	$-NH-CH_2-CH(OH)-CH_2-O-$ y $-N[CH_2-CH(OH)-CH_2-O-]_2$
$-NH_2$	$-O-(CH_2)_2-N=C=O$ (isocianato terminal)	$-NH-(CO)-NH-CH_2-O-$
$-NH_2$	$-SO_2-CH=CH_2$ vinil sulfona terminal	$-NH-CH_2CH_2-SO_2-$
-SH	$-SO_2-CH=CH_2$	$-S-CH_2CH_2-SO_2-$

[0115] El polvo seco homogéneo puede ser moldeado por compresión en una lámina o membrana fina, que puede entonces ser esterilizada usando irradiación gamma o e-haz. La membrana o lámina seca resultante puede ser cortada al tamaño deseado o picada en particulados de menor tamaño.

2. GRUPOS DE UNIÓN

[0116] Los grupos reactivos pueden ser directamente unidos al núcleo, o pueden ser indirectamente unidos a través de un grupo de unión, con grupos de unión más largos también llamados "extensores de cadena." En las fórmulas (I) y (II) mostradas arriba, los conectadores opcionales de grupo son representador por L^1 y L^2, donde los grupos de unión están presentes cuando p y q son iguales a 1.

[0117] Grupos de unión adecuados son bien conocidos en la técnica. Ver, por ejemplo, WO 97/22371 a Rhee et al. Grupos de unión son útiles para evitar problemas de barrera amplia que pueden aparecer a veces asociados con la formación de uniones directas entre moléculas. Grupos de unión pueden adicionalmente ser usados para unir varios compuestos multifuncionales juntos para obtener moléculas mayores. En una forma de realización, un grupo de unión puede ser usado para alterar las propiedades degradativas de composiciones después de administración y formación de gel resultante. Por ejemplo, grupos de unión pueden ser usados para promover hidrólisis, para desestimular hidrólisis, o para proporcionar un lugar para degradación enzimática.

[0118] Ejemplos de grupos de unión que proporcionan lugares hidrolizables, incluyen, *inter alia*: uniones éster; uniones anhídrido, tales como aquellas obtenidas por incorporación de glutarato y succinato; uniones orto éster; uniones orto carbonato tales como trimetileno carbonato; uniones amida; uniones fosfoester; uniones α-hidroxi ácido, tales como aquellas obtenidas por incorporación de ácido láctico y ácido glicólico; uniones lactona-basadas, tales como aquellas obtenidas por incorporación de caprolactona, valerolactona, γ-butirolactona y p-dioxanona; y uniones amida tales como en un segmento dimérico, oligomérico, o poli(aminoácido). Ejemplos de grupos de unión no-degradables incluyen succinimida, ácido piónico y uniones carboximetilato. Ver, por ejemplo, WO 99/07417 a Coury et al. Ejemplos de uniones enzimáticamente degradables incluyen Leu-Gly-Pro-Ala, que es degradada por colagenasa; y Gly-Pro-Lys, que es degradada por plasmin.

[0119] Grupos de unión pueden también ser incluidos para realzar o suprimir la reactividad de varios grupos reactivos. Por ejemplo, grupos que extraen electrones dentro de uno o dos carbonos de un grupo sulfidrilo podría se esperar que disminuyese su efectividad en el acoplamiento, debido a la disminución del carácter nucleofílico. Dobles enlaces carbono-carbono y grupos carbonilo también tendrán este efecto. Inversamente, grupos que extraen electrones adyacentes a un grupo carbonilo (*por ejemplo*, los reactivos carbonilo de glutaril-N-hidroxisuccinimidil) podrían aumentar la reactividad del carbono carbonilo con respecto a un grupo nucleofílico entrante. Por contraste, grupos ampliamente voluminosos en la vecindad de un grupo reactivo pueden ser usados para disminuir la reactividad y por lo tanto reducir la tasa de acoplamiento como resultado de la barrera amplia.

[0120] A manera de ejemplo, grupos de unión particulares y fórmulas correspondientes son indicados en la Tabla 2:

TABLA 2

Grupo de unión	Componente estructura
$-O-(CH_2)_x-$	$-O-(CH_2)_x-X$ $-O-(CH_2)_x-Y$
$-S-(CH_2)_x-$	$-S-(CH_2)_x-X$ $-S-(CH_2)_x-Y$
$-NH-(CH_2)_x-$	$-NH-(CH_2)_x-X$ $-NH-(CH_2)_x-Y$
$-O-(CO)-NH-(CH_2)_x-$	$-O-(CO)-NH-(CH_2)_x-X$ $-O-(CO)-NH-(CH_2)_x-Y$
$-NH-(CO)-O-(CH_2)_x-$	$-NH-(CO)-O-(CH_2)_x-X$

Grupo de unión	Componente estructura
	-NH-(CO)-O-$(CH_2)_x$-Y
-O-(CO)-$(CH_2)_x$-	-O-(CO)-$(CH_2)_x$-X -O-(CO)-$(CH_2)_x$-Y
-(CO)-O-$(CH_2)_x$-	-(CO)-O-$(CH_2)_x$-X -(CO)-O-$(CH_2)_x$-Y
-O-(CO)-O-$(CH_2)_x$-	-O-(CO)-O-$(CH_2)_x$-X -O-(CO)-O-$(CH_2)_x$-Y
-O-(CO)-CHR^2-	-O-(CO)-CHR^2-X -O-(CO)-CHR^2-Y
-O-R^3-(CO)-NH-	-O-R^3-(CO)-NH-X -O-R^3-(CO)-NH-Y

[0121] En la Tabla 2, x está generalmente en el rango de 1 a cerca de 10; R^2 es generalmente hidrocarbilo, típicamente alquil o arilo, preferiblemente alquil, y más preferiblemente alquilo inferior; y R^3 es hidrocarbileno, hidrocarbileno conteniendo heteroátomo, hidrocarbileno sustituido, o hidrocarbileno conteniendo heteroátomo sustituido) típicamente alquileno o arileno (de nuevo, opcionalmente sustituido y/o conteniendo un heteroátomo), preferiblemente alquileno inferior (*por ejemplo*, metileno, etileno, n-propileno, n-butileno, etc.), fenileno, o amidoalquileno (*por ejemplo*, -(CO)-NH-CH_2).

[0122] Otros principios generales que pueden ser considerados con respecto a grupos de unión son los siguientes. Si un compuesto multifuncional de peso molecular superior va a ser usado, tendrá preferiblemente uniones biodegradables conforme descrito anteriormente, de manera que fragmentos mayores que 20,000 mol. wt. no son generados durante la reabsorción en el cuerpo. Adicionalmente, para promover miscibilidad y/o solubilidad en agua, puede ser deseado añadir suficiente carga eléctrica o capacidad hidrofílica. Grupos hidrofílicos pueden ser fácilmente introducidos usando síntesis química conocida, siempre que los mismos no den lugar a hinchamiento indeseado o disminución no deseada de la resistencia compresiva. En particular, segmentos polialkoxi pueden debilitar la resistencia del gel.

3. EL NÚCLEO

[0123] El "núcleo" de cada componente es compuesto del estructura molecular al cual los grupos reactivos son enlazados. El núcleo molecular puede ser un polímero, que incluye polímeros sintéticos y polímeros encontrados naturalmente. Los polímeros pueden ser hidrofílicos, hidrófobos, o anfifílicos. El núcleo molecular puede también ser un componente de bajo peso molecular tal como un C_{2-14} hidrocarbilo o un heteroátomo-conteniendo C_{2-14} hidrocarbilo. El heteroátomo-conteniendo C_{2-14} hidrocarbilo puede tener 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S. En una forma de realización preferida, el núcleo molecular es un polímero hidrofílico sintético.

A. POLÍMEROS HIDROFÍLICOS

[0124] El término "polímero hidrofílico" conforme usado en la presente se refiere a un polímero que tiene un peso molecular promedio y composición que naturalmente da, o es seleccionado para que dé el polímero como un todo "hidrofílico." Polímeros preferidos son altamente puros o son purificados hasta un estado altamente puro tal que el polímero es o sea tratado para transformarse en farmacéuticamente puro. La mayoría de los polímeros hidrofílicos puede ser tornados solubles en agua incorporando un

número suficiente de átomos de oxígeno (o menos frecuentemente nitrógeno) disponibles para formar enlaces por hidrógeno en soluciones acuosas.

[0125] Polímeros sintéticos hidrofílicos puede ser homopolímeros, copolímeros de bloque, copolímeros aleatorios, o copolímeros injertados. Adicionalmente, el polímero puede ser lineal o ramificado, y si ramificado, puede ser mínimamente a altamente ramificado, dendrimérico, hiperramificado, o un polímero estrella. El polímero puede incluir segmentos y bloques biodegradables, ya sea distribuidos por toda la estructura molecular del polímero o presente como un bloque único, como en un copolímero en bloque. Segmentos biodegradables son aquellos que degradan para romper enlaces covalentes. Típicamente, segmentos biodegradables son segmentos que son hidrolizados en presencia de agua y/o enzimáticamente hendidos *in situ*. Segmentos biodegradables puede ser compuestos de pequeños segmentos moleculares tales como uniones éster, uniones anhídrido, uniones orto éster, uniones orto carbonato, uniones amida, uniones fosfonato, etc. "Bloques" biodegradables mayores generalmente serán compuestos de segmentos oligoméricos o poliméricos incorporados dentro del polímero hidrofílico. Segmentos oligoméricos y poliméricos ilustrativos que son biodegradables incluyen, a manera de ejemplo, segmentos poli(aminoácido), segmentos poli(ortoéster), segmentos poli(ortocarbonato), y así sucesivamente.

[0126] Polímeros sintéticos hidrofílicos que son útiles en la presente incluyen, pero no están limitados a: óxidos de polialquileno, particularmente polietileno glicol (PEG) y poli(óxido de etileno)-poli(óxido de propileno) copolímeros, incluyendo bloque y copolímeros aleatórios; polioles tales como glicerol, poliglicerol (PG) y particularmente poliglicerol altamente ramificado, propileno glicol; poli(oxialquileno)-sustituido dioles, y poli(oxialquileno)-sustituido polioles tales como mono-, di- y tri-polioxietilado glicerol, mono- y di-polioxietilado propileno glicol, y mono- y di-polioxietilado trimetileno glicol; polioxietilado-sorbitol, glucosa polioxietilada; poli(ácido acrílicos) y análogos y copolímeros de los mismos, tales como ácido poliacrílico *per se*, poliácido metacrílico, poli(hidroxietilmetacrilato), poli(hidroxietilacrilato), poli(metilalquilsulfoxida metacrilatos), poli(metilalquilsulfoxida acrilatos) y copolímeros de cualquiera de los anteriores, y/o con especies adicionales de acrilato tales como aminoetil acrilato y mono-2-(acriloxi)-etil succinato; ácido polimaleico; poli(acrilamidas) tales como poliacrilamida *per se*, poli(metacrilamida), poli(dimetilacrilamida), poli(N-isopropil-acrilamida), y copolímeros de los mismos; poli(alcoholes olefínicos) tales como poli(alcoholes vinílicos) y copolímeros de los mismos; poli(N-vinil lactámicos) tales como poli(vinil pirrolidonas), poli(N-vinil caprolactámicos), y copolímeros de los mismos; polioxazolinas, incluyendo poli(metiloxazolina) y poli(etiloxazolina); y polivinilaminas; así como copolímeros de cualquiers de los anteriores. Debe enfatizarse que la antes mencionada lista de polímeros no es exhaustiva, y una variedad de otros polímeros sintéticos hidrofílicos pueden ser usados, como será apreciado por aquellos avezados en la técnica.

[0127] Aquellos ordinariamente avezados en la técnica apreciarán que polímeros sintéticos tales como polietileno glicol no pueden ser preparados prácticamente para tener pesos moleculares exactos, y que el término "peso molecular" conforme usado en la presente se refiere al peso molecular promedio de un número de moléculas en el cualquier muestra dada, conforme comúnmente usado en la técnica. Por lo tanto, una muestra de PEG 2,000 puede contener una mezcla estadística de moléculas de polímero que van en peso desde, por ejemplo, 1,500 a 2,500 daltons con una molécula difiriendo ligeramente de la otra

en un rango. Especificación de un rango de pesos moleculares indica que el peso molecular promedio puede ser cualquier valor entre los límites especificados, y puede incluir moléculas fuera de aquellos límites. Por lo tanto, un rango de peso molecular de cerca de 800 a cerca de 20,000 indica un peso molecular promedio de por lo menos cerca de 800, yendo hasta cerca de 20 kDa.

[0128] Otros polímeros sintéticos hidrofílicos adecuados incluyen polipéptidos sintetizados químicamente, particularmente polipéptidos polinucleofílicos que han sido sintetizados para incorporar aminoácidos conteniendo grupos primarios amino (tales como lisina) y/o aminoácidos conteniendo grupos tiol (tales como cisteína). Poli(lisina), un polímero sintéticamente producido del aminoácido lisina (145 MW), es particularmente preferido. Poli(lisina)s han sido preparadas teniendo por doquier de 6 a cerca de 4,000 grupos primarios amino, correspondiente a pesos moleculares de cerca de 870 a cerca de 580,000. Poli(lisina)s para uso en la presente invención preferiblemente tiene peso molecular dentro del rango de cerca de 1,000 a cerca de 300,000, más preferiblemente dentro del rango de cerca de 5,000 a cerca de 100,000, y más preferiblemente, dentro del rango de cerca de 8,000 a cerca de 15,000. Poli(lisina)s de diversos pesos moleculares son comercialmente disponibles de Peninsula Laboratories, Inc. (Belmont, California.).

[0129] A pesar de que una variedad de diferentes polímeros sintéticos hidrofílicos puede ser usada en las composiciones presentes, como indicado anteriormente, polímeros preferidos sintéticos hidrofílicos son PEG y PG, PG particularmente altamente ramificado. Varias formas de PEG son extensivamente usadas en la modificación de moléculas biológicamente activas porque PEG carece de toxicidad, antigenicidad, e inmunogenicidad (es decir, es biocompatible), puede ser formulado de manera que tengan un amplio rango de solubilidades, y no interfiere típicamente interfiere con las actividades enzimáticas y/o conformaciones de péptidos. Un polímero hidrofílico sintético particularmente preferido para ciertas aplicaciones es un PEG con un peso molecular dentro del rango de cerca de 100 a cerca de 100,000, a pesar de que para PEG altamente ramificado, polímeros de peso molecular muy alto pueden ser empleados, hasta 1,000,000 o más, haciendo que sitios biodegradables sean incorporados asegurando que todos los productos de degradación tengan un peso molecular de menos de cerca de 30,000. Para la mayoría de los PEGs, sin embargo, el peso molecular preferido es de cerca de 1,000 a cerca de 20,000, más preferiblemente dentro del rango de cerca de 7,500 a cerca de 20,000. Más preferiblemente, el polietileno glicol tiene un peso molecular de aproximadamente 10,000.

[0130] Polímeros hidrofílicos encontrados naturalmente incluyen, pero no están limitados a: proteínas tales como colágeno, fibronectina, albúminas, globulinas, fibrinógeno, fibrina y trombina, con colágeno particularmente preferido; polisacáridos carboxilados tales como ácido polimanurónico y ácido poligalacturónico; polisacáridos aminados, particularmente los glucosaminoglicanos, *por ejemplo*, ácido hialorónico, quitina, sulfato de condroitina A, B, o C, sulfato de queratina, queratosulfato y heparina; y polisacáridos activados tales como dextran y derivados de almidón. Colágeno y glucosaminoglicanos son polímeros hidrofílicos preferidos encontrados naturalmente para uso en la presente.

[0131] El término "colágeno" conforme usado en la presente se refiere a todas las formas de colágeno, incluyendo aquellos, que han sido procesados o de otra manera modificados. Por lo tanto, colágeno de cualquier fuente puede ser usado en las composiciones de la invención; por ejemplo, colágeno puede ser extraído y purificado de fuentes humanas u otros mamíferos, tales como dermis bovina o porcina y

placenta humana, o puede ser recombinantemente o de otra manera producido. La preparación de colágeno purificado, sustancialmente no-antigénico en solución a partir de piel bovina es bien conocida en la técnica. Por ejemplo, Patente EE.UU. Nº 5,428,022 a Palefsky et al. revela métodos de extracción y purificación de colágeno a partir de placenta humana, y Patente EE.UU. Nº 5,667,839 a Berg revela métodos de producir colágeno humano recombinante en la leche animales transgénicos, incluyendo vacas transgénicas. Expresión de colágeno no-transgénico, recombinante en levadura y otras líneas de células) es descrita en la Patente EE.UU. Nº 6,413,742 a Olsen et al., 6,428,978 a Olsen et al., y 6,653,450 a Berg et al.

[0132] Colágeno de cualquier tipo, incluyendo, pero no limitándose a, tipos I, II, III, IV, o cualquier combinación de los mismos, puede ser usado en las composiciones de la invención, a pesar de que el tipo I es generalmente preferido. Incluso colágeno atelopéptido o conteniendo telopéptido puede ser usados; sin embargo, cuando colágeno de una fuente, tal como colágeno bovino, es usado, colágeno atelopéptido es generalmente preferido, debido a su reducida inmunogenicidad comparada al colágeno conteniendo telopéptido.

[0133] Colágeno que no ha tenido previamente sus enlaces cruzados por métodos tales como calor, irradiación, o agentes químicos de formación de enlaces cruzados es preferido para uso en la invención, a pesar de que puede ser usado colágeno que ha tenido sus enlaces previamente cruzados.

[0134] Colágenos para uso en la presente invención están generalmente, a pesar de que no necesariamente, en suspensión acuosa a una concentración entre cerca de 20 mg/ml a cerca de 120 mg/ml, preferiblemente entre cerca de 30 mg/ml a cerca de 90 mg/ml. A pesar de que colágeno intacto es preferido, colágeno desnaturalizado, comúnmente conocido como gelatina, puede también ser usado. Gelatina puede tener el beneficio adicional de ser degradable más rápido que el colágeno.

[0135] Colágeno no-fibrilar es generalmente preferido para uso en composiciones de la invención, a pesar de que colágenos fibrilares pueden también ser usados. El término "colágeno no-fibrilar" se refiere a cualquier material de colágeno modificado o no-modificado que esté en forma sustancialmente no-fibrilar, es decir, colágeno molecular que no esté estrechamente asociado con otras moléculas de colágeno para formar fibras. Típicamente, una solución de colágeno no-fibrilar es más transparente que una solución de colágeno fibrilar. Tipos de colágeno que son no-fibrilares (o microfibrilares) en forma nativa incluyen tipos IV, VI, y VII.

[0136] Colágenos químicamente modificados que están en forma no-fibrilar a pH neutro incluyen colágeno succinilado y colágeno metilado, pudiendo ambos ser preparados de acuerdo con los métodos descritos en la Patente EE.UU. Nº 4,164,559 a Miyata et al. Colágeno metilado, que contiene grupos amina reactivos, es un componente preferido que contiene nucleófilo en las composiciones de la presente invención. En otro aspecto, colágeno metilado es un componente que está presente además del primero y segundo componentes en la reacción de formación de matriz de la presente invención. Colágeno metilado es descrito, por ejemplo, en la Patente EE.UU. Nº 5,614,587 a Rhee et al.

[0137] Colágenos para uso en las composiciones de la presente invención pueden comenzar en forma fibrilar, entonces puede ser tornados no-fibrilares mediante la adición de uno o más agentes desmontadores de fibra. El agente desmontador de fibra debe estar presente en una cantidad suficiente para tornar el colágeno sustancialmente no-fibrilar a pH 7, conforme descrito anteriormente. Agentes

desmontadores de fibras para uso en la presente invención incluyen, sin limitación, varios alcoholes biocompatibles, aminoácidos, sales inorgánicas y carbohidratos, con alcoholes biocompatibles siendo particularmente preferidos. Alcoholes biocompatibles preferidos incluyen glicerol y propileno glicol. Alcoholes no-biocompatibles, tales como etanol, metanol, e isopropanol, son no preferidos para uso en la presente invención, debido a sus efectos potencialmente deletéreos sobre el cuerpo del paciente que los recibe. Aminoácidos preferidos incluyen arginina. Sales inorgánicas preferidas incluyen cloruro de sodio y cloruro de potasio. A pesar de que carbohidratos, tales como varios azúcares incluyendo sacarosa, pueden ser usados en la práctica de la presente invención, ellos no son tan preferidos como otros tipos de agentes desmontadores de fibras porque pueden tener efectos citotóxicos *in vivo*.

[0138] Colágenos para uso en las composiciones de la presente invención pueden comenzar en forma fibrilar, entonces puede ser tornados no-fibrilares mediante la adición de uno o más agentes desmontadores de fibra.

B. POLÍMEROS HIDRÓFOBOS

[0139] El núcleo de los componentes puede también comprender un polímero hidrófobo, incluyendo especies polifuncionales de bajo peso molecular; a pesar de que para la mayoría de los usos polímeros hidrofílicos son preferidos. Generalmente, "polímeros hidrófobos" en la presente contienen una proporción relativamente pequeña de átomos de oxígeno y/o nitrógeno. Polímeros hidrófobos preferidos para uso en la invención generalmente tienen una cadena de carbono que es no mayor que cerca de 14 carbonos. Polímeros con cadena de carbonos sustancialmente mayor que 14 carbonos generalmente tienen solubilidad muy pobre en soluciones acuosas y, como tales, tienen tiempos de reacción muy largos cuando mezclados con soluciones acuosas de polímeros sintéticos conteniendo múltiples grupos nucleofílicos. Por lo tanto, el uso de oligómeros de cadena corta puede evitar problemas ligados a solubilidad durante la reacción. Ácido poliláctico y ácido poliglicólico son ejemplos de dos polímeros hidrófobos particularmente apropiados.

C. POLÍMEROS ANFIFÍLICOS

[0140] Generalmente, polímeros anfifílicos poseen una porción hidrofílica y una hidrófoba (o lipofílica). La porción hidrofílica puede estar en un extremo del núcleo y la porción hidrófoba en el extremo opuesto, o las porciones hidrofílica e hidrófoba pueden estar distribuidas aleatoriamente (copolímero aleatorio) o en la forma de secuencias o injertos (copolímero en bloque) para formar el núcleo polímero anfifílico de los componentes. Las porciones hidrofílica e hidrófoba pueden incluyen cualquiera de los polímeros hidrófobos e hidrofílico antes mencionados.

[0141] Alternativamente, el núcleo de polímero anfifílico puede ser un polímero hidrofílico que haya sido modificado con mitades hidrófobas (*por ejemplo*, PEG alquilado o un polímero hidrofílico modificado con una o más cadenas grasas), o un polímero hidrófobo que haya sido modificado con mitades hidrofílicas (*por ejemplo*, fosfolípidos "PEGilados" tales como fosfolípidos glicolados de polietileno).

D. COMPONENTES DE BAJOS PESOS MOLECULARES

[0142] Como indicado anteriormente, el núcleo molecular del componente puede también ser un compuesto de bajo peso molecular, definido en la presente como siendo un C_{2-14} hidrocarbilo o un heteroátomo-conteniendo C_{2-14} hidrocarbilo, que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O, S y

combinaciones de los mismos. Tal núcleo molecular puede ser sustituido con cualquiera de los grupos reactivos descritos en la presente.

[0143] Alcanos son núcleos moleculares de hidrocarbilo C_{2-14} apropiados. Alcanos ejemplares, para un amino grupo primario sustituido con un nucleofílico y un grupo electrofílico Y, incluyen, etilenoamina (H_2N-CH_2CH_2-Y), tetrametilenoamina (H_2N-(CH_4)-Y), pentametilenoamina (H_2N-(CH_5)-Y), y hexametilenoamina (H_2N-(CH_6)-Y).

[0144] Dioles y polioles de bajo peso molecular son también C_{2-14} hidrocarbilos apropiados e incluyen trimetilolpropano, di(trimetilol propano), pentaeritritol, y diglicerol. Poliácidos son también C_{2-14} hidrocarbilos apropiados, e incluyen triácido carboxílico basado en trimetilolpropano, tetraácido carboxílico basado en di(trimetilol propano), ácido heptanodioico, ácido octanodioico (ácido subérico), y ácido hexadecanodioico (ácido tápsico).

[0145] Di- y poli-electrófilos de bajo peso molecular son núcleos apropiados de hidrocarbilo C_{2-14} conteniendo heteroátomos. Ellos incluyen, por ejemplo, disuccinimidil suberato (DSS), bis(sulfosuccinimidil) suberato (BS_3), ditiobis(succinimidilpropionato) (DSP), bis(2-succinimidooxicarboniloxi) etil sulfona (BSOCOES), y 3,3'-ditiobis(sulfosuccinimidilpropionato (DTSPP), y sus análogos y derivados. Materiales de bajo peso molecular comprendiendo una pluralidad de mitades acrilato están presentes en un aspecto de la invención. Materiales de bajo peso molecular comprendiendo una pluralidad de grupos tiol están presentes en otro aspecto de la presente invención.

4. PREPARACIÓN

[0146] Los componentes son fácilmente sintetizados para contener un núcleo de polímero hidrofílico, hidrófobo o un núcleo de peso molecular anfifílico, funcionalizado con los grupos funcionales deseados, es decir, grupos electrofílicos o nucleofílicos, que permiten la formación de enlaces cruzados. Por ejemplo, la preparación del primero y segundo componentes con un núcleo de polietileno glicol (PEG) es discutida abajo y en los ejemplos; sin embargo, debe entenderse que la siguiente discusión es para fines de ilustración y técnicas análogas puede ser empleadas con otros polímeros.

[0147] Con respecto a PEG, en primer lugar, varios PEGs funcionalizados han sido usados efectivamente en campos tales como modificación de proteína (ver Abuchowski et al., Enzymes as Drugs, John Wiley & Sons: Nueva York, N.Y. (1981) pp. 367-383; y Dreborg et al. (1990) *Crit. Rev. Therap. Drugs Carrier Syst.* 6:315), química de péptidos (ver Mutter et al., The Peptides, Academic: Nueva York, N.Y. 2:285-332; y Zalipsky et al. (1987) *Int. J. Peptide Protein Res.* 30:740), & la síntesis de fármacos poliméricos (ver Zalipsky et al. (1983) *Eur. Polim. J.* 19:1177; y Ouchi et al. (1987) *J. Macromol. Sci. Chem.* A24:1011).

[0148] Formas funcionalizadas de PEG, incluyendo PEG multi-funcionalizado, son comercialmente disponibles, y son también fácilmente preparados usando métodos conocidos. Por ejemplo, ver Capítulo 22 de Poly(ethylene Glycol) Chemistry: Biotechnical & Biomedical Applications, J. Milton Harris, ed., Plenum Press, NY (1992).

[0149] Formas multi-funcionalizadas de PEG son de particular interés e incluyen, PEG succinimidil glutarato, PEG succinimidil propionato, succinimidil butilato, PEG succinimidil acetato, PEG succinimidil succinamida, PEG succinimidil carbonato, PEG propionaldehido, PEG glicidil éter, PEG-isocianato, y PEG-vinilsulfona. Muchas formas tales de PEG son descritos en la Patente EE.UU. Nº

5,328,955 y 6,534,591, ambas a Rhee et al. Similarmente, varias formas de multi-amino PEG son comercialmente disponibles de fuentes tales como PEG Shop, una división de SunBio de Corea del Sur (www.sunbio.com), Nippon Oil & Fats (Yebisu Garden Place Tower, 20-3 Ebisu 4-chome, Shibuya-ku, Tokio), Nektar Therapeutics (San Carlos, California, antiguamente Shearwater Polymers, Huntsville, Alabama) y de Huntsman's Performance Chemicals Group (Houston, Texas) bajo el nombre Jeffamine® polioxialquilenoaminas. PEGs multi-amino útiles en la presente invención incluyen las diaminas Jeffamine (serie "D") y triaminas (serie "T"), que contienen dos y tres grupos primarios amino por molécula. PEGs poli(sulfidrilo) análogos son también disponibles de Nektar Therapeutics, *por ejemplo*, en la forma de pentaeritritol poli(etileno glicol) éter tetra-sulfidrilo (peso molecular 10,000).

[0150] Reacción con grupos succinimidil para convertir grupos terminales hidroxilo en ésteres reactivos es una técnica para preparar un núcleo con grupos electrofílicos adecuados para reacción con grupos nucleofílicos tales como aminos primarios, tioles, y grupos hidroxilo. Otros agentes para convertir grupos hidroxilo incluyen carbonildiimidazol y sulfonil cloruro; sin embargo, conforme discutido en la presente, una amplia variedad de grupos electrofílicos puede ser ventajosamente empleados para reacción con grupos nucleofílicos correspondientes. Ejemplos de tales grupos electrofílicos incluyen grupos ácidos de cloruro; anhídridos, cetonas, aldehídos, isocianato, isotiocianato, epóxidos, y olefinas, incluyendo olefinas conjugadas tales como etenosulfonil ($-SO_2CH=CH_2$) y grupos funcionales análogos.

III. LAS COMPOSICIONES

[0151] Los componentes de la invención pueden ser incluidos en una composición farmacéutica. Un portador farmacéuticamente aceptable también puede ser incluido.

[0152] Para realzar la resistencia de matriz, puede ser generalmente deseable añadir un "realzador de resistencia a la tensión" a una composición. Estos realzadores de resistencia a la tensión preferiblemente comprenden fibras de alta resistencia a la tensión de tamaño en micrones, preferiblemente 5 a 40 micrones en diámetro y 20 a 5000 micrones en longitud, usualmente con temperaturas de transición de vidrio bien superiores a 37°C.

[0153] Realzadores de resistencia a la tensión adecuados para uso con el compuesto multifuncional de la presente invención incluyen, *inter alia*, fibras de colágeno, fibras de polímero sintético, así como otros realzadores orgánicos de resistencia a la tensión y realzadores inorgánicos de resistencia a la tensión. Las fibras de polímero sintético pueden ser degradables o no-degradables. En una forma de realización preferida, las fibras poliméricas sintéticas son degradables. Estas fibras de polímero degradables pueden comprender poliésteres, poliamidas, poli(orto ésteres), poli(anhídridos), poli(fosfazinas), poli(uretanos), poli(carbonatos) y poli(dioxanonas) así como copolímeros y mezclas de los mismos. Un realzador de resistencia a la tensión particularmente útil es Vicril® (90:10 copolímero de glicolida y lactida). El uso de realzadores de resistencia a la tensión, que son parte de la categoría más amplia de "rellenos," son bien conocidos. Por ejemplo, gomas de silicona, cuando forman enlaces cruzados con peróxidos, son geles débiles con resistencia a la tensión del orden de solamente cerca de 34 N/cm^2. Cuando apropiadamente compuestos con rellenos de refuerzo, la resistencia a la tensión de estas gomas puede aumentar hasta cincuenta veces. Lichtenwalner et al., Eds., Encyclopedia of Polymer Science & Technology, Vol. 12, p. 535, John Wiley, Nueva York, 1970. Realzadores apropiados de resistencia a la tensión son aquellos que tienen una alta resistencia inherente a la tensión y también pueden interactuar mediante enlaces

covalentes o no- covalentes con la matriz tridimensional. El realzador de resistencia a la tensión debe enlazarse a la matriz, ya sea mecánicamente o covalentemente, para ofrecer soporte de tensión. Resistencias a la tensión de suturas poliglicólido reabsorbibles son aproximadamente 89,000 N/cm^2; las de las fibras de colágeno es 5000-10,000 N/cm^2 (Tsuruta & Hayashi, Eds., Biomedical Aplications of Polimeric Materials, CRC Press, Boca Raton, Fla., 1993).

[0154] Los componentes pueden también ser preparados para contener varios agentes de imagen tales como iodina, derivados de yodo solubles en agua, o sulfato de bario, o fluorina, para ayudar en la visualización de las composiciones después de la administración vía rayos X o ^{19}F-MRI, respectivamente.

[0155] Para uso en adhesión de tejido conforme discutido abajo, puede también ser deseable incorporar proteínas tales como albúmina, fibrina o fibrinógeno en el compuesto multifuncional para promover la adhesión celular.

[0156] Adicionalmente, la introducción de hidrocoloides tales como carboximetilcelulosa puede promover la adhesión de tejido y/o capacidad de abultamiento.

[0157] Una composición susceptible de enlaces cruzados puede ser compuesta de: (a) un primer componente susceptible de enlaces cruzados teniendo m grupos nucleofílicos, donde $m \geq 2$; y (b) un segundo componente susceptible de enlaces cruzados teniendo n grupos electrofílicos capaz de reaccionar con los m grupos nucleofílicos para formar enlaces covalentes, donde $n \geq 2$ y $m+n \geq 5$, el primer componente comprende dos o más residuos de aminoácido seleccionado del grupo consistente de aminoácidos comprendiendo grupos amino primarios y aminoácidos comprendiendo grupos tiol, el segundo componente comprende una mitad polietileno glicol, y cada uno del primero y segundo componentes susceptible de enlaces cruzados es biocompatible, sintético, y no-inmunogénico, y además donde la formación de enlaces cruzados de una composición resulta en una matriz biocompatible, no-inmunogénica, de enlaces cruzados.

[0158] Cualesquiera de las siguientes son formas de realización preferidas de una composición susceptible de enlaces cruzados descrita inmediatamente arriba: $m > 3$, $m = 3$, $m = 4$, $n = 4$, los grupos electrofílicos son mitades succinimidil, todas las n son idénticas, y todas las m son idénticas.

[0159] En una forma de realización preferida, los residuos de aminoácido seleccionados son lisina. Dentro de esta forma de realización, cualesquiera de los siguientes es preferido: $m > 3$, $m = 3$, $m = 4$, $n = 4$, los grupos electrofílicos son mitades succinimidil, todas las n son idénticas, y todas las m son idénticas.

[0160] En otra forma de realización preferida, los residuos de aminoácido seleccionados son cisteína. Dentro de esta forma de realización, cualesquiera de los siguientes es preferido: $m > 3$, $m = 3$, $m = 4$, $n = 4$, los grupos electrofílicos son mitades succinimidil, todas las n son idénticas, y todas las m son idénticas.

[0161] Una composición susceptible de enlaces cruzados puede también ser compuesta de una composición susceptible de enlaces cruzados compuesta de: (a) un primer componente susceptible de enlaces cruzados teniendo m grupos nucleofílicos, donde $m \geq 2$; y (b) un segundo componente susceptible de enlaces cruzados teniendo n grupos electrofílicos capaz de reaccionar con los m grupos nucleofílicos para formar enlaces covalentes, donde $n \geq 2$ y $m+n \geq 5$, el primer componente comprende dos o más residuos de aminoácido seleccionados del grupo consistente de aminoácidos comprendiendo grupos amino primarios y aminoácidos comprendiendo grupos tiol, el segundo componente comprende una mitad

polietileno glicol, los grupos electrofílicos son mitades succinimidil, y cada uno del primero y segundo componentes susceptible de enlaces cruzados es biocompatible, sintético, y no-inmunogénico, y además donde la formación de enlaces cruzados de una composición resulta en una matriz biocompatible, no-inmunogénica, de enlaces cruzados.

[0162] Cualesquiera de las siguientes son formas de realización preferidas de una composición susceptible de enlaces cruzados descrita inmediatamente arriba: $m > 3$, $m = 3$, $m = 4$, $n = 4$, los grupos electrofílicos son mitades succinimidil, todas las n son idénticas, y todas las m son idénticas.

[0163] En una forma de realización preferida, los residuos de aminoácido seleccionados son lisina. Dentro de esta forma de realización, cualesquiera de los siguientes es preferido: $m > 3$, $m = 3$, $m = 4$, $n = 4$, los grupos electrofílicos son mitades succinimidil, todas las n son idénticas, y todas las m son idénticas.

[0164] En otra forma de realización preferida, los residuos de aminoácido seleccionados son cisteína. Dentro de esta forma de realización, cualesquiera de los siguientes es preferido: $m > 3$, $m = 3$, $m = 4$, $n = 4$, los grupos electrofílicos son mitades succinimidil, todas las n son idénticas, y todas las m son idénticas.

[0165] Una composición susceptible de enlaces cruzados puede también ser compuesta de: (a) un primer componente susceptible de enlaces cruzados teniendo m grupos nucleofílicos, donde $m \geq 2$; y (b) un segundo componente susceptible de enlaces cruzados teniendo n grupos electrofílicos capaz de reaccionar con los m grupos nucleofílicos para formar enlaces covalentes, donde $n \geq 2$ y $m+n \geq 5$, el primer componente comprende dos o más residuos de aminoácido seleccionado del grupo consistente de aminoácidos comprendiendo grupos amino primarios y aminoácidos comprendiendo grupos tiol, el segundo componente comprende un polietileno glicol multifuncionalmente activado, y cada uno del primero y segundo componentes susceptible de enlaces cruzados es biocompatible, sintético, y no-inmunogénico, y además donde la formación de enlaces cruzados de una composición resulta en una matriz biocompatible, no-inmunogénica, de enlaces cruzados.

[0166] Cualesquiera de las siguientes son formas de realización preferidas de una composición susceptible de enlaces cruzados descrita inmediatamente arriba: $m > 3$, $m = 3$, $m = 4$, $n = 4$, los grupos electrofílicos son mitades succinimidil, todas las n son idénticas, todas las m son idénticas, el polietileno glicol multifuncionalmente activado es polietileno glicol tetrafuncionalmente activado, y el polietileno glicol multifuncionalmente activado es un polietileno glicol star-ramificado.

[0167] En una forma de realización preferida, los residuos de aminoácido seleccionados son lisina. Dentro de esta forma de realización, cualesquiera de los siguientes es preferido: $m > 3$, $m = 3$, $m = 4$, $n = 4$, los grupos electrofílicos son mitades succinimidil, todas las n son idénticas, todas las m son idénticas, y el polietileno glicol multifuncionalmente activado es polietileno glicol tetrafuncionalmente activado o el polietileno glicol multifuncionalmente activado es un polietileno glicol star-ramificado.

[0168] En otra forma de realización preferida, los residuos de aminoácido seleccionados son cisteína. Dentro de esta forma de realización, cualesquiera de los siguientes es preferido: $m > 3$, $m = 3$, $m = 4$, $n = 4$, los grupos electrofílicos son mitades succinimidil, todas las n son idénticas, todas las m son idénticas, y el polietileno glicol multifuncionalmente activado es polietileno glicol tetrafuncionalmente activado o el polietileno glicol multifuncionalmente activado es un polietileno glicol star-ramificado.

[0169] Una composición susceptible de enlaces cruzados puede también ser compuesta de: (a) un primer componente susceptible de enlaces cruzados teniendo m grupos nucleofílicos, donde $m \geq 2$; y (b) un

segundo componente susceptible de enlaces cruzados teniendo n grupos electrofílicos capaz de reaccionar con los m grupos nucleofílicos para formar enlaces covalentes, donde n≥2 y m+n≥5, el primer componente comprende dos o más residuos de aminoácido seleccionado del grupo consistente de lisina y cisteína, el segundo componente comprende a mitad polietileno glicol, y cada uno del primero y segundo componentes susceptible de enlaces cruzados es biocompatible, sintético, y no-inmunogénico, y formación de enlaces cruzados de una composición resulta en una matriz biocompatible, no-inmunogénica, de enlaces cruzados.

[0170] Cualesquiera de las siguientes son formas de realización preferidas de una composición susceptible de enlaces cruzados descrita inmediatamente arriba: m > 3, m = 3, m = 4, n = 4, los grupos electrofílicos son mitades succinimidil, todas las n son idénticas, todas las m son idénticas, el primer componente consta de tres residuos de lisina, y el primer componente consta de tres residuos de cisteína.

[0171] Una composición susceptible de enlaces cruzados puede también ser compuesta de: (a) un primer componente susceptible de enlaces cruzados teniendo m grupos nucleofílicos, donde m≥2; y (b) un segundo componente susceptible de enlaces cruzados teniendo n grupos electrofílicos capaz de reaccionar con los m grupos nucleofílicos para formar enlaces covalentes, donde n≥2 y m+n≥5, el primer componente comprende dos o más residuos de lisina, el segundo componente comprende a mitad polietileno glicol, y cada uno del primero y segundo componentes susceptible de enlaces cruzados es biocompatible, sintético, y no-inmunogénico, y formación de enlaces cruzados de una composición resulta en una matriz biocompatible, no-inmunogénica, de enlaces cruzados.

[0172] Cualesquiera de las siguientes son formas de realización preferidas de una composición susceptible de enlaces cruzados descrita inmediatamente arriba: m > 3, m = 3, m = 4, n = 4, los grupos electrofílicos son mitades succinimidil, todas las n son idénticas, todas las m son idénticas, y el primer componente consta de tres residuos de lisina.

[0173] Una composición susceptible de enlaces cruzados puede también ser compuesta de: (a) un primer componente susceptible de enlaces cruzados teniendo m grupos nucleofílicos, donde m≥2; y (b) un segundo componente susceptible de enlaces cruzados teniendo n grupos electrofílicos capaz de reaccionar con los m grupos nucleofílicos para formar enlaces covalentes, donde n≥2 y m+n≥5, el primer componente consta de residuos de lisina, el segundo componente comprende una mitad polietileno glicol, y cada uno del primero y segundo componentes susceptible de enlaces cruzados es biocompatible, sintético, y no-inmunogénico, y formación de enlaces cruzados de una composición resulta en una matriz biocompatible, no-inmunogénica, de enlaces cruzados.

[0174] Cualesquiera de las siguientes son formas de realización preferidas de una composición susceptible de enlaces cruzados descrita inmediatamente arriba: m > 3, m = 3, m = 4, n = 4, los grupos electrofílicos son mitades succinimidil, todas las n son idénticas, todas las m son idénticas, y el primer componente consta de tres residuos de lisina.

[0175] Otro aspecto de la invención se refiere a una composición susceptible de enlaces cruzados compuesta de: (a) un primer componente susceptible de enlaces cruzados teniendo m grupos nucleofílicos, donde m≥2; y (b) un segundo componente susceptible de enlaces cruzados teniendo n grupos electrofílicos capaz de reaccionar con los m grupos nucleofílicos para formar enlaces covalentes, donde n≥2 y m+n≥5, el primer componente comprende dos o más residuos de cisteína, el segundo

componente comprende una mitad polietileno glicol, y cada uno del primero y segundo componentes susceptible de enlaces cruzados es biocompatible, sintético, y no-inmunogénico, y formación de enlaces cruzados de una composición resulta en una matriz biocompatible, no-inmunogénica, de enlaces cruzados.

[0176] Cualesquiera de las siguientes son formas de realización preferidas de una composición susceptible de enlaces cruzados descrita inmediatamente arriba: $m > 3$, $m = 3$, $m = 4$, $n = 4$, los grupos electrofílicos son mitades succinimidil, todas las n son idénticas, todas las m son idénticas, y el primer componente consta de tres residuos de cisteína.

[0177] Una composición susceptible de enlaces cruzados puede también ser compuesta de: (a) un primer componente susceptible de enlaces cruzados teniendo m grupos nucleofílicos, donde $m \geq 2$; y (b) un segundo componente susceptible de enlaces cruzados teniendo n grupos electrofílicos capaz de reaccionar con los m grupos nucleofílicos para formar enlaces covalentes, donde $n \geq 2$ y $m+n \geq 5$, donde el primer componente consta de residuos de cisteína, el segundo componente comprende una mitad polietileno glicol, y cada uno del primero y segundo componentes susceptible de enlaces cruzados es biocompatible, sintético, y no-inmunogénico, y formación de enlaces cruzados de una composición resulta en una matriz biocompatible, no-inmunogénica, de enlaces cruzados.

[0178] Cualesquiera de las siguientes son formas de realización preferidas de una composición susceptible de enlaces cruzados descrita inmediatamente arriba: $m > 3$, $m = 3$, $m = 4$, $n = 4$, los grupos electrofílicos son mitades succinimidil, todas las n son idénticas, todas las m son idénticas, y el primer componente consta de tres residuos de cisteína.

[0179] Una composición susceptible de enlaces cruzados puede también ser compuesta de: (a) un primer componente susceptible de enlaces cruzados teniendo m grupos nucleofílicos, donde $m \geq 2$; y (b) un segundo componente susceptible de enlaces cruzados teniendo n grupos electrofílicos capaz de reaccionar con los m grupos nucleofílicos para formar enlaces covalentes, donde $n \geq 2$ y $m+n \geq 5$, el primer componente comprende dos o más residuos de aminoácido seleccionado del grupo consistente de lisina y cisteína, el segundo componente comprende una mitad polietileno glicol, los grupos electrofílicos son mitades succinimidil, y cada uno del primero y segundo componentes susceptible de enlaces cruzados es biocompatible, sintético, y no-inmunogénico, y formación de enlaces cruzados de una composición resulta en una matriz biocompatible, no-inmunogénica, de enlaces cruzados.

[0180] Cualesquiera de las siguientes son formas de realización preferidas de una composición susceptible de enlaces cruzados descrita inmediatamente arriba: $m > 3$, $m = 3$, $m = 4$, $n = 4$, todas las n son idénticas, todas las m son idénticas, el primer componente consta de tres residuos de lisina, y el primer componente consta de tres residuos de cisteína.

[0181] Una composición susceptible de enlaces cruzados puede también ser compuesta de: (a) un primer componente susceptible de enlaces cruzados teniendo m grupos nucleofílicos, donde $m \geq 2$; y (b) un segundo componente susceptible de enlaces cruzados teniendo n grupos electrofílicos capaz de reaccionar con los m grupos nucleofílicos para formar enlaces covalentes, donde $n \geq 2$ y $m+n \geq 5$, el primer componente comprende dos o más residuos de lisina, el segundo componente comprende una mitad polietileno glicol, los grupos electrofílicos son mitades succinimidil, y cada uno del primero y segundo componentes susceptible de enlaces cruzados es biocompatible, sintético, y no-inmunogénico, y

formación de enlaces cruzados de una composición resulta en una matriz biocompatible, no-inmunogénica, de enlaces cruzados.

[0182] Cualesquiera de las siguientes son formas de realización preferidas de una composición susceptible de enlaces cruzados descrita inmediatamente arriba: $m > 3$, $m = 3$, $m = 4$, $n = 4$, todas las n son idénticas, todas las m son idénticas, y el primer componente consta de tres residuos de lisina.

[0183] Una composición susceptible de enlaces cruzados puede también ser compuesta de: (a) un primer componente susceptible de enlaces cruzados teniendo m grupos nucleofílicos, donde $m \geq 2$; y (b) un segundo componente susceptible de enlaces cruzados teniendo n grupos electrofílicos capaz de reaccionar con los m grupos nucleofílicos para formar enlaces covalentes, donde $n \geq 2$ y $m+n \geq 5$, el primer componente consta de residuos de lisina, el segundo componente comprende una mitad polietileno glicol, los grupos electrofílicos son mitades succinimidil, y cada uno del primero y segundo componentes susceptible de enlaces cruzados es biocompatible, sintético, y no-inmunogénico, y formación de enlaces cruzados de una composición resulta en una matriz biocompatible, no-inmunogénica, de enlaces cruzados.

[0184] Cualesquiera de las siguientes son formas de realización preferidas de una composición susceptible de enlaces cruzados descrita inmediatamente arriba: $m > 3$, $m = 3$, $m = 4$, $n = 4$, todas las n son idénticas, todas las m son idénticas, y el primer componente consta de tres residuos de lisina.

[0185] Una composición susceptible de enlaces cruzados puede también ser compuesta de: (a) un primer componente susceptible de enlaces cruzados teniendo m grupos nucleofílicos, donde $m \geq 2$; y (b) un segundo componente susceptible de enlaces cruzados teniendo n grupos electrofílicos capaz de reaccionar con los m grupos nucleofílicos para formar enlaces covalentes, donde $n \geq 2$ y $m+n \geq 5$, el primer componente comprende dos o más residuos de cisteína, el segundo componente comprende una mitad polietileno glicol, los grupos electrofílicos son mitades succinimidil, y cada uno del primero y segundo componentes susceptible de enlaces cruzados es biocompatible, sintético, y no-inmunogénico, y formación de enlaces cruzados de una composición resulta en una matriz biocompatible, no-inmunogénica, de enlaces cruzados.

[0186] Cualesquiera de las siguientes son formas de realización preferidas de una composición susceptible de enlaces cruzados descrita inmediatamente arriba: $m > 3$, $m = 3$, $m = 4$, $n = 4$, todas las n son idénticas, todas las m son idénticas, y el primer componente consta de tres residuos de cisteína.

[0187] Una composición susceptible de enlaces cruzados puede también ser compuesta de: (a) un primer componente susceptible de enlaces cruzados teniendo m grupos nucleofílicos, donde $m \geq 2$; (b) un segundo componente susceptible de enlaces cruzados teniendo n grupos electrofílicos capaz de reaccionar con los m grupos nucleofílicos para formar enlaces covalentes, donde $n \geq 2$ y $m+n \geq 5$, el primer componente consta de residuos de cisteína, el segundo componente comprende una mitad polietileno glicol, los grupos electrofílicos son mitades succinimidil, y cada uno del primero y segundo componentes susceptible de enlaces cruzados es biocompatible, sintético, y no-inmunogénico, y formación de enlaces cruzados de una composición resulta en una matriz biocompatible, no-inmunogénica, de enlaces cruzados.

[0188] Cualesquiera de las siguientes son formas de realización preferidas de una composición susceptible de enlaces cruzados descrita inmediatamente arriba: m > 3, m = 3, m = 4, n = 4, todas las n son idénticas, todas las m son idénticas, y el primer componente consta de tres residuos de cisteína.

IV. ADMINISTRACIÓN Y FORMACIÓN DE LA MATRIZ TRIDIMENSIONAL

[0189] La invención es también dirigida a un método de formulación de una composición de cura *in-situ*. Este método implica una activación/ desencadenamiento/ iniciación de la reacción entre los grupos reactivos, generando una composición curada con resistencia consistente y uniforme.

[0190] Una composición puede ser administrada antes, durante o después de los componentes inter-reaccionar en el medio acuoso para formar una matriz tridimensional. Ciertos usos, que son discutidos en mayor detalle abajo, tales como aumento de tejidos, pueden requerir que la matriz sea formada antes de la administración, mientras que otras aplicaciones, tales como adhesión de tejido, requieren que las composiciones a ser administradas antes de la inter-reacción hallan alcanzado el "equilibrio." El punto en que una inter-reacción ha alcanzado el equilibrio es definido en la presente como el punto en el cual una composición no se siente más húmeda o pegajosa al tacto.

[0191] Una composición de la presente invención es generalmente administrada al sitio de administración de manera que los grupos reactivos individuales de compuestos son expuestos al medio acuoso por primera vez en el lugar de administración, o inmediatamente antes de la administración. Por lo tanto, una composición es preferiblemente administrada en el sitio de administración usando un aparato que permite una composición a ser administrada en un ambiente seco, donde los compuestos son esencialmente no-reactivos.

[0192] En una forma de realización de la invención, una matriz tridimensional es formada por los pasos de: (a) proporcionar una composición de la invención; y (b) hacer los grupos nucleofílicos y electrofílicos reactivos exponiendo una composición a un medio acuoso para efectuar la interreacción; donde dicha exposición comprende: (i) disolver una composición en una primera solución buffer con un pH dentro del rango de cerca de 1.0 a 5.5 para formar una solución homogénea, y (ii) añadir una segunda solución buffer con un pH dentro del rango de cerca de 6.0 a 11.0 a la solución homogénea; y (c) dejar que se forme una matriz tridimensional. Típicamente, la matriz es formada, *por ejemplo*, mediante polimerización, sin entrada de cualquier energía externa.

[0193] El primer y segundo componentes de una composición son típicamente combinados en cantidades tales que el número de grupos nucleofílicos en la mezcla es aproximadamente igual al número de grupos electrofílicos en la mezcla. Conforme usado en este contexto, el término "aproximadamente" se refiere a una razón 2:1 a 1:2 de moles de grupos nucleofílicos a moles de grupos electrofílicos. Una razón molar 1:1 de grupos nucleofílicos a grupos electrofílicos es generalmente preferida.

[0194] El primer y segundo componentes son mezclados juntos para formar un polvo seco homogéneo. Este polvo es entonces combinado con una solución buffer con un pH dentro del rango de cerca de 1.0 a 5.5 para formar una solución acuosa homogénea acídica, y esta solución es entonces combinada con una solución buffer con un pH dentro del rango de cerca de 6.0 a 11.0 para formar una solución reactiva. Por ejemplo, 0.375 gramos del polvo seco puede ser combinado con 0.75 gramos del buffer ácido para dar, después de mezclar, una solución homogénea, donde esta solución es combinada

con 1.1 gramos del buffer básico para dar una mezcla reactiva que sustancialmente, inmediatamente, forma una matriz tridimensional.

1. BUFFERS

[0195] Las soluciones buffer son acuosas y pueden ser cualquier composición básica o ácida farmacéuticamente aceptable. El término "buffer" es usado en un sentido general para referirse a una solución acuosa acídica o básica, donde la solución puede o puede no ser funcional para dar un efecto buffer (es decir, resistencia al cambio en pH con la adición de ácido o base) en las composiciones de la presente invención.

[0196] Soluciones acídicas buffer con un pH dentro del rango de cerca de 1.0 a 5.5, incluyen a manera de ilustración y sin limitación, soluciones de: ácido cítrico, ácido hidroclórico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, AMPSO (3-[(1,1-dimetil-2-hidroxietil)amino]2-hidroxi-propano-sulfónico ácido), ácido acético, ácido láctico y combinaciones de los mismos. En una forma de realización preferida, la solución acídica buffer es una solución de ácido cítrico, ácido hidroclórico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y combinaciones de los mismos.

[0197] Independientemente del agente acidificante preciso, el buffer acídico preferiblemente tiene un pH tal que retarda la reactividad de los grupos nucleofílicos en el primer componente. Por ejemplo, un pH de 2.1 es generalmente suficiente para retardar el carácter nucleofílico de grupos tiol. Un pH inferior es típicamente preferido cuando el primer componente contiene grupos amino como grupos nucleofílicos. En general, el buffer acídico es una solución acídica que, cuando contactada con grupos nucleofílicos que están presentes como parte del primer componente, torna aquellos grupos nucleofílicos relativamente no-nucleofílicos.

[0198] Un buffer acídico ejemplar es una solución de ácido hidroclórico, con una concentración de cerca de 6.3 mM y un pH en el rango de 2.1 a 2.3. Este buffer puede ser preparado combinando ácido hidroclórico concentrado con agua, es decir, diluyendo ácido hidroclórico concentrado con agua. Similarmente, este buffer A puede también ser convenientemente preparado diluyendo 1.23 gramos de ácido hidroclórico concentrado a un volumen de 2 litros, o diluyendo 1.84 gramos de ácido hidroclórico concentrado a un volumen de 3 litros, o diluyendo 2.45 gramos de ácido hidroclórico concentrado a un volumen de 4 litros, o diluyendo 3.07 gramos ácido hidroclórico concentrado a un volumen de 5 litros, o diluyendo 3.68 gramos de ácido hidroclórico concentrado a un volumen de 6 litros. Por cuestiones de seguridad, el ácido concentrado es preferiblemente añadido a agua.

[0199] Soluciones buffer básicas con un pH dentro del rango de cerca de 6.0 a 11.0, incluyen, a manera de ilustración y sin limitación, soluciones de: glutamato, acetato, carbonato y sales de carbonato (*por ejemplo*, carbonato de sodio, carbonato de sodio monohidratado y bicarbonato de sodio), borato, fosfato y sales de fosfato (*por ejemplo*, fosfato de sodio monobásico monohidratado y fosfato de sodio dibásico), y combinaciones de los mismos. En una forma de realización preferida, la solución buffer básica es una solución de sales de carbonato, sales de fosfato, y combinaciones de los mismos.

[0200] En general, el buffer básico es una solución acuosa que neutraliza el efecto del buffer acídico, cuando es añadida a la solución homogénea del primero y segundo componentes y el buffer ácido, de modo que los grupos nucleofílicos del primer componente recobran su carácter nucleofílico (que habían

sido enmascarados por la acción del buffer acídico), por lo tanto permitiendo a los grupos nucleofílicos inter-reaccionar con los grupos electrofílicos del segundo componente.

[0201] Un buffer básico ejemplar es una solución acuosa de carbonato y sales de fosfato. Este buffer puede ser preparado combinando una solución base con una solución de sal. La solución de sal puede ser preparada combinando 34.7 g de fosfato de sodio monobásico monohidratado, 49.3 g de carbonato de sodio monohidratado, y suficiente agua para dar un volumen de solución de 2 litros. Similarmente, una solución de 6 litros puede ser preparada combinando 104.0 g de fosfato de sodio monobásico monohidratado, 147.94 g de carbonato de sodio monohidratado, y suficiente agua para dar 6 litros de solución de sal. El buffer básico puede ser preparado combinando 7.2 g de hidróxido de sodio con 180.0 g de agua. El buffer básico es típicamente preparado añadiendo la solución base conforme necesario a la solución de sal, finalmente para dar una mezcla que tenga el pH pH, *por ejemplo*, un pH de 9.65 a 9.75.

[0202] En general, las especies básicas presentes en el buffer básico deben ser suficientemente básicas para neutralizar la acidez ofrecida por el buffer acídico, pero no debe ser tan nucleofílicas en sí que vayan a reaccionar sustancialmente con los grupos electrofílicos del segundo componente. Por esta razón, bases relativamente "suaves" tales como carbonato y fosfato son preferidas en esta forma de realización de la invención.

[0203] Para ilustrar la preparación de una matriz tridimensional de la presente invención, se puede combinar una mezcla de un primer componente (*por ejemplo*, un núcleo polietilenoglicol con cuatro grupos nucleofílicos tiol, tales como pentaeritritol tetrakis[mercaptoetil poli(oxietileno) éter] ("HS-PEG") disponibles de Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, WI), y un segundo componente (*por ejemplo*, un núcleo polietilenoglicol con cuatro grupos electrofílicos N-hidroxisuccinimida, tales como pentaeritritol tetrakis [1-(1'-oxo-5-succimidilpentanoato)-2-poli(oxietileno) éter] ("NHS-PEG," 10,000 MW, disponibles de Aldrich Químico Co.), con un primer buffer acídico (*por ejemplo*, una solución ácida, *por ejemplo*, una solución diluida de ácido hidroclórico) para formar una solución homogénea. Esta solución homogénea es mezclada con un segundo buffer básico (*por ejemplo*, una solución básica, *por ejemplo*, una solución acuosa conteniendo fosfato y sales de carbonato) en consecuencia de lo cual el primer y segundo componentes sustancialmente inmediatamente interreaccionan uno con el otro para formar una matriz tridimensional.

2. SISTEMAS DE ADMINISTRACIÓN

A. DISPOSITIVOS MULTI-COMPARTIMIENTO

[0204] Sistemas de administración apropiados para una composición de polvo seco homogéneo y las dos soluciones buffer pueden involucrar un dispositivo multi-compartimiento, donde uno o más compartimientos contienen el polvo y uno o más compartimientos contienen las soluciones buffer necesarias para posibilitar el medio acuoso, de manera que una composición es expuesta al medio acuoso a medida que deja el compartimiento. Muchos dispositivos que son adaptados para administración de agentes sellantes/ hemostáticos multi-componentes a tejidos son bien conocidos en la técnica y pueden también ser usados en la práctica de la presente invención. Alternativamente, una composición puede ser administrada usando cualquier tipo de sistema controlable de extrusión, o puede ser administrada manualmente en la forma de un polvo seco, y expuesta al medio acuoso en el lugar de administración.

[0205] Una composición de polvo seco homogéneo y las dos soluciones buffer pueden ser convenientemente formados bajo condiciones asépticas colocando cada uno de los tres ingredientes (polvo seco, solución acídica buffer y solución buffer básica) en tambores de jeringas separados. Por ejemplo, una composición, primera solución buffer y segunda solución buffer pueden ser alojadas separadamente en un sistema de jeringa multi-compartimiento teniendo tambores múltiples, una cabeza de mezcla, y un orificio de salida. La primera solución buffer puede ser añadida al cilindro que aloja una composición para disolver una composición y formar una solución homogénea, que es entonces extrudido hacia la cabeza de mezcla. La segunda solución buffer puede ser simultáneamente extrudida hacia la cabeza de mezcla. Finalmente, una composición resultante puede entonces ser extrudida a través del orificio sobre una superficie.

[0206] Por ejemplo, los tambores de jeringa que contienen el polvo seco y el buffer básico pueden ser parte de un sistema de doble-jeringa, *por ejemplo*, una jeringa de doble tambor conforme descrito en la Patente EE.UU. 4,359,049 a Redl et al. En esta forma de realización, el buffer ácido puede ser añadido al tambor de jeringa que también contiene el polvo seco, de manera que se produzca la solución homogénea. En otras palabras, el buffer ácido puede ser añadido (*por ejemplo*, inyectado) en el tambor de jeringa que contiene el polvo seco para por consiguiente producir una solución homogénea del primero y segundo componentes. Esta solución homogénea puede entonces ser extrudida en una cabeza de mezcla, mientras el buffer básico es simultáneamente extrudido hacia la cabeza de mezcla. Dentro de la cabeza de mezcla, la solución homogénea y el buffer básico son mezclados juntos para por consiguiente formar una mezcla reactiva. Posteriormente, la mezcla reactiva es extrudida a través de un orificio y sobre una superficie (*por ejemplo*, tejido), donde un filme es formado, que puede funcionar como un sellante o una barrera, o semejantes. La mezcla reactiva comienza a formar una matriz tridimensional inmediatamente al ser formada por la mezcla de la solución homogénea y del buffer básico en la cabeza de mezcla. Consecuentemente, la mezcla reactiva es preferiblemente extrudida a partir de la cabeza de mezcla en el tejido muy rápidamente después de ser formada de manera que la matriz tridimensional se forma sobre, y es capaz de adherirse, al tejido.

[0207] Una forma de realización preferida del sistema de jeringa multi-compartimiento de la presente invención es mostrada en FIG. 1. El dispositivo es compuesto de tres jeringas, dos conteniendo cada uno de los dos buffers de la presente invención con la tercera jeringa conteniendo la composición de polvo seco 1. Las dos jeringas conteniendo las soluciones 1 son pre-ensambladas en un alojamiento de jeringa 2 con un cierre de puerta de transferencia 3 sujeto al conjunto de alojamiento 2 para permitir que la mezcla del polvo seco entre en la jeringa correcta. Una presilla de jeringa 4 es sujeta al vástago del émbolo de la jeringa que no requiere mezclarse con la composición de polvo seco.

[0208] Otros sistemas para combinar dos reactivos líquidos son bien conocidos en la técnica, e incluyen los sistemas descritos en las Patentes EE.UU. N° 6,454,786 a Holm et al.; 6,461,325 a Delmotte et al.; 5,585,007 a Antanavich et al.; 5,116,315 a Capozzi et al.; 4,631,055 a Redl et al.; y Patente EE.UU. Publicación de Aplicación No. 2004/0068266 a Delmotte.

B. Dispositivos presurizados de administración

[0209] Otros sistemas de administración para dispensar las multicomponente composiciones de la invención pueden incluyen dispositivos presurizados de administración, ejemplos de los cuales son

descritos en la Patente EE.UU. Aplicación No. de Serie 10/957,493 comúnmente perteneciente co-pendiente, presentada el 1 de octubre de 2004, y titulada "Mezcla y Administración de una Composición Multicomponente." Tal dispositivo presurizado de administración puede incluir una superficie difusora con una salida extendiéndose a través que se encuentra posicionada aguas debajo de una pluralidad de entradas. Mientras por lo menos una entrada es adaptada para comunicar con una fuente de un fluido portador presurizado, cada una de una pluralidad de entradas es adaptada para comunicarse con una fuente de diferentes componentes fluidos. Usando este dispositivo, la solución de polvo seco es premezclada con el primer buffer para formar una solución homogénea conforme previamente descrito y esta solución es subsecuentemente comunicada con un primer componente fluido. El segundo componente fluido se comunicará con la segunda solución buffer previamente descrita. Una vez la superficie difusora recibe componentes fluidos a partir de entradas, cada componente fluido recibido es empujado hacia la salida para mezclar y dispensar a través de sí mediante el fluido portador presurizado, típicamente un gas tal como aire, a partir de la entrada de portador fluido. La superficie difusora y las entradas pueden representar componentes de una boquilla de mezcla.

[0210] En general, existen dos categorías de boquillas realzadas por gas para dispensar componentes reactivos de una composición multicomponente—aquellos que conciernen mezcla interna y aquellos que conciernen mezcla externa. Cuando la superficie difusora es parte de la boquilla, la boquilla puede ser considerada una boquilla de mezcla interna. A deferencia de otras tecnologías de mezcla interna, la boquilla de mezcla interna del dispositivo presurizado de administración de la presente invención presenta varias características sirven individual y colectivamente para eliminar la obstrucción. Por ejemplo, una superficie difusora típicamente tiene una forma efectiva para dirigir y mantener cada componente fluido recibido en una ruta de flujo diferente sobre la superficie difusora hacia la salida para mezclarlas allí y dispensarlos a través de sí. Debido al tiempo mínimo de residencia de la mezcla dentro de la boquilla, componentes reactivos no tienen tiempo de asentarse y obstruir la boquilla, antes la mezcla es forzada hacia fuera de la boquilla por el fluido portador presurizado. Adicionalmente, la salida puede ser alineada con cualquiera o todas las entradas de portadores fluidos que puede estar presentes en la boquilla para dirigir el fluido portador presurizado de una manera que mejore la mezcla de los componentes fluidos y expeler la mezcla en forma de chorro. Con la orientación de la superficie difusora relativa a las entradas afecta el desempeño del dispositivo, la superficie difusora puede ser permanentemente fijada o inmovilizada con respecto a las entradas; sin embargo, cuando la superficie difusora es desprendible a partir de entradas, la boquilla puede ser desmontada para facilitar limpieza y/o sustitución de piezas. Por ejemplo, la superficie difusora puede ser sustituible y/o desechable. No obstante, cuando el dispositivo presurizado de administración de la presente invención tenga una superficie difusora que es desprendible a partir de entradas, el dispositivo puede ser construido para permitir montar los componentes solamente en configuraciones que alineen la superficie difusora a las entradas de manera que el desempeño del dispositivo sea optimizado.

[0211] FIGS. 2 y 3 ilustran un ejemplo del dispositivo presurizado de administración de la presente invención en la forma de una boquilla que incluye todas las características antes discutidas que sirven para eliminar los problemas asociados con la obstrucción de la boquilla. Como en el caso de todas las figuras referenciadas en la presente, en las cuales partes semejantes son referenciadas por números

semejantes, FIGS. 2 y 3 son están necesariamente en escala, y ciertas dimensiones puede ser exageradas para claridad de la presentación. Conforme representado en FIG. 2, la boquilla 1 incluye una cubierta 10 con un orificio de salida en forma de ranura 12 que se extiende a través del centro del extremo distante 14 de la cubierta 10. La cubierta 10 es mostrada teniendo una superficie exterior cilíndrica 16 y una superficie interior 18 que termina en la abertura 20, pero formas de cubierta adicionales están también disponibles para uso con el dispositivo presurizado de administración de la presente invención. Conforme mostrado en FIG. 3, el superficie interior 18 de la cubierta 10 en el extremo 14 sirve para recibir componentes fluidos en la misma.

[0212] También es facilitado un conector cilíndrico generalmente alongado 30 en forma de miembro unitario con un primer terminal 32 y un segundo terminal 34. Una pluralidad de aberturas de entrada 36A, 36B, y 36C que atraviesan la longitud del conector definidas por terminales 32 y 34. Conforme descrito, el conector 30 es desprendido a partir de la cubierta 10. Cada abertura de entrada 36A y 36B comunica al segundo terminal 34 con una fuente diferente de un componente fluido, *por ejemplo*, el primer buffer mezclado con el polvo seco en una fuente y el segundo buffer en la otra fuente (no mostrado). Similarmente, aberturas de entrada 36C proporcionan comunicación fluida en el segundo terminal 34 con una fuente de gas portador presurizado (no mostrado). Las aberturas de entrada de portador fluido 36C definen un plano que es perpendicular a un plano definido por las aberturas de entrada de componente fluido 36A y 36B. Conforme representado en FIGS. 2 y 3, el primer terminal 32 del conector 30 tiene dimensiones apropiadas para formar un sello hermético de fluido contra la superficie interior 18 de la cubierta 10 en su extremo cercano 20.

[0213] En operación, la cubierta 10 es colocada sobre el primer terminal 32 del conector 30 de manera que las aberturas de entrada de portador fluido 36C estén lineadas con el orificio de salida 12. Adicionalmente, cada una de una pluralidad de diferentes fuentes de componentes fluidos es proporcionada comunicación fluida con las aberturas de entrada de componente fluido 36A y 36B y por lo menos a una fuente de gas portador presurizado es proporcionada comunicación fluida con la entrada de portador fluido 36C.

[0214] Conforme discutido arriba, la superficie interior 18 de la cubierta 10 en el extremo distante 14 sirve como una superficie difusora 18 que es adaptada para recibir componentes fluidos en la misma. Conforme representado en FIG. 2, la superficie difusora 18 exhibe simetría bi-axial. Las líneas punteadas indican la posición de aberturas 36A, 36B, y 36C relativo a la superficie difusora 18. Similarmente, en FIG 2, las líneas discontinuas mostradas dentro del conector 30 indican las rutas de flujo separadas de los componentes fluidos emergentes a partir de aberturas de entrada de componente fluido 36A y 36B, respectivamente, y dirigidas por la superficie difusora 18 en una dirección interior generalmente hacia el orificio central de salida 12. Una vez que los componentes fluidos alcanzan el orificio de salida 12, gas presurizado de las aberturas de fluido portador 36C mezcla los componentes fluidos y fuerza la mezcla hacia fuera del orificio de salida 12.

[0215] En el dispositivo presurizado de administración de la presente invención, las geometrías de y relaciones espaciales entre el varios componentes de la superficie difusora 18 representan un importante aspecto del dispositivo presurizado de administración. Por ejemplo, el dispositivo presurizado de administración puede ser usado para efectuar la mezcla de una pluralidad de componentes reactivos.

Típicamente, boquillas para mezclar componentes reactivos son de categoría de mezcla externa porque los diseños para mezcla interna anteriormente conocidos son propensos a obstrucción. Obstrucción resulta cuando componentes reactivos son mezclados ante de su introducción en la corriente de gas. En contraste, el dispositivo presurizado de administración proporciona un área de alta presión entre las entradas 36A-36C y la superficie difusora 18 que sirve para mezclar fluidos reactivos mientras simultáneamente fuerza la mezcla hacia fuera del orificio 12.

[0216] Adicionalmente, la superficie difusora 18 está ubicada aguas abajo a partir de las entradas 36A-36C y es efectiva para dirigir componentes fluidos hacia la salida para mezclar y dispensar a través de sí mediante un fluido portador presurizado; por lo tanto, la superficie difusora 18 debe exhibir una forma apropiada para realizar su función deseada mientras minimiza las posibilidades de obstrucción del dispositivo. Por ejemplo, mientras la superficie difusora 18 mostrada en FIGS. 2 y 3 está ubicada dentro de una cubierta cilíndrica 10 que tiene una superficie extrema exterior circular plana y contiene un orificio en forma de ranura ubicado centralmente 12, esta geometría no es requerida.

[0217] Conforme representado en FIGS. 2 y 3, la superficie exterior de la cubierta es paralela a la superficie difusora. Mientras tal configuración paralela de la superficie exterior de la cubierta es preferida, se entiende que es meramente ejemplar y no un requisito del sistema presurizado de administración de la presente invención. Similarmente, mientras ambas FIGS. 2 y 3 muestran cubiertas que exhiben simetría axial, tal simetría axial es meramente preferido y no indispensable. Donde las cubiertas de la presente invención son simétricas, la simetría puede ser axial o simetría especular. Se espera que variaciones en las formas de la superficie difusora y configuraciones de la boquilla pueden ser desarrolladas a través de experimentación de rutina. Con respecto a las entradas, el dispositivo presurizado de administración de la presente invención generalmente requiere una pluralidad de entradas de componente fluido para comunicación con un número igual o menor de fuentes de componentes fluidos. Mientras una entrada única de portador fluido puede ser provista, el dispositivo presurizado de administración típicamente provee una pluralidad de entradas de portador fluido. A menudo las entradas de portador fluido son provistas para comunicación con una fuente única de fluido portador vía un bifurcador o colector, aunque una pluralidad de fuentes de fluido portador puede ser ventajosamente usada también en ciertos casos.

[0218] Adicionalmente, entradas son típicamente ubicadas en los terminales de la abertura correspondiente. En algunos casos, las aberturas pueden coextenderse a través de un conector cilíndrico alargado 30, conforme representado en FIG. 2 (con 36A-36C describiendo las aberturas). Alternativamente, las aberturas puede extenderse a través de tubos separados. Adicionalmente, tubos y/o miembros de tubería pueden ser construidos para formar un conjunto de aberturas. Por ejemplo, varias longitudes de tubería de administración de multi-abertura para uso en aplicaciones específicas quirúrgicas y no quirúrgicas. Particularmente en aplicaciones laparoscópicas, puede ser útil emplear tubería flexible. La tubería sirve para mantener la separación del dos componentes fluidos y provee una senda para la administración de gas presurizado a la superficie difusora.

[0219] Características adicionales también sirven para realzar el desempeño de mezcla y administración del dispositivo presurizado de administración de la presente invención. Conforme discutido arriba, dos o más componentes fluidos puede ser individualmente administrados a través de

entradas para impactar sobre la superficie difusora. Típicamente, los componentes primero impactan sobre la placa difusora cerca de la salida para reducir el tiempo de residencia de los componentes en el dispositivo. Cualquier número de medios puede ser usado para proveer fuerza motriz para introducir componentes fluidos a través de entradas y hacia la salida. Medios ejemplares de fuerza motriz incluyen bombas, compresores, pistones, y así sucesivamente.

[0220] Entonces, como la placa difusora dirige los componentes hacia la salida 12, y el fluido portador presurizado simultáneamente provee una fuerza para mezclar y expeler los componentes a través de la salida. Consecuentemente, una o más entradas de fluidos portadores son posicionadas de manera que sea creada una zona de alta presión entre la entrada de componentes y la superficie difusora mientras comparativamente una zona de baja presión es creada aguas abajo a partir de la salida. "Espacios muertos" que sirven para atrapar residuos son generalmente evitados. Como resultado, una mezcla fluida es forzada a través de la salida en forma de chorro, por consiguiente reduciendo cualquier acumulación potencial o real de residuos que sirvan para obstruir el dispositivo presurizado de administración.

[0221] En general, cualquier número de portadores de fluido puede ser empleado con el dispositivo presurizado de administración de la presente invención. Por ejemplo, el fluido portador puede ser gaseoso y/o líquido al natural. Típicamente, sin embargo, el fluido portador es químicamente inerte con respecto a los componentes fluidos. Gases inertes apropiados incluyen, sin limitación, aire, dióxido de carbono, nitrógeno, argón, helio, alcanos y éteres gaseosos perfluorinados, clorofluorocarbonos gaseosos y así sucesivamente. Líquidos inertes apropiados incluyen, sin limitación, polisiloxanos, poliéteres perfluroinados, y así sucesivamente. Aire presurizado representa un portador fluido económico y práctico para uso con el dispositivo presurizado de administración. Equipos asociados con aire presurizado son bien conocidos en la técnica y puede incluir tanques o cilindros presurizados así como compresores. En algunos casos, una o más válvulas de retención, *por ejemplo*, válvulas unidireccionales, pueden ser provistas para evitar reflujo de componente fluido resultante de aumento de presión asociado al uso del dispositivo presurizado de administración. Tales válvulas de retención puede ser posicionadas aguas arriba de la superficie difusora, *por ejemplo*, dentro de aberturas asociadas con las entradas. Tales válvulas de retención son particularmente útiles cuando las aberturas de entrada son cortar, *por ejemplo*, cerca de 2 a cerca de 5 centímetros de longitud, como el potencial para reflujo tiende a ser inversamente proporcional a la longitud de las aberturas; sin embargo, válvulas de retención puede ser empleadas con aberturas más largas también.

[0222] Las porciones del dispositivo que contactan la composición multicomponente y los componentes fluidos de los mismos deben ser inertes y preferiblemente repelentes a los materiales contactados. Por lo tanto, porciones del dispositivo que contactan los fluidos en operación deben ser seleccionados de acuerdo con los propios fluidos. Por ejemplo, el dispositivo o componentes de los mismos pueden ser hechos de plástico tales como policarbonatos, poliuretano, poliésteres, acrílicos, polímeros ABS, polisulfona, y así sucesivamente. Revestimientos inhibidores de adhesión tales como polisiloxanos, polímeros perfluorinados, y así sucesivamente pueden ser usados también. Por lo tanto, la superficie difusora es típicamente inerte y opcionalmente repelente de los componentes fluidos. Similarmente, superficies de aberturas que pueden contactar los componentes fluidos o el fluido portador son típicamente inertes y opcionalmente repelentes a los fluidos correspondientes también.

[0223] El dispositivo presurizado de administración de la presente invención es particularmente útil para dispensar composiciones multicomponentes. A pesar de que algunos componentes gaseosos pueden ser usados, el dispositivo presurizado de administración es particularmente útil para líquidos. Por lo tanto, por lo menos un componente fluido es usualmente un líquido. A menudo, cada componente fluido incluye un líquido. Por ejemplo, el dispositivo presurizado de administración es útil para dispensar composiciones tales como mezclas fluidas, donde la mezcla de una pluralidad de fluidos resulta en un aumento en viscosidad suficiente para afectar el flujo de mezcla. Tales composiciones pueden ser formadas de componentes fluidos que son químicamente reactivos con respecto a cada otros. En algunos casos, un agente de formación de enlaces cruzados puede ser provisto.

[0224] En la práctica, entonces, una superficie difusora que tiene una salida que se extiende a través de sí de modo que la superficie difusora está aguas debajo de una pluralidad de entradas de componente fluido y por lo menos una entrada de portador fluido. Un componente fluido diferente es dirigido desde cada una de las entradas de componente fluido hacia la superficie difusora. En algunos casos, componentes fluidos son dirigidos a sustancialmente la misma velocidad de flujo hacia la superficie difusora. Alternativamente, los componentes fluidos son dirigidos a diferentes velocidades de flujo hacia la superficie difusora. Típicamente, la velocidad de flujo del fluido portador es mayor qua aquella para los componentes fluidos. La superficie difusora mantiene y dirige cada componente fluido recibido en una ruta de flujo diferente hacia la salida. Fluido portador presurizado a partir de por lo menos una entrada de portador fluido es también dirigido a través de la salida, mezclando por consiguiente los componentes fluidos presentes en la salida y dispensando una composición a través de la salida.

V. KITS

[0225] Las composiciones de la invención pueden también ser embaladas en kits y usadas en una variedad de aplicaciones médicas. El kit podría incluir soluciones buffer, así como instrucciones para uso escritas o de otra manera ilustradas. Un kit típico para uso en aplicaciones médicas, comprende: (a) una composición de polvo seco homogéneo compuesta de: (i) un primer componente que tiene un núcleo sustituido con m grupos nucleofílicos, donde $m \geq 2$; y (ii) un segundo componente que tiene un núcleo sustituido con n grupos electrofílicos, donde $n \geq 2$ y $m+n>4$; donde los grupos nucleofílicos y electrofílicos no son reactivos en un medio seco pero se toman reactivos al ser expuestos a un medio acuoso de manera que los componentes inter-reaccionan en el medio acuoso para formar una matriz tridimensional; (b) una primera solución buffer con un pH dentro del rango de cerca de 1.0 a 5.5; y (c) una segunda solución buffer con un pH dentro del rango de cerca de 6.0 a 11.0; donde cada componente es embalado separadamente y mezclado inmediatamente antes del uso. Como resulta evidente a aquellos ordinariamente avezados en la técnica, antes de usar, cada componente debe permanecer en un paquete esterilizado aparte.

[0226] En otra forma de realización, el kit puede además comprender un sistema de administración que permitirá que una composición sea administrada como spray. El spray puede ser generado mezclando manualmente los componentes y pasándolos a través de una boquilla de spray. Al generación de spray puede también ser lograda usando un flujo de gas (por ejemplo, aire, nitrógeno, dióxido de carbono).

[0227] Kits contemplados bajo la presente invención preferiblemente incluirán un sistema de administración para las composiciones de la presente invención. Dispositivos de administración que

pueden ser incluidos en los kits preferiblemente serán un dispositivo de jeringa multi-componente y/o los dispositivos presurizados de administración descritos en la presente.

[0228] En una forma de realización del kit, un dispositivo de jeringa multi-componente es incluido en el kit. Conforme previamente descrito, el dispositivo de spray multi-componente puede ser un sistema de jeringa multi-compartimiento con cilindros múltiples, una cabeza de mezcla, y un orificio de salida, donde la composición de polvo seco, el primer buffer, y el segundo buffer son alojados separadamente en el sistema de jeringa multi-compartimiento.

[0229] FIG. 1 describe una forma de realización preferida del dispositivo multi-compartimiento. Cuando provisto en un kit, el dispositivo es provisto con tres bolsas. La primera bolsa es una bolsa de componentes líquidos, que consta de dos jeringas que son premontadas en un alojamiento. Un cierre de puerta de transferencia es sujeto al conjunto de alojamiento para permitir la mezcla de los polvos secos en la jeringa correcta. A presilla es sujeta al vástago del émbolo de la jeringa que no requiere mezcla con los polvos secos. La segunda bolsa es una bolsa de componente en polvo, que consta de una jeringa conteniendo el polvo seco(s) y un paquete desecante. La tercera bolsa es una bolsa aplicadora, que contiene dos aplicadores.

[0230] Para usar el kit preferido de FIG. 1, cada bolsa es abierta usando técnicas asépticas y el contenido de cada bolsa es transferido a un campo estéril. En el campo estéril, el líquido y componente en polvos son preparados de la manera siguiente. Sin retirar la presilla de la jeringa, la cubierta luer en el cierre de puerta de transferencia es retirada. La cubierta es retirada de la jeringa de polvo y la jeringa de polvo es conectada a la abertura del cierre de puerta de transferencia. El líquido es transferido hacia el polvo apretando con fuerza el émbolo. El contenido entre las dos jeringas es mezclado hacia adelante y hacia atrás entre las dos jeringas hasta que el sólido sea completamente disuelto (por ejemplo, 18-20 veces). Todo el contenido es entonces empujado hacia la jeringa que se encuentra en el alojamiento de jeringa. La jeringa de polvo es desacoplada separando el cierre de puerta de transferencia agarrando el tambor de la jeringa de polvo; presionando las palancas on el alojamiento de jeringa; y halando la jeringa de polvo vacía y el cierre de puerta de transferencia a partir del alojamiento. Para expeler todo el aire de la jeringa, las puntas de las jeringas son sostenidas, los émbolos de las jeringas son nivelados, la presilla de jeringa es rotada para conectar a los otros émbolos; y sujetando la jeringa erguida, todo el aire es expelido de la jeringa. Como paso final, el aplicador es encajado en el extremo del alojamiento de la jeringa tornando la composición lista para uso. Una gel clara debe ser vista aproximadamente tres minutos después de mezclar los componentes.

[0231] En otra forma de realización del kit, un dispositivo presurizado de administración es incluido en el kit. Conforme previamente descrito, el dispositivo presurizado de administración de la presente invención incluye una pluralidad de entradas de componente fluido cada uno adaptado para comunicar con una fuente de diferentes componentes fluidos; por lo menos una entrada de fluido portador adaptada para comunicar con una fuente de un fluido portador presurizado; una superficie difusora ubicada aguas abajo a partir de una pluralidad de entradas de componente fluido y por lo menos una entrada de portador fluido; y una salida extendiéndose a través de la superficie difusora, donde la superficie difusora es adaptada para recibir componentes fluidos en la misma y tiene una forma efectiva para dirigir y mantener

cada componente fluido recibido en una ruta de flujo diferente hacia la salida para mezclar y dispensar a través de sí por el fluido portador presurizado a partir de por lo menos una entrada de portador fluido.

[0232] Kits contemplados bajo la presente invención no son limitados a los dispositivos descritos en la presente y puede también incluyen cualquier otro dispositivo de administración adecuado conocido en la técnica de administración de fármacos.

[0233] Aplicaciones médicas ejemplares incluyen, a manera de ilustración y sin limitación, adherir o sellar tejido biológico, administrar un agente biológicamente activo (en cuyo caso, el kit podría además comprender un agente biológicamente activo, por ejemplo, mezclado con los componentes para formar una mezcla homogénea o embalado separadamente), administrar células y genes (en cuyo caso, el kit podría además comprender las células o genes vivos, por ejemplo, mezclados con los componentes para formar una mezcla homogénea o embalado separadamente), bioadhesión, en aplicaciones oftálmicas, para aumento de tejidos, para prevención de adhesión, formar implantes sintéticos y recubrir implantes sintéticos, y para el tratamiento de aneurismas. En una forma de realización preferida, la mezcla de agentes biológicamente activos con los componentes es una mezcla homogénea; sin embargo, esta característica no es requerida. Ya sea embalados juntos o separadamente, cada uno de los componentes y el agente biológico deben estar en embalajes estériles antes de usar.

[0234] Para fines de descripción solamente, el uso quirúrgico del kit de jeringa multi-compartimiento de FIG. 1 es descrito. Como paso preliminar, la circulación de sangre hacia el sitio quirúrgico es restablecida para ampliar el injerto abriendo el sitio y después que la circulación es restablecida, el sitio es pinzado nuevamente para detener la circulación. Exceso de sangre es aspirado y todas las superficies son secadas con aire después de la aplicación de una composición. Sosteniendo el aplicador aproximadamente a 3 cm a partir de sitio (tocar el sitio o mantenerlo a más de 6 cm del sitio no es recomendado), sellante es forzadamente aplicado al sitio. Para realzar la mezcla, el aplicador es movido rápidamente a lo largo del sitio anastomótico. Si una composición va a ser aplicada a más de un sitio, la punta del aplicador debe ser limpiada con gasa y el dispositivo debe ser colocado derecho para evitar obstrucción. Si una composición no se torna gel dentro de 30 segundos, es decir, una composición permanece ahora en el sitio, el sitio debe enjuagado con solución salina y el material aspirado. Si el sitio tratado falla en sellar, la superficie debe ser secada; puede ser indispensable re-pinzar el vaso para secar el campo para reaplicación de una composición. Si el aplicador se obstruye, debe ser sustituido con un nuevo aplicador.

VI. Usos

[0235] Las composiciones de la presente invención pueden ser usadas en una variedad de diferentes aplicaciones. En general, las composiciones pueden ser adaptadas para uso en cualquier aplicación de ingeniería de tejidos donde matrices de gel sintético sean corrientemente utilizadas. Por ejemplo, las composiciones son útiles como sellantes de tejidos, sellantes vasculares, en aumento de tejidos, en reparación de tejidos, como agentes hemostáticos, en prevención de adhesión de tejidos, en favorecer modificaciones superficiales, y en aplicaciones de administración de fármacos/ células/ genes y pueden ser usados en una variedad de procedimientos quirúrgicos abiertos, endoscópicos y laparoscópicos. Alguien avezado en la técnica puede fácilmente determinar el protocolo de administración apropiado para

usar con cualquier composición particular teniendo una resistencia de gel y tiempo de gelificación conocidos. Una descripción más detallada de varias aplicaciones específicas es dada abajo.

1. SELLANTES Y ADHESIVOS DE TEJIDOS

[0236] En una aplicación, las composiciones descritas en la presente pueden ser usadas para condiciones médicas que requieran una capa de recubrimiento o sellado para evitar el escape de gases, líquidos o sólidos.

[0237] El método implica aplicar una composición al tejido dañado u órgano a sellar 1) tejido vascular y/u otros tejidos u órganos para detener o minimizar el flujo de sangre; 2) tejido torácico para detener o minimizar el escape de aire; 3) tubo digestivo o tejido pancreático para detener o minimizar el escape de contenido fecal o tejidos; 4) vejiga o uretra para detener o minimizar el escape de orina; 5) dura para detener o minimizar el escape de CSF; y 6) piel o tejido seroso para detener el escape de fluido seroso. Estas composiciones pueden también ser usadas para adherir tejidos juntos tales como pequeños vasos,, nervios o tejido dérmico. Las composiciones puede ser usadas 1) aplicándolas a la superficie de un tejido y entonces un segundo tejido puede ser rápidamente presionado contra el primer tejido o 2) poniendo los tejidos en yuxtaposición próxima y entonces aplicar las composiciones. Adicionalmente, las composiciones pueden ser usadas para llenar espacios en tejidos blandos y duros que son creados por enfermedad o cirugía.

[0238] Por ende, una forma de realización de la invención es un método de sellar tejido de un paciente comprendiendo los pasos de: (a) proporcionar una composición de la invención; y (b) hacer los grupos nucleofílicos y electrofílicos reactivos exponiendo una composición a un medio acuoso para efectuar la interreacción; donde dicha exposición comprende: (i) disolver una composición en una primera solución buffer con un pH dentro del rango de cerca de 1.0 a 5.5 para formar una solución homogénea, y (ii) añadir una segunda solución buffer con un pH dentro del rango de cerca de 6.0 a 11.0 a la solución homogénea para formar una mezcla; y (c) colocar la mezcla en contacto con tejido y dejar que se forme una matriz tridimensional y sellar el tejido. En otra forma de realización, las composiciones puede ser aplicadas en conjunción con un dispositivo médico implantado tal que evite el escape de gases, líquidos o sólidos a partir de dispositivo o a partir de interfaz dispositivo-tejido. Por ejemplo, después de la implantación de un injerto vascular (ya sea sintético o biológico), existe a menudo escape de sangre a través de los agujeros de sutura en el injerto o en la interfaz entre el injerto y el tejido. Una composición de la invención puede ser aplicada a esta área para evitar escape ulterior de sangre.

[0239] En ciertos aspectos de la invención, una composición puede ser además combinada con un agente fibrosante para además realzar las propiedades del sellante o adhesivo. En un aspecto de la presente invención, un fibrosante (*es decir*, de cicatrización) puede ser incluido en un spray de sellante polimérico que solidifica en un film o recubrimiento para promover fibrosis y sellar escapes de aire.

[0240] En una aplicación ilustrativa, un agente fibrosante puede ser incluido con la composición del polímero para uso como sellante pulmonar durante cirugías abiertas o endoscópicas de reducción pulmonar, por ejemplo, para sellas ampollas pulmonares en procedimientos abiertos o endoscópicos de destrucción pulmonar. La adición de un agente inductor de fibrosis como sellante pulmonar puede inducir la formación de una cicatriz estable, fibrosa que selle permanentemente la superficie parietal del pulmón en el local quirúrgico (o la superficie alveolar del pulmón si administrada endoscópicamente

durante cirugía de reducción de pulmón), reduce el tiempo de hospitalización y evita recurrencia del escape de aire. Clínicamente un sellante pulmonar inductor de fibrosis puede ser útil para mejorar los resultados en cirugía pulmonar abierta, cirugía endoscópica de reducción de pulmón por enfisema (COPD severo), escapes esofágicos después de endoscopia o resección, complicaciones de tratamiento de otras malignidades intra-torácicas, efusión pleural, hemotórax, neumotórax, quilotórax, complicaciones de aspiración, y tuberculosis.

[0241] Debe ser evidente a alguien avezado en la técnica que potencialmente cualquier agente inductor de adhesión o fibrosis descrito arriba puede ser utilizado solo, o en combinación con la presente composición, en la práctica de esta forma de realización. Agentes fibrosantes ejemplares para uso en sellantes y adhesivos incluyen talco, seda, lana, chitosan, polilisina, fibronectina, bleomicina, y factor de crecimiento de tejido conectivo (CTGF), así como análogos y derivados de los antes mencionados.

[0242] La dosis exacta administrada pueden variar con la composición del sellante o adhesivo; sin embargo, ciertos principios pueden ser aplicados en la aplicación de esta técnica. Dosis de fármaco puede ser calculada como función de dosis por área unitaria (de la cantidad del sellante siendo aplicado), dosis total de fármaco administrado puede ser medida y concentraciones superficiales apropiadas de fármaco activo pueden ser determinadas. Independientemente del método de incorporación del fármaco al sellante o adhesivo, los agentes fibrosantes ejemplares, usados solos o en combinación, deben ser administrado bajo las siguientes directrices de dosificación:

[0243] Utilizando talco como un agente ejemplar de inducción de fibrosis, la dosis total de talco administrada de un sellante, o recubierta sobre la superficie de un pulmón, no debe exceder 100 mg (rango de 1 μg a 100 mg). En una forma de realización, la cantidad total de talco liberada a partir de sellante debe estar en el rango de 10 μg a 50 mg. La dosis por área unitaria (*es decir*, la dosificación de talco como función de área superficial del pulmón al cual el fármaco es aplicado)debe caer dentro del rango de 0.05 μg - 10 μg por mm^2 de área superficial recubierta. En otra forma de realización, talco debe ser aplicado a la superficie de un pulmón a una dosis de 0.05 $\mu g/mm^2$ –10 $\mu g/mm^2$ de área superficial recubierta.

[0244] Utilizando seda como un agente ejemplar de inducción de fibrosis, la dosis total de seda administrada de un sellante pulmonar, o recubierta sobre la superficie de un pulmón, no debe exceder 100 mg (rango de 1 μg a 100 mg). En una forma de realización, la cantidad total de seda liberada a partir de sellante debe estar en el rango de 10 μg a 50 mg. La dosis por área unitaria (*es decir*, la dosificación de seda como función de área superficial del pulmón al cual el fármaco es aplicado) debe caer dentro del rango de 0.05 μg - 10 μg por mm^2 de área superficial recubierta. En otra forma de realización, seda debe ser aplicada a la superficie de un pulmón a una dosis de 0.05 $\mu g/mm^2$ –10 $\mu g/mm^2$ de área superficial recubierta. Como los vehículos específicos de administración de fármacos (poliméricos y no-poliméricos) y sellantes pulmonares específicos pueden administrar seda a diferentes velocidades, los parámetros de dosificación anteriores deben ser utilizados en combinación con la velocidad de administración del fármaco a partir de sellante tal que una concentración mínima de 0.01 nM a 1000 μM de seda sea administrada al tejido.

[0245] Utilizando chitosan como un agente ejemplar de inducción de fibrosis, la dosis total de chitosan administrada de un sellante pulmonar, o recubierta sobre la superficie de un pulmón, no debe exceder 100

mg (rango de 1 µg a 100 mg). En una forma de realización, la cantidad total de chitosan liberada a partir de sellante debe estar en el rango de 10 µg a 50 mg. La dosis por área unitaria (*es decir*, la dosificación de chitosan como función de área superficial del pulmón al cual el fármaco es aplicado) debe caer dentro del rango de 0.05 µg - 10 µg por mm^2 de área superficial recubierta. En otra forma de realización, chitosan debe ser aplicado a la superficie de un pulmón a una dosis de 0.05 $\mu g/mm^2$ –10 $\mu g/mm^2$ de área superficial recubierta. Como los vehículos específicos de administración de fármacos (poliméricos y no-poliméricos) y sellantes pulmonares específicos pueden administrar chitosan a diferentes velocidades, los parámetros de dosificación anteriores deben ser utilizados en combinación con la velocidad de administración del fármaco a partir de sellante tal que una concentración mínima de 0.01 nM a 1000 µM de chitosan sea administrada al tejido.

[0246] Utilizando polilisina como un agente ejemplar de inducción de fibrosis, la dosis total de polilisina administrada de un sellante pulmonar, o recubierta sobre la superficie de un pulmón, no debe exceder 100 mg (rango de 1 µg a 100 mg). En una forma de realización, la cantidad total de polilisina liberada a partir de sellante debe estar en el rango de 10 µg a 50 mg. La dosis por área unitaria (*es decir*, la dosificación de polilisina como función de área superficial del pulmón al cual el fármaco es aplicado) debe caer dentro del rango de 0.05 µg - 10 µg por mm^2 de área superficial recubierta. En otra forma de realización, polilisina debe ser aplicada a la superficie de un pulmón a una dosis de 0.05 $\mu g/mm^2$ –10 $\mu g/mm^2$ de área superficial recubierta. Como los vehículos específicos de administración de fármacos (poliméricos y no-poliméricos) y sellantes pulmonares específicos pueden administrar polilisina a diferentes velocidades, los parámetros de dosificación anteriores deben ser utilizados en combinación con la velocidad de administración del fármaco a partir de sellante tal que una concentración mínima de 0.01 nM a 1000 µM de polilisina sea administrada al tejido.

[0247] Utilizando fibronectina como un agente ejemplar de inducción de fibrosis, la dosis total de fibronectina administrada de un sellante pulmonar, o recubierta sobre la superficie de un pulmón, no debe exceder 100 mg (rango de 1 µg a 100 mg). En una forma de realización, la cantidad total de fibronectina liberada a partir de sellante debe estar en el rango de 10 µg a 50 mg. La dosis por área unitaria (*es decir*, la dosificación de fibronectina como función de área superficial del pulmón al cual el fármaco es aplicado) debe caer dentro del rango de 0.05 µg - 10 µg por mm^2 de área superficial recubierta. En otra forma de realización, fibronectina debe ser aplicada a la superficie de un pulmón a una dosis de 0.05 $\mu g/mm^2$ –10 $\mu g/mm^2$ de área superficial recubierta. Como los vehículos específicos de administración de fármacos (poliméricos y no-poliméricos) y sellantes pulmonares específicos pueden administrar fibronectina a diferentes velocidades, los parámetros de dosificación anteriores deben ser utilizados en combinación con la velocidad de administración del fármaco a partir de sellante tal que una concentración mínima de 0.01 nM a 1000 µM de fibronectina sea administrada al tejido.

[0248] Utilizando bleomicina como un agente ejemplar de inducción de fibrosis, la dosis total de bleomicina administrada de un sellante pulmonar, o recubierta sobre la superficie de un pulmón, no debe exceder 100 mg (rango de 1 µg a 100 mg). En una forma de realización, la cantidad total de bleomicina liberada a partir de sellante debe estar en el rango de 0.010 µg a 50 mg. La dosis por área unitaria (*es decir*, la dosificación de bleomicina como función de área superficial del pulmón al cual el fármaco es aplicado) debe caer dentro del rango de 0.005 µg - 10 µg por mm^2 de área superficial recubierta. En otra

forma de realización, bleomicina debe ser aplicada a la superficie de un pulmón a una dosis de 0.05 $\mu g/mm^2$ –10 $\mu g/mm^2$ de área superficial recubierta. Como los vehículos específicos de administración de fármacos (poliméricos y no-poliméricos) y sellantes pulmonares específicos pueden administrar bleomicina a diferentes velocidades, los parámetros de dosificación anteriores deben ser utilizados en combinación con la velocidad de administración del fármaco a partir de sellante tal que una concentración mínima de 0.001 nM a 1000 µM de bleomicina sea administrada al tejido.

[0249] Utilizando GTGF como un agente ejemplar de inducción de fibrosis, la dosis total de GTGF administrada de un sellante pulmonar, o recubierta sobre la superficie de un pulmón, no debe exceder 100 mg (rango de 1 µg a 100 mg). En una forma de realización, la cantidad total de GTGF liberada a partir de sellante debe estar en el rango de 0.10 µg a 50 mg. La dosis por área unitaria (*es decir*, la dosificación de GTGF como función de área superficial del pulmón al cual el fármaco es aplicado) debe caer dentro del rango de 0.005 µg - 10 µg por mm^2 de área superficial recubierta. En otra forma de realización, GTGF debe ser aplicada a la superficie de un pulmón a una dosis de 0.05 $\mu g/mm^2$ –10 $\mu g/mm^2$ de área superficial recubierta. Como los vehículos específicos de administración de fármacos (poliméricos y no-poliméricos) y sellantes pulmonares específicos pueden administrar GTGF a diferentes velocidades, los parámetros de dosificación anteriores deben ser utilizados en combinación con la velocidad de administración del fármaco a partir de sellante tal que una concentración mínima de 0.001 nM a 1000 µM de GTGF sea administrada al tejido.

[0250] El agente fibrosante (*por ejemplo*, talco, seda, chitosan, polilisina, fibronectina, bleomicina, CTGF) puede ser liberado a partir de sellante pulmonar tal que la fibrosis en el tejido sea promovida por un período que vaya de algunas horas a varios meses. Por ejemplo, el agente fibrosante puede ser liberado en concentraciones efectivas para un período que vaya de 1 hora a 30 días. Debe ser fácilmente evidente dadas las discusiones mostradas en la presente que análogos y derivados del agente fibrosante (*por ejemplo*, análogos y derivados de talco, seda, chitosan, polilisina, fibronectina, bleomicina, CTGF, conforme previamente descritos) con actividad funcional similar puede ser utilizadas para los propósitos de esta invención; los parámetros de dosificación anteriores son entonces ajustados de acuerdo con la potencia relativa del análogo o derivado conforme comparado al compuesto padre (*por ejemplo*, un compuesto dos veces tan potente como el agente es administrado a la mitad de los parámetros anteriores, un compuesto la mitad tan potente como el agente es administrado a dos veces los parámetros anteriores, etc.).

[0251] Opcionalmente, el sellante puede solo o adicionalmente comprender una citoquina inflamatoria (*por ejemplo*, TGFβ, PDGF, VEGF, bFGF, TNFα, NGF, GM-CSF, IGF-a, IL-1, IL-1-β, IL-8, IL-6, y hormona de crecimiento) o un análogo o derivado de los mismos. Citoquinas inflamatorias son para ser usadas en formulaciones a concentraciones que van de 0.0001 µg/ml a aproximadamente 20 mg/ml dependiendo de la aplicación clínica específica, tipo de formulación (*por ejemplo*, gel, líquido, sólido, semi-sólido), química de la formulación, duración de la aplicación indispensable, tipo de interfaz de dispositivo médico y volumen de formulación y o cobertura de área superficial requerida. Preferiblemente, la citoquina inflamatoria es liberada en concentraciones efectivas por un período que va de 1 a 180 días. La dosis total para una aplicación única típicamente no excede 500 mg (rango de 0.0001 µg a 100 mg); preferido 0.001 µg a 50 mg. Cuando se usa como recubrimiento de dispositivo, la dosis es

por área unitaria de 0.0001 µg - 500 µg por mm^2; con una dosis preferida de 0.001 $\mu g/mm^2$ – 200 $\mu g/mm^2$. Concentración mínima de 10^{-10} - 10^{-4} g/ml de citoquina inflamatoria debe ser mantenida en la superficie del dispositivo.

[0252] Adicionalmente, el sellante puede solo o adicionalmente comprender un agente que estimula la proliferación celular. Ejemplos incluyen: dexametasona, isotretinoin (13-cis ácido retinoico), 17-β-estradiol, estradiol, 1-α-25 dihidroxivitamina D_3, dietilstibesterol, ciclosporina A, L-NAME, all-trans ácido retinoico (ATRA), y análogos y derivados de los mismos. Dosis usadas son aquellas concentraciones que se demuestra que estimulan la proliferación de células. Los agentes proliferativos son para ser usado en formulaciones a concentraciones que van de 0.0000001 a 25 mg/ml dependiendo de la aplicación clínica específica, tipo de formulación (*por ejemplo*, gel, líquido, sólido, semi-sólido), química de la formulación, duración de aplicación indispensable, tipo de interfaz de dispositivo médico y volumen de formulación y o cobertura de área superficial requerida. Preferiblemente, el agente proliferativo es administrado en concentraciones efectivas por un período que va de 1 a 180 días. La dosis total para una aplicación única típicamente no excede 500 mg (rango de 0.0001 µg a 200 mg); preferido 0.001 µg a 100 mg. Cuando se usa como recubrimiento de dispositivo, la dosis es por área unitaria de 0.00001 µg - 500 µg por mm^2; con una dosis preferida de 0.0001 $\mu g/mm^2$ – 200 $\mu g/mm2$. Concentración mínima de 10-11 - 10-6 g/ml de agente proliferativo debe ser mantenida en la superficie del dispositivo.

2. ADMINISTRACIÓN DE AGENTE BIOLÓGICAMENTE ACTIVO

[0253] Las composiciones pueden también ser usadas para administración localizada de varios fármacos y otros agente biológicamente activos. El agente biológicamente activo puede ser mezclado con las composiciones de la invención o ser químicamente acoplado a uno de los componentes individuales en una composición, *por ejemplo*, uniéndose a uno de los grupos reactivos. Por ejemplo, procesos para unión covalente de agentes biológicamente activos tales como factores de crecimiento usando polietileno glicoles funcionalmente activados son descritos en la Patente EE.UU.N° 5,162,430 a Rhee et al. Tales composiciones preferiblemente incluyen uniones que pueden ser fácilmente biodegradadas, por ejemplo como resultado de degradación enzimática, resultando en la liberación del agente activo al tejido diana, donde ejercerá su efecto terapéutico deseado.

[0254] En ciertos aspectos, el agente biológicamente activo puede ser incorporado con un portador polimérico o no-polimérico para facilitar la incorporación del agente en una composición. En ciertos aspectos, el portador puede facilitara la administración sostenida del agente de una composición por un período prolongado de tiempo (*por ejemplo*, en el curse de varios días, semanas, o meses). Para muchas formas de realización, administración localizada así como administración localizada sostenida del agente puede ser deseada. Por ejemplo, un agente terapéutico puede ser mezclado con, conjugado con, unido a, o, de otra manera modificado para contener una composición polimérica (que puede ser biodegradable o no-biodegradable) o composición no-polimérica para administrar el agente terapéutico durante un período de tiempo.

[0255] Ejemplos representativos de biopolímero degradables apropiados para la administración de agente terapéuticos incluyen albúmina, colágeno, gelatina, ácido hialorónico, almidón, celulosa y derivados de celulosa (*por ejemplo*, celulosa regenerada, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa,

hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, celulosa acetato ftalato, celulosa acetato succinato, hidroxipropilmetilcelulosa fthalato), caseína, dextrans, polisacáridos, fibrinógeno, poli(éter éster) multicopolímeros de bloque, basados en poli(etileno glicol) y poli(butileno tereftalato), policarbonatos derivados de tirosina (*por ejemplo*, Patente EE.UU.N° 6,120,491), poli(hidroxilo ácidos), poli(D,L-lactida), poli(D,L-lactida-co-glicolida), poli(glicolida), poli(hidroxibutirato), polidioxanona, poli(alquilcarbonato) y poli(ortoésteres), poliésteres, poli(ácido hidroxivalérico), polidioxanona, poliésteres, poli(ácido málico), poli(ácido tartrónico), poli(acrilamidas), polianhidridos, polifosfazenos, poli(aminoácidos), poli(alquileno oxido)-poli(éster) copolímeros de bloque (*por ejemplo*, X-Y, X-Y-X, Y-X-Y, R-(Y-X)$_n$, o R-(X-Y)$_n$, donde X es un óxido de polialquileno (*por ejemplo*, poli(etileno glicol, poli(propileno glicol) y copolímeros de bloque de poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno) (*por ejemplo*, PLURONIC y PLURONIC R series de polímeros de BASF Corporation, Mount Olive, NJ) y Y es un poliéster, donde el poliéster puede comprender los residuos de uno o más de los monómeros seleccionados de lactida, ácido láctico, glicolida, ácido glicólico, e-caprolactona, gamma-caprolactona, ácido hidroxivalérico, ácido hidroxibutírico, beta-butirolactona, gamma-butirolactona, gamma-valerolactona, γ-decanolactona, δ-decanolactona, trimetileno carbonato, 1,4-dioxano-2-uno o 1,5-dioxepan-2ona (*por ejemplo*, PLGA, PLA, PCL, polidioxanona y copolímeros de los mismos) y R es un iniciador multifuncional), y los copolímeros así como mezclas de los mismos (*ver generalmente*, Illum, L., Davids, S.S. (eds.) "Polymers in Controlled Drug Delivery" Wright, Bristol, 1987; Arshady, *J. Controlled Release 17*:1-22, 1991; Pitt, *Int. J. Phar. 59*:173-196, 1990; Holland et al., *J. Controlled Release 4*:155-0180, 1986).

[0256] Ejemplos representativos de no-polímeros degradables apropiados para la administración de agente terapéuticos incluyen poli(etileno-co-vinil acetato) ("EVA") copolímeros, poliésteres aromáticos, tales como poli(etileno tereftalato), goma de silicona, polímeros de acrílico (poliacrilato, ácido poliacrílico, polimetilacrílico ácido, polimetilmetacrilato, poli(butil metacrilato)), poli(alquilcinoacrilato) (*por ejemplo*, poli(etilcianoacrilato), poli(butilcianoacrilato) poli(hexilcianoacrilato) poli(octilcianoacrilato)), resina de acrílico, polietileno, polipropileno, poliamidas (nylon 6,6), poliuretanos (*por ejemplo*, CHRONOFLEX AL y CHRONOFLEX AR (ambos de CardioTech International, Inc., Woburn, MA), TECOFLEX, y BIONATE (Polímero Technology Group, Inc., Emeryville, CA)),, poli(éster uretanos), poli(éter uretanos), poli(éster-urea), poliéteres (poli(óxido de etileno), poli(óxido de propileno), polioxialquileno éter copolímeros de bloque basados en óxido de etileno y óxido de propileno tales como los PLURONIC polímeros (*por ejemplo*, F-127 o F87) de BASF Corporation (Mount Olive, NJ), y poli(tetrametileno glicol), polímeros basados en stireno (polistireno, poli(stireno sulfónico ácido), poli(stireno)-bloque-poli(isobutileno)-bloque-poli(stireno), poli(stireno)-poli(isopreno) copolímeros de bloque), y vinil polímeros (polivinilpirrolidona, poli(vinil alcohol), poli(vinil acetato ftalato) así como copolímeros y mezclas de los mismos. Polímeros pueden también ser desarrollados que sean aniónicos (*por ejemplo*, alginato, carragenanos, carboximetil celulosa, poli(acrilamido-2-metil propano sulfónico ácido) y copolímeros de los mismos, poli(ácido metacrílico y copolímeros de los mismos y poli(ácido acrílico) y copolímeros de los mismos, así como mezclas de los mismos, o catiónicos (*por ejemplo*, chitosan, poli-L-lisina, polietilenimina, y poli(allil amina)) y mezclas de los mismos (*ver generalmente*, Dunn et al., *J. Applied Polymer Sci. 50*:353-365, 1993; Cascone et al., *J. Materials Sci.: Materials en*

Medicine 5:770-774, 1994; Shiraishi et al., *Biol. Pharm. Bull. 16*(11):1164-1168, 1993; Thacharodi & Rao, *Int'l J. Pharm. 120*:115-118, 1995; Miyazaki et al., *Int'l J. Pharm. 118*:257-263, 1995).

[0257] Algunos ejemplos de portadores poliméricos preferidos para la práctica de esta invención incluyen poli(etileno-co-vinil acetato), poliuretanos, poli (D,L-ácido láctico) oligómeros y polímeros, poli (L-ácido láctico) oligómeros y polímeros, poli (ácido glicólico), copolímeros de ácido láctico y ácido glicólico, copolímeros de lactida y glicolida, poli (caprolactona), poli (valerolactona), polianhidridos, copolímeros de poli (caprolactona) o poli (ácido láctico) con a polietileno glicol (*por ejemplo*, MePEG), copolímeros de bloque de la forma X-Y, X-Y-X, Y-X-Y, R-(Y-X)$_n$, o R-(X-Y)$_n$, donde X es un óxido de polialquileno (*por ejemplo*, poli(etileno glicol, poli(propileno glicol) y copolímeros de bloque de poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno) (*por ejemplo*, PLURONIC y PLURONIC R series de polímeros de BASF Corporation, Mount Olive, NJ) y Y es un poliéster, donde el poliéster puede comprender los residuos de uno o más de los monómeros seleccionados de lactida, ácido láctico, glicolida, ácido glicólico, e-caprolactona, gamma-caprolactona, ácido hidroxivalérico, ácido hidroxibutírico, beta-butirolactona, gamma-butirolactona, gamma-valerolactona, γ-decanolactona, δ-decanolactona, trimetileno carbonato, 1,4-dioxano-2-uno o 1,5-dioxepan-2ona y R es un iniciador multifuncional), gomas de silicona, poli(estireno)bloque-poli(isobutileno)-bloque-poli(estireno), poli(acrilato) polímeros y mezclas, combinaciones, o co-polímeros de cualquiera de los anteriores. Otros polímeros preferidos incluyen colágeno, polímeros basados en poli(alquileno óxido), polisacáridos tales como ácido hialorónico, chitosan y fucanos, y copolímeros de polisacáridos con polímero degradables.

[0258] Otros polímeros representativos capaces de administración localizada sostenida de agentes terapéuticos descritos en la presente incluyen polímeros carboxílicos, poliacetatos, policarbonatos, poliéteres, polietilenos, polivinilbutirals, polisilanos, poliureas, polióxidos, poliestirenos, polisulfuros, polisulfonas, polisulfonidas, polivinilalidas, pirrolidonas, gomas, polímeros de secado térmico, acrílico y polímeros de metaacrílico susceptibles de enlaces cruzados, copolímeros de etileno ácido acrílico, copolímeros de estireno acrílico, polímeros y copolímeros de vinil acetato, polímeros y copolímeros de vinil acetal, epoxis, melaminas, otras resinas amino, polímeros fenólicos, y copolímeros de los mismos, polímeros de éster celulosa insolubles en agua (incluyendo celulosa acetato propionato, celulosa acetato, celulosa acetato butirato, celulosa nitrato, celulosa acetato ftalato, y mezclas de los mismos), polivinilpirrolidona, polietileno glicoles, polietileno óxido, polivinil alcohol, poliéteres, polisacáridos, poliuretano hidrofílico, polihidroxiacrilato, dextran, xantan, hidroxipropil celulosa, y homopolímeros y copolímeros de N-vinilpirrolidona, N-vinillactam, N-vinil butirolactam, N-vinil caprolactam, otros compuestos de vinil con grupos polares pendientes, acrilato y metacrilato con grupos hidrofílicos esterificantes, hidroxiacrilato, y ácido acrílico, y combinaciones de los mismos; celulosa ésteres y éteres, etil celulosa, hidroxietil celulosa, celulosa nitrato, celulosa acetato, celulosa acetato butirato, celulosa acetato propionato, elastómeros naturales y sintéticos, goma, acetal, estireno polibutadieno, resina de acrílico, polivinilideno cloruro, policarbonato, homopolímeros y copolímeros de compuestos de vinil, polivinilcloruro, y polivinilcloruro acetato.

[0259] Ejemplos representativos de patentes relativas a polímeros de administración de fármacos y su preparación incluyen PCT Publicación Nos. WO 98/19713, WO 01/17575, WO 01/41821, WO 01/41822, y WO 01/15526 (así como la correspondientes solicitudes EEUU), Patentes EE.UU.Nº 4,500,676;

4,582,865; 4,629,623; 4,636,524; 4,713,448; 4,795,741; 4,913,743; 5,069,899; 5,099,013; 5,128,326; 5,143,724; 5,153,174; 5,246,698; 5,266,563; 5,399,351; 5,525,348; 5,800,412; 5,837,226; 5,942,555; 5,997,517; 6,007,833; 6,071,447; 6,090,995; 6,106,473; 6,110,483; 6,121,027; 6,156,345; 6,214,901; 6,368,611; 6,630,155; 6,528,080; RE37,950; 6,46,1631; 6,143,314; 5,990,194; 5,792,469; 5,780,044; 5,759,563; 5,744,153; 5,739,176; 5,733,950; 5,681,873; 5,599,552; 5,340,849; 5,278,202; 5,278,201; 6,589,549; 6,287,588; 6,201,072; 6,117,949; 6,004,573; 5,702,717; 6,413,539; 5,714,159; 5,612,052; y Publicaciones de Solicitudes de Patentes EE.UU.Nº 2003/0068377, 2002/0192286, 2002/0076441, y 2002/0090398.

[0260] Debe ser obvio para cualquiera avezado en la técnica que los polímeros conforme descritos en la presente pueden también ser mezclados o copolimerizados en varias composiciones conforme indispensable para administrar dosis terapéuticas de agente biológicamente activos.

[0261] Vehículos de administración de fármacos puede tomar una variedad de formas. Por ejemplo, el portador puede ser en la forma de microesferas (*por ejemplo*, PLGA, PLLA, PDLLA, PCL, gelatina, polidioxanona, poli(alquilcianoacrilato)), nanoesferas (PLGA, PLLA, PDLLA, PCL, gelatina, polidioxanona, poli(alquilcianoacrilato)) (ver, *por ejemplo*, Hagan et al., *Proc. Intern. Symp. Control Rel. Bioact. Mater. 22*, 1995; Kwon et al., *Pharm Res. 12*(2):192-195; Kwon et al., *Pharm Res. 10*(7):970-974; Yokoyama et al., *J. Contr. Rel. 32*:269-277, 1994; Gref et al., *Science 263*:1600-1603, 1994; Bazile et al., *J. Pharm. Sci. 84*:493-498, 1994), emulsiones (ver, *por ejemplo*, Tarr et al., *Pharm Res. 4*: 62-165, 1987), microemulsiones, micelas (SDS, copolímeros de bloque de la forma X-Y, Y-X-Y, R-(Y-X)$_m$, R-(X-Y)$_n$ y X-Y-X (donde X es un óxido de polialquileno (*por ejemplo*, poli(etileno glicol, poli(propileno glicol) y copolímeros de bloque de poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno) (*por ejemplo*, PLURONIC y PLURONIC R serie de polímeros de BASF Corporation, Mount Olive, NJ) y Y es un poliéster biodegradable, donde el poliéster puede comprender los residuos de uno o más de los monómeros seleccionados de lactida, ácido láctico, glicolida, ácido glicólico, e-caprolactona, gamma-caprolactona, ácido hidroxivalérico, ácido hidroxibutírico, beta-butirolactona, gamma-butirolactona, gamma-valerolactona, γ-decanolactona, δ-decanolactona, trimetileno carbonato, 1,4-dioxano-2-ona o 1,5-dioxepan-2ona (*por ejemplo*, PLG-PEG-PLG) y R es un iniciador multifuncional), y zeolitas.

[0262] Otros tipos de portadores que pueden ser utilizados para contener y administrar agentes terapéuticos descritos en la presente incluyen: ciclodextrinas, tales como hidroxipropil ciclodextrina (Cserhati y Hollo, *Int. J. Pharm. 108*:69-75, 1994), liposomas (*ver, por ejemplo*, Sharma et al., *Cancer Res. 53*:5877-5881, 1993; Sharma y Straubinger, *Pharm. Res. 11*(60):889-896, 1994; WO 93/18751; Patente EE.UU.Nº 5,242,073), liposoma/gel (WO 94/26254), nanocápsulas (Bartoli et al., *J. Microencapsulation 7*(2):191-197, 1990), implantes (Jampel et al., *Invest. Ophthalm. Vis. Science 34*(11):3076-3083, 1993; Walter et al., *Cancer Res. 54*:22017-2212, 1994), nanopartículas (Violante y Lanzafame PAACR), nanopartículas - modificadas (Patente EE.UU.Nº 5,145,684), nanopartículas (superficies modificadas) (Patente EE.UU.Nº 5,399,363), micelas tales como son descritas en Alkan-Onyuksel et al., *Pharm. Res. 11*(2):206-212, 1994), micela (tensioactivo) (Patente EE.UU.Nº 5,403,858), compuestos fosfolípidos sintéticos (Patente EE.UU.Nº 4,534,899), dispersión por gas (Patente EE.UU.Nº 5,301,664), emulsiones líquidas, espuma, spray, gel, loción, crema, ungüento, vesículas dispersas, partículas o gotas sólido- o líquido- aerosoles, microemulsiones (Patente EE.UU.Nº 5,330,756), concha

polimérica (nano- y micro- cápsula) (Patente EE.UU.N° 5,439,686), e implantes (Patente EE.UU.N° 4,882,168).

[0263] Dentro de ciertos aspectos de la presente invención, agentes terapéuticos pueden ser modelados en la forma de microesferas, micropartículas y/o nanopartículas con cualquier tamaño que vaya de 50 nm a 500 μm, dependiendo del uso particular. Estas composiciones pueden ser formadas por métodos de secado por spray, métodos de molienda, métodos de acumulación, métodos de emulsión W/O, métodos de emulsión W/O/W, y métodos de evaporación de solvente. En otros aspectos, estas composiciones pueden incluir microemulsiones, emulsiones, liposomas y micelas. Composiciones comprendiendo un portador cargado de fármaco pueden también ser fácilmente aplicadas como "spray", que solidifica en un film o recubrimiento para uso como recubrimiento de superficie de dispositivo/ implante o para revestir los tejidos del sitio de implantación. Tales sprays pueden ser preparados de microesferas de una amplia variedad de tamaños, incluyendo por ejemplo, de 0.1 μm a 3 μm, de 10 μm a 30 μm, y de 30 μm a 100 μm.

[0264] En un aspecto, agentes biológicamente activos tales como factores de crecimiento o agentes inductores de fibrosis pueden ser administrados de una composición a un sitio de tejido local para facilitar la formación de cicatriz, cura de tejido, y/o regeneración. Por lo tanto, en un aspecto, un método es provisto para administrar un agente biológicamente activo, donde una composición también incluye al agente biológicamente activo (*por ejemplo*, un agente fibrosante) a ser administrado, y pasos (a) y (b) son descritos para el método de sellar tejido. Paso (c) podría implicar dejar que se forme una matriz tridimensional y administrar el agente biológicamente activo.

[0265] Conforme descrito anteriormente, una composición puede incluir un agente que promueve fibrosis. Composiciones que incluyen un agente inductor de fibrosis pueden ser usados en una variedad de aplicaciones, incluyendo, sin limitación, aumento de tejidos, crecimiento óseo, tratamiento de aneurismas, relleno y bloqueo de vacíos en el cuerpo, recubrimientos de dispositivos médicos, y para uso en composiciones sellantes.

[0266] En ciertas formas de realización, el agente inductor de fibrosis o adhesión es seda. Seda se refiere a una proteína fibrosa, y puede ser obtenida de un número de fuentes, típicamente arañas y gusanos de seda. Sedas típicas contienen cerca de 75% de fibra real, llamado como fibroína, y cerca de 35% sericina, que es una es una proteína pegajosa que mantiene los filamentos juntos. Filamentos de seda son generalmente muy finos y largos - como de 300-900 metros de longitud. Existen varias especies de gusanos de seda domesticados que son usados en la producción comercial de seda, sin embargo, *Bombyx mori* es el más común, y la mayoría de la seda proviene de esta fuente. Otros gusanos de seda apropiados incluyen *Philosamia cynthia ricini, Antheraea yamamai, Antheraea pernyi*, y *Antheraea mylitta*. Seda de araña es relativamente más difícil de obtener, sin embargo, técnicas recombinantes son promisorias como medio de obtener seda de araña a precios económicos (ver, *por ejemplo*, Patentes EE.UU. N° 6,268,169; 5,994,099; 5,989,894; y 5,728,810, que son ejemplares solamente). Biotecnología ha permitido a los investigadores desarrollar otras fuentes pata producción de seda, incluyendo animales (*por ejemplo*, cabras) y vegetales (*por ejemplo*, patatas). Seda de cualquiera de esas fuentes puede ser usada en la presente invención.

[0267] Una proteína de seda es comercialmente disponible de Croda, Inc., de Parsippany, N.J., y es vendida bajo los nombres comerciales CROSILK LÍQUIDO (aminoácidos de seda), CROSILK 10,000 (seda hidrolizada), CROSILK POLVO (seda pulverizada), y CROSILKQUAT (cocodiamonio hidroxipropil seda aminoácido). Otro ejemplo de una proteína de seda comercialmente disponible es SERICIN, disponible de Pentapharm, LTD, una división de Kordia, BV, de Holanda. Más detalles de estas mezclas de proteína de seda pueden ser encontrados en la Patente EE.UU. Nº 4,906,460, a Kim, et al., asignada a Sorenco. Seda útil en la presente invención incluye seda natural (cruda), seda hidrolizada, y seda modificada, *es decir*, seda que pasó un tratamiento químico, mecánico, o a vapor, *por ejemplo*, tratamiento ácido o acilación (ver, *por ejemplo*, Patente EE.UU. Nº 5,747,015).

[0268] Seda cruda es típicamente torcida en una hebra suficientemente fuerte para tejer o hilar. Cuatro diferentes tipos de hilo de seda pueden ser producidos por este procedimiento: organza, crepé, trama y simples lanzados. Organza es un hilo hecho dando a la seda cruda una torsión preliminar en una dirección y entonces torciendo dos de estos hilos juntos en la dirección opuesta. Crepé es similar a la organza pero es torcido en una extensión mucho mayor. Torciendo en solamente una dirección dos o más hilos de seda cruda hace la trama. Simples lanzados son hilos individuales de seda cruda que son torcidos en solamente una dirección. Cualquier de estos tipos de hilos de seda pueden ser usados en la presente invención.

[0269] La seda usada en la presente invención puede ser en cualquier forma adecuada que permita que la seda a ser unida con el implante médico, *por ejemplo*, la seda puede estar en formas de hilo o basada en polvo. La seda puede ser preparada en la forma pulverizada por varios diferentes métodos. Por ejemplo la seda puede ser molida (*por ejemplo*, criomolienda) en la forma pulverizada. Alternativamente la seda puede ser disuelta en un solvente adecuado (*por ejemplo*, HFIP o 9M LiBr) y entonces rociada (electrospray, spray seco) o añadida a un no-solvente para producir un polvo. Adicionalmente, la seda puede tener cualquier peso molecular, donde varios pesos moleculares son típicamente obtenidos por la hidrólisis de seda natural, donde la extensión y dureza de las condiciones de hidrólisis determinan el peso molecular del producto. Por ejemplo, la seda puede tener un peso molecular promedio (número o peso) de cerca de 200 a 5,000. Ver, *por ejemplo*, JP-B-59-29199 (publicación de patente japonesa examinada) para una descripción de condiciones que pueden ser usadas para hidrolizar seda.

[0270] Una discusión de seda puede ser encontrada en los siguientes documentos, que son ejemplares solamente: Hinman, M.B., et al. "Synthetic spider silk: a modular fibre" *Trends in Biotechnology*, 2000, 18(9) 374-379; Vollrath, F. y Knight, D.P. "Liquid crystalline spinning of spider silk" *Nature*, 2001, 410(6828) 541-548; y Hayashi, C.Y., et al. "Hypotheses that correlate the sequence, structure, and mechanical properties of spider silk proteins" *Int. J. Biol. Macromolecules*, 1999, 24(2-3), 265-270; y Patente EE.UU. Nº 6,427,933.

[0271] Otros ejemplos representativos de fibrosis y agentes inductores de adhesión incluyen irritantes (*por ejemplo*, talco, talcum polvo, cobre, berilio metálico (o sus óxidos), lana (*por ejemplo*, lana animal, lana vegetal, y lana sintética), polvo de cuarzo, sílica, silicatos cristalinos), polímeros (*por ejemplo*, polilisina, poliuretanos, poli(etileno tereftalato), politetrafluoroetileno (PTFE), poli(alquilcianoacrilatos), y poli(etileno-co-vinilacetato)); vinil cloruro y polímeros de vinil cloruro; péptidos con alto contenido de lisina; factores de crecimiento y citoquina inflamatoria involucrada en angiogenesis, migración de

fibroblastos, proliferación de fibroblastos, ECM síntesis y remodelación de tejidos, tales como familia de factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento de transformación-α (TGF-α), factor de crecimiento de transformación-β (TGF-β-1, TGF-β-2, TGF-β-3), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento fibroblástico (acídico – aFGF; y básico - bFGF), factor estimilante de fibroblasto -1, activinas, factor de crecimiento endotelial vascular (incluyendo VEGF-2, VEGF-3, VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, factor de crecimiento de placenta - PlGF), angiopoietinas, factores de crecimiento insulinógenos (IGF), factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), factor de crecimiento de tejido conectivo (CTGF), factor estimulantes de colonia de mieloides (CSFs), proteína quemotáctica de monocitos, factor estimulantes de colonia de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), factor estimulantes de colonia de granulocitos (G-CSF), factor estimulantes de colonia de macrófagos (M-CSF), eritropoietina, interleukinas (particularmente IL-1, IL-8, y IL-6), tumor necrosis factor-α (TNF-α), factor de crecimiento de nervios (NGF), interferón-α, interferón-β, histamina, endotelina-1, angiotensina II, hormona de crecimiento (GH), y péptidos sintéticos, análogos o derivados de estos factores son también adecuados para administración a partir de implantes y dispositivos específicos a ser descritos posteriormente. Otros ejemplos incluyen CTGF (factor de crecimiento de tejido conectivo); microcristales inflamatorios (*por ejemplo*, minerales cristalinos tales como silicatos cristalinos); bromocriptina, metilsergide, methotrexate, chitosan, N-carboxibutil chitosan, carbono tetracloruro, tioacetamida, fibrosina, etanol, bleomicina, péptidos naturales o sintéticos conteniendo la secuencia Arg-Gly-Asp (RGD), generalmente en uno o ambos terminales (ver *por ejemplo*, Patente EE.UU. N° 5,997,895), y adhesivos de tejidos, tales como cianoacrilato y composiciones de colágeno poli(etileno glicol) – metilado con enlaces cruzados, tal como descrito más abajo.

[0272] Otros ejemplos de agentes inductores de fibrosis incluyen agentes que promueven crecimiento óseo, tales como por ejemplo proteínas morfogénicas óseas. Ejemplos de proteínas morfogénicas óseas incluyen las siguientes: BMP-2, BMP-3, BMP-4, BMP-5, BMP-6 (Vgr-1), BMP-7 (OP-1), BMP-8, BMP-9, BMP-10, BMP-11, BMP-12, BMP-13, BMP-14, BMP-15, y BMP-16. De estas, BMP-2, BMP-3, BMP-4, BMP-5, BMP-6, y BMP-7. Proteínas morfogénicas óseas son descritas, por ejemplo, en las Patentes EE.UU. N° 4,877,864; 5,013,649; 5,661,007; 5,688,678; 6,177,406; 6,432,919; y 6,534,268, y Wozney, J.M., et al. (1988) *Science*, 242(4885):1528-1534.

[0273] Otros ejemplos representativos de agentes inductores de fibrosis incluyen componentes de la matriz extracelular (por ejemplo, fibronectina, fibrina, fibrinógeno, colágeno (por ejemplo, colágeno bovino), colágeno fibrilar y no fibrilar, adhesivo glicoproteínas, proteoglicanas (por ejemplo, sulfato de heparina, sulfato de condroitina, dermatan sulfato), hialuronan, ácido de proteína secretada y rica en cisteína (SPARC), trombospondinas, tenascina, y moléculas de adhesión celular (incluyendo integrinas, vitronectina, fibronectina, laminina, ácido hialurónico, elastina, bitronectina), proteínas encontradas en membranas de base, y fibrosina) e inhibidores de matriz metaloproteinasas, tales como TIMPs (tejidos inhibidores de matriz metaloproteinasas) y TIMPs sintéticos, por ejemplo, marimistato, batimistato, doxiciclina, tetraciclina, minociclina, TROCADE, Ro-1130830, CGS 27023A, y BMS-275291.

[0274] Dentro de varias configuraciones de la invención, la composición incorpora un compuesto que actúa para estimular la proliferación celular. En ciertas configuraciones, la composición puede incorporar un compuesto que actúa para estimular la proliferación celular además de un agente fibrosante. Ejemplos

representativos de agente que estimulan la proliferación celular incluyen, ácido pirúvico, naltrexona, leptina, D-glucosa, insulina, amlodipina, alginato oligosacáridos, minoxidil, dexametasona, isotretinoina (ácido 13-cis retinoico), 17-β-estradiol, estradiol, 1-α-25 dihidroxivitamina D_3, dietilstilbestrol, ciclosporina A, L-NAME (L-NG-nitroarginina metil éster (hidrocloruro)), ácido todo-trans retinoico (ATRA), y análogos y derivados de los mismos. Otros ejemplos de agentes que estimulan la proliferación celular incluyen : combatiente de receptor esfingosina 1-fosfato (por ejemplo, FTY-720 (1,3-propanediol, 2-amina-2-(2-(4-octilfenil)etil)-, hidrocloruro; inmunoestimulantes, tales como Imupedona (metanona, [5-amina-2-(4-metil-1-piperidinil)fenil](4-clorofenil)-, DIAPEP227 péptido sintético (Peptor Ltd., Israel)); y combatiente del factor de crecimiento de los nervios, por ejemplo, NG-012 (5H,9H,13H,21H,25H,-dibenzo[k,u][1,5,9,15,19] pentaoxaciclotetracosin-5,9,13,21,25-pentona, 7,8,11,12,15,16,23,24,27,28-decahidro-2,4,18,20-tetrahidroxi-11-(hidroximetil)-7,15,23,27-tetrametil-, NG-121, SS-701 (2,2':6',2"-terpiridina, 4'-(4-metilfenil)-, trihidrocloruro, AMPAlex (piperidina, 1-(6-quinoxalinilcarbonil)-, RGH-2716 (8-[4,4-bis(4-fluorofenil)butil]-3-(1,1-dimetiletil)-4-metileno-1-oxa-3,8-diaza-spiro[4.5] decan-2-ona, y TDN-345 (1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]decan-2-ona, 8-[4,4-bis(4-fluorofenil)butil]-3-(1,1-dimetiletil)-4-metileno-).

[0275] Agentes biológicamente activos particularmente útiles para uso en las composiciones de la presente invención son las citoquinas, que son moléculas biológicamente activas que incluyen factores de crecimiento y péptidos activos, que auxilian en la cura o en el re-crecimiento del tejido normal. La función de las citoquinas es doble: 1) ellas pueden incitar las células locales a producir nuevo colágeno o tejido, o 2) ellas pueden atraer células al local con necesidad de corrección. Como tal, las citoquinas, así como combinaciones apropiadas de citoquinas, sirven para encorajar "anclaje biológico" de un implante dentro del tejido anfitrión, mediante la facilitación del re-crecimiento y de la remodelado del implante dentro del tejido óseo normal. Las citoquinas también pueden ser usadas en el tratamiento de lesiones. Ejemplos de citoquinas incluyen, a fines de ilustración y no de limitación, la transformación de factores de crecimiento (TGFs); factores de crecimiento de fibroblastos (FGFs), incluyendo ácidos FGF y básicos FGF; factores de crecimiento derivados de plaquetas (PDGFs) tales como PDGF-AA, PDGF-AB, y PDGF-BB; factores de crecimiento epidérmicos (EGFs); péptidos activados por tejidos conectivos (CTAPs); factores de estímulo de colonias (CSFs); eritropoietina (EPO); factor de crecimiento de los nervios (NGF); factores osteogénicos; β-tromboglobulina; factores de necrosis de tumores (TNFs); interleuquinas; interferons (IFNs); proteína morfogénica ósea (BMP); y análogos, fragmentos y derivados biológicamente activos de tales factores de crecimiento. Los miembros de la familia de súper genes del factor de crecimiento de transformación (TGF), que son proteínas reguladoras multifuncionales, son particularmente preferidos. Los miembros de la familia de súper genes TGF incluyen TGF-α y el factor de crecimiento de transformación beta (por ejemplo, TGF-β1, TGF-β2, TGF-β3); proteínas morfogenéticas óseas (por ejemplo, BMP-1, BMP-2, BMP-3, BMP-4, BMP-5, BMP-6, BMP-7, BMP-8, BMP-9); factores de crecimiento de enlace de heparina, por ejemplo, FGFs; EGFs; PDGFs; factores de crecimiento tales cuales la insulina (IGFs); inhibinas tales como la Inhibina A y la Inhibina B; factores diferenciadores del crecimiento, por ejemplo, GDF-1); y activinas tales como la Activina A, Activina B, Activina AB. Los factores de crecimiento pueden ser aislados de fuentes nativas o naturales, tales como a partir de células de mamíferos, o pueden ser preparados sintéticamente, tales como por medio de técnicas

de ADN recombinante o por medio de varios procesos químicos. Además de eso, los análogos, fragmentos o derivados de esos factores pueden ser usados, desde que ellos exhiban por lo menos alguna actividad biológica de la molécula nativa. Por ejemplo, los análogos pueden ser preparados por la expresión de genes alterados por mutagénesis específica del local u otras técnicas de ingeniaría genética.

[0276] Variando las cantidades molares relativas de los diferentes grupos reactivos en los componentes, es posible alterar la carga líquida de la matriz tridimensional resultante, con el objetivo de preparar una matriz para la distribución de un compuesto cargado tal como una proteína o fármaco ionizable. Como tal, la distribución de fármacos o proteínas cargadas, que iban a difundirse normalmente rápidamente para fuera de una matriz transportadora neutra, puede ser controlada.

[0277] Por ejemplo, sí un exceso molar de grupos nucleofílicos es usado, la matriz resultante posee una carga líquida positiva y puede ser usada para conectar iónicamente y distribuir compuestos negativamente cargados. De una manera semejante, sí un exceso molar de grupos electrofílicos es usado, la matriz resultante posee una carga líquida negativa y puede ser usada para conectar iónicamente y distribuir compuestos positivamente cargados. Ejemplos de compuestos cargados negativamente y positivamente que pueden ser distribuidos a partir de esas matrices incluyen varios fármacos, células, proteínas y polisacáridos. Colágenos negativamente cargados, tales como el colágeno succinilado, y derivados de glicosaminoglicana tales como el hialuronato de sodio, sulfato de queratán, queratosulfato, sulfato sódico de condroitina A, sulfato sódico de dermatana B, sulfato sódico de condroitina C, heparina, sulfato esterificado de condroitina C, y heparina esterificada, también pueden ser efectivamente incorporados en la matriz como fue descrito arriba. Colágenos positivamente cargados, tales como el colágeno metilado, y derivados de glicosaminoglicana tales como ácido hialurónico esterificado desacetilado, sulfato de condroitina A esterificado desacetilado des-sulfatado, sulfato de condroitina C esterificado desacetilado des-sulfatado, sulfato de queratán desacetilado des-sulfatado, queratosulfato desacetilado des-sulfatado, heparina esterificada des-sulfatada, y chitosan, también pueden ser incorporados de manera semejante.

[0278] En un otro aspecto, agentes biológicamente activos tales como agentes inhibidores de fibrosis pueden ser distribuidos a partir de la composición hasta un local de tejido con el objetivo de inhibir la formación de una cicatriz, la cura del tejido y /o regeneración. De esa forma, en un aspecto, un método es suministrado para la distribución de un agente biológicamente activo, donde la composición también incluye el agente biológicamente activo (por ejemplo, un agente inhibidor de fibrosis) para ser distribuido, y las etapas (a) y (b) son conforme a las descritas para el método de sellado del tejido. La etapa (c) involucraría permitir la formación de una matriz tridimensional para distribuir el agente biológicamente activo. Las composiciones que incluyen un agente inhibidor de fibrosis pueden ser usadas en una variedad de aplicaciones, incluyendo, sin limitaciones, la prevención de adhesión quirúrgica y el revestimiento de dispositivos médicos. Numerosos compuestos terapéuticos fueron identificados y son de utilidad en la invención incluyendo:

3. INHIBIDORES DE ANGIOGÉNESIS

[0279] En una configuración, el compuesto farmacológicamente activo es un inhibidor de angiogénesis, tal como, por ejemplo, 2-ME (NSC-659853), PI-88 (D-manosa), sulfato ácido de O-6-O-fosfono-alfa-D-manopiranosil-(1-3)-O-alfa-D-manopiranosil-(1-3)-O-alfa-D-manopiranosil-(1-3)-O-alfa-

D-manopiranosil-(1-2)), talidomida (1H-isoindol-1,3(2H)-diona, 2-(2,6-dioxo-3-piperidinil)-), CDC-394, CC-5079, ENMD-0995 (S-3-amina-ftalidoglutarimida), AVE-8062A, vatalanib, SH-268, halofuginona hidrobromuro, dimaleato de atiprimoda (2-azaspivo[4.5]decano-2-propanamina, N,N-dietil-8,8-dipropil, dimaleato), ATN-224, CHIR-258, combretastatina A-4 (fenol, 2-metoxi-5-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)etenil]-, (Z)-), GCS-100LE, o un análogo o derivado del mismo.

[0280] Otros ejemplos de inhibidores de angiogénesis para uso en las composiciones de la invención incluyen : 2-metoxiestradiol, A6, ABT-510, ABX-IL8, actimida, Ad5FGF-4, AG3340, anticuerpo alfa5beta1 integrino, AMG001, acetato de anecortava, angiocol, angiogenix, angiostatin, angiozima, antiangiogénico antitrombina 3, anti-VEGF, anti-VEGF Mab, aplidina, aptosina, ATN-161, avastina, AVE8062A, Bay 12-9566, benefina, BioBypass CAD, MS275291, CAI, carboximidotriazol, CC 4047, CC 5013, CC7085, CDC801, Celebrex, CEP-7055, CGP-41251/PKC412, cilengitídeo, CM101, col-3, combretastatina, combretastatina A4P, CP-547, 632, CP-564, 959, Del-1, dexrazoxana, didemnina B, DMXAA, EMD 121974, endostatina, FGF (AGENT 3), flavopiridol, GBC-100, polisacárido concentrado en genisteína, extracto de te verde, HIF-1 alfa, corio-gonadotrofina humana, IM862, INGN 201, interferon alfa-2a, interleuquina-12, iressa, ISV-120, LY317615, LY-333531, Mab huJ591-DOTA-90 Ítrio, marimastato, Medi-522, metareta, neoretna, neovastata, NM-3, NPe6, NV1FGF, octreotídeo, oltipraz, paclitaxel, pegaptanib sódico, penicilamina, pentosana polisulfato, prinomastat, PSK, psorvastat, PTK787/ZK222584, ranibizumab, razoxana, replistatatina, revimida, RhuMab, Ro317453, esqualamina, SU101, SU11248, SU5416, SU6668, tamoxifen, tecogalan sódico, temptostatina, tetratiomol, tetratiomolibdato, talomida, TNP-470, UCN-01, VEGF, VEGF trap, Vioxx, vitaxin, vitaxin-2, ZD6126, ZD6474, angiostatina (fragmento plasminógeno), un TIMPs, antiangiogénico antitrombina III, pigmento de factor derivado epitelial (PEDF), canstatina, inhibidor de la ribonucleasa de la placenta, inhibidor derivado de cartílago (CDI), inhibidor del activador del plasminógeno, fragmento de complemento CD59, factor de plaqueta -4, endostatina (fragmento de colágeno XVIII), fragmento de prolactina 16kD, fragmento de fibronectina, proteína relacionada a proliferina, gro-beta, un retinoide, una heparinasa, tetrahidrocortisol-S, fragmento de heparina hexa-sacarídea, trombospondina-1, gonadotropina coriónica humana, factor de crecimiento de transformación beta, interferon alfa, interferon beta, o interferon gama, tumistatina, proteína inducible por interferon, vasculostatina, interleuquina-12, vasostatina (fragmento de calreticulina), kringle 5 (fragmento de plasminógeno), angioarrestina, o 2-metoxiestradiol. Los inhibidores de angiogénesis también incluyen antagonistas de la angiogenina, factor de crecimiento de la placenta, angiopoietina-1, factor de crecimiento de la célula endotelial derivado de plaquetas, Del-1, factor de crecimiento-BB derivado de plaquetas, aFGF, bFGF, pleiotrofina, folistatina, proliferina, factor estimulante de colonias por granulocito, factor de crecimiento de transformación alfa, factor de crecimiento de hepatocito, factor de crecimiento de transformación beta, interleuquina-8, factor de necrosis de tumores alfa, leptina, factor de crecimiento endotelial vascular, midquina, progranulina, 2-metoxiestradiol (PANZEM) (EntreMed), A6, ABT-510, ABX-IL8 (Abgenix), actimida, Ad5FGF-4 (Collateral Therapeutics), AG3340 (Agouron Pharmaceuticals Inc. LaJolla, Calif.), anticuerpo alfa5beta1 integrina, AMG001 (AnGes/Daichi Pharmaceuticals), acetato de anecortava (Retaane, Alcon), angiocol, angiogenix (Endovasc Ltd), angiostatina (EntreMed), angiozima, antiangiogpenico antitrombina 3 (Genzyme Molecular Oncology), anti-VEGF (Genentech), anti-VEGF Mab, aplidina, aptosina, ATN-161,

avastina (bevacizumab), AVE8062A, Bay 12-9566 (Bayer Corp. West Haven, Conn.), benefina, BioBypass CAD (VEGF-121) (GenVec), MS275291, CAI (carboxi-almidón imidazol), carboximidotriazol, CC 4047 (Celgene), CC 5013 (Celgene), CC7085, CDC 801 (Celgene), Celebrex (Celecoxib), CEP-7055, CGP-41251/PKC412, cilengitida, CM101 (Carborned Brentwood, Tenn.), col-3 (CollaGenex Pharmaceuticals Inc. Newton, Pa.), combretastatina, combretastatina A4P (Oxigene/Bristol-Myers Squibb), CP-547, 632, CP-564, 959, Del-1 (VLTS-589) (Valentis), dexrazoxana, didemnina B, DMXAA, EMD 121974, endostatina (EntreMed), FGF (AGENT 3) (Berlex (Krannert Institute of Cardiology)), flavopiridol, GBC-100, polisacárido concentrado en genisteína, extracto de te verde, HIF-1 alfa (Genzyme), corio-gonadotrofina humana, IM862 (Cytran), INGN 201, interferon alfa-2a, interleuquina-12, iressa, ISV-120 (Batimastat), LY317615, LY-333531 (Eli Lilly and Company), Mab huJ591-DOTA-90 ítrio (90Y), marimastato (British Biotech Inc. Annapolis, Md.), Medi-522, metareta (suramina), neoretna, neovastat (AEtema Laboratories), NM-3, NPe6, NV1FGF (Gencell/Aventis), octreotídeo, oltipraz, paclitaxel (por ejemplo, taxol, docetaxel o paxene), pegaptanib sódico (Eyetech), penicilamina, polisulfato de pentosana, PI-88, prinomastat (Agouron Pharmaceuticals), PSK, psorvastat, PTK787/ZK222584, ranibizumab (Lucentis, Genentech), razoxano, replistatatina (Platelet factor-4), revimida, RhuMab, Ro317453, esqualamina (Magainin Pharmaceuticals, Inc. Plymouth Meeting, Pa.), SU101 (Sugen Inc. Redwood City, Calif.), SU11248, SU5416 (Sugen), SU6668 (Sugen), tamoxifeno, tecogalan sódico, temptostatina, tetratiomol, tetratiomolibdato,

[0281] Compuestos antiangiogénesis encontrados *in vivo* pueden ser usados en las composiciones y métodos descritos incluyendo la angiostatina (fragmento plasminógeno), inhibidores de metaloproteinasa (TIMPs), antiangiogénico antitrombina III (aaATIII), factor de pigmento derivado de epitelio (PEDF), canstatina, inhibidor de ribonucleasa de la placenta, inhibidor derivado de cartílagos (CDI), inhibidor activado r de plasminógeno, fragmento de complemento CD59, factor de plaqueta 4 (PF4), endostatina (fragmento de colágeno XVIII), fragmento de prolactina 16kD, fragmento de fibronectina, proteína relacionada a la proliferina, gro-beta, retinoide s, heparinasas, tetrahidrocortisol-S, fragmento de hexa-sacárido de heparina, trombospondina-1, gonadotropina coriónica humana (hCG), factor de crecimiento de transformación beta, interferon alfa / beta / gama, tumistatina, proteína inducible por interferon (IP-10), vasculostatina, interleuquina-12 (IL-12), vasostatina (fragmento de calreticulina), kringle 5 (fragmento de plasminógeno), angioarrestina, y 2-metoxiestradiol.

[0282] Los compuestos que inhiben, bloquean o antagonizan la actividad angiogénica de las siguientes especies *in vivo* pueden ser usados en los métodos y en las composiciones aquí descritas incluyendo la angiogenina, factor de crecimiento de la placenta, angiopoietina-1, factor de crecimiento de células endoteliales derivado de plaquetas (PD-ECGF), Del-1, factor de crecimiento BB derivado de plaquetas (PDGF-BB), factores de crecimiento de fibroblastos: ácido (aFGF) y básico (bFGF), pleiotrofina (PTN), folistatina, proliferina, factor estimulador de colonias de granulocito (G-CSF), factor de crecimiento de transformación alfa (TGF-alfa), factor de crecimiento de hepatocito (HGF) / factor de dispersión (SF), factor de crecimiento de transformación beta (TGF-beta), interleuquina-8 (IL-8), factor de necrosis de tumor alfa (TNF-alfa), leptina, factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) / factor de permeabilidad vascular (VPF), midiquina, y progranulina.

[0283] Otros ejemplos de inhibidor de angiogénesis para uso en las presentes composiciones incluyen 2-metoxiestradiol, prinomastat, batimastat, BAY 12-9566, carboxiamidotriazol, CC-1088, dextrometofano acético, ácido dimetilxantenona acético, EMD 121974, endostatina, IM-862, marimastat, matriz metaloproteinasa, penicilamina, PTK787/ZK 222584, RPI.4610, esqualamina, lactato de esqualamina, SU5416, (.+-.)- talidomida, S-talidomida, R-talidomida, TNP-470, combretastatina, paclitaxel, tamoxifeno, COL-3, neovastat, BMS-275291, SU6668, interferon-alfa, anticuerpo anti-VEGF, Medi-522 (Vitaxin II), CAI, celecoxib, Interleuquina-12, IM862, Amiloreto, Proteína Angiostatina.RTM., Angiostatina K1-3, Angiostatina K1-5, Captopril, DL-alfa-Difluorometilomitina, DL-alfa-Difluorometilomitina HCl, Proteína His-Tag.RTM. Endostatina.TM., Fumagilina, Herbimicina A, 4-Hidroxifenilretinamida, gama-interferon, Juglone, Laminina, Laminina Hexapéptido, Laminina Pentapéptido, Lavendustina A, Medroxiprogesterona, Acetato de Medroxiprogesterona, Minociclina, Minociclina HCl, Inhibidor Ribonucleasa de la Placenta, Suramina, Sal Sódico de la Suramina, Plaqueta Humana de Trombospondina, Tejido Inhibidor de Metaloproteinasa 1, Tejido Inhibidor de Granulocito Neutrofil de Metaloproteinasa 1, y Tejido Inhibidor de Fibroblasto Sinovial Reumatoide de Metaloproteinasa 2.

4. 5 - INHIBIDORES Y ANTAGONISTAS DE LA LIPOXIGENASA

[0284] En una otra configuración, el compuesto farmacológicamente activo es un inhibidor o antagonista 5-lipoxigenasa (por ejemplo, Wy-50295 (ácido 2-naftalenoacético, alfa-metil-6-(2-quinolinilmetoxi)-, (S)-), ONO-LP-269 (2,11,14-eicosatrienamida, N-(4-hidroxi-2-(1H-tetrazol-5-il)-8-quinolinil)-, (E,Z,Z)-), licofelona (ácido 1H-pirrolizina-5-acético, 6-(4-clorofenil)-2,3-dihidro-2,2-dimetil-7-fenil-), CMI-568 (urea, N-butil-N-hidroxi-N'-(4-(3-(metilsulfonil)-2-propoxi-5-(tetrahidro-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-2-furanil)fenoxi)butil)-,trans-), IP-751 ácido ((3R,4R)-(delta 6)-THC-DMH-11-oico), PF-5901 (bencenombretanol, alfa-pentil-3-(2-quinolinilmetoxi)-), LY-293111 (ácido benzoico, 2-(3-(3-((5-etil-4'-fluoro-2-hidroxi(1,1'-bifenil)-4-il)oxi)propoxi)-2-propilfenoxi)-), RG-5901-A (bencenombretanol, alfa-pentil-3-(2-quinolinilmetoxi)-, hidrocloruro), rilopirox (2(1H)-piridinona, 6-((4-(4-clorofenoxi)fenoxi)metil)-1-hidroxi-4-metil-), L-674636 (ácido acético, ((4-(4-clorofenil)-1-(4-(2-quinolinilmetoxi)fenil)butil)tio)-AS)), 7-((3-(4-metoxi-tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)metoxi)-4-fenilnafto(2,3-c)furan-1(3H)-ona, MK-886 (ácido 1H-indol-2-propanoico, 1-((4-clorofenil)metil)-3-((1,1-dimetiletil)tio)-alfa, alfa-dimetil-5-(1-metiletil)-), ácido quiflapon (1H-indol-2-propanoico, 1-((4-clorofenil)metil)-3-((1,1-dimetiletil)tio)-alfa, alfa-dimetil-5-(2-quinolinilmetoxi)-), quiflapon (ácido 1H-Indol-2-propanoico, 1-((4-clorofenil)metil)-3-((1,1-dimetiletil)tio)-alfa, alfa-dimetil-5-(2-quinolinilmetoxi)-), docebenona (2,5-ciclohexadieno-1,4-diona, 2-(12-hidroxi-5,10-dodecadiinil)-3,5,6-trimetil-), zileuton (urea, N-(1-benzo(b)tien-2-iletil)-N-hidroxi-), o un análogo o derivado del mismo).

5. ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR QUIMOQUINA CCR (1, 3, Y 5)

[0285] En una otra configuración, el compuesto farmacológicamente activo es un antagonista del receptor quimoquina que inhibe un o más subtipos de CCR (1, 3, y 5) (por ejemplo, ONO-4128 (1,4,9-triazaspiro(5.5)undecano-2,5-diona, 1-butil-3-(ciclohexilmetil)-9-((2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)metil-), L-381, CT-112 (L-arginina, L-treonil-L-treonil-L-seril-L-glutaminil-L-valil-L-arginil-L-prolil-), AS-900004, SCH-C, ZK-811752, PD-172084, UK-427857, SB-380732, vMIP II, SB-265610, DPC-168, TAK-779 (cloruro de N, N-dimetil-N-(4-(2-(4-metilfenil)-6,7-dihidro-5H-benzociclohepten-8-

ilcarboxamido)benil)tetrahidro-2H-piran-4-amínio), TAK-220, KRH-1120), GSK766994, SSR-150106, o un análogo o derivado del mismo). Otros ejemplos de antagonistas del receptor quimoquina incluyen a-Inmunoquina-NNS03, BX-471, CCX-282, Sch-350634; Sch-351125; Sch-417690; SCH-C, y análogos y derivados del mismo.

6. INHIBIDORES DEL CICLO CELULAR

[0286] En una otra configuración, el compuesto farmacológicamente activo es un inhibidor del ciclo celular. Ejemplos representativos de tales agentes incluyen los taxanos (*por ejemplo,* paclitaxel (discutido en mayores detalles abajo) y docetaxel) (Schiff *et al.*, *Nature 277*:665-667, 1979; Long and Fairchild, *Cancer Research 54*:4355-4361, 1994; Ringel and Horwitz, *J. Nat'l Cancer Inst. 83*(4):288-291, 1991; Pazdur et al., *Cancer Treat. Rev. 19*(40):351-386, 1993), etanidazol, nimorazol (B.A. Chabner and D.L. Longo. Cancer Chemotherapy and Biotherapy – Principles and Practice. Lippincott-Raven Publishers, Nueva York, 1996, p.554), productos químicos perfluoro con oxígeno hiperbárico, transfusión, eritropoietina, BW12C, nicotinamida, hidralazina, BSO, WR-2721, IudR, DUdR, etanidazol, WR-2721, BSO, compuestos ceto-aldehídos mono-sustituidos (L.G. Egyud. productos de adición ceto-aldehído-amina y métodos para hacer los mismos. Patente EE.UU. Nº 4.066.650, de 3 de enero de 1978), nitroimidazol (K.C. Agrawal and M. Sakaguchi. Radiosensibilizadores nitroimidazol para Células de Tumores Hipóxicas y Composiciones para las Mismas. Patente EE.UU. Nº 4.462.992, 31 de julio de 1984), 5-sustituido-4-nitroimidazoles (Adams et al., *Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Phys., Chem. Med. 40*(2):153-61, 1981), SR-2508 (Brown et al., *Int. J. Radiat. Oncol., Biol. Phys. 7*(6):695-703, 1981), 2H-isoindoledionas (J.A. Myers, 2H-Isoindoledionas, la síntesis y el uso como radiosensibilizadores. Patente 4.494.547, de 22 de enero de 1985), quiral (((2-bromoetil)-amina)metil)-nitro-1H-imidazol-1-etanol (V.G. Beylin, et al., Proceso para el preparo de (((2-bromoetil)-amina)metil)-nitro-1H-imidazol-1-etanol quiral y compuestos relacionados. Patente EE.UU. Nº 5.543.527, de 6 de agosto de 1996; Patente EE.UU. Nº 4.797.397; de 10 de enero de 1989; Patente EE.UU. Nº 5.342.959, de 30 de agosto de 1994), derivados de nitroanilina (W.A. Denny, et al. Derivados de nitroanilina y el uso con agentes anti-tumor. Patente EE.UU. Nº 5.571.845, de 5 de noviembre de 1996), citotoxinas selectivas de hipoxia con afinidad por el ADN (M.V. Papadopoulou-Rosisnzweig. citotoxinas selectivas de hipoxia con afinidad por el ADN. Patente EE.UU. Nº 5.602.142, de 11 de febrero de 1997), sellador halogenado de ADN (R.F. Martin. Radiosensibilizadores selladores halogenados de ADN para terapia del cáncer. Patente EE.UU. Nº 5.641.764. de 24 de junio de 1997), óxidos de 1,2,4 benzotriazina (W.W. Lee et al. óxidos 1,2,4-benzotriazina como radiosensibilizadores y agentes citotóxicos selectivos. Patente EE.UU. Nº 5.616.584, de 1º de abril de 1997; Patente EE.UU. Nº 5.624.925, de 29 de abril de 1997; Proceso para la preparación de óxidos de 1,2,4 Benzotriazina. Patente EE.UU. Nº 5.175.287, de 29 de diciembre de 1992), óxido nítrico (J.B. Mitchell et al., Uso de compuestos que liberan óxido nítrico como sensibilizadores hipóxicos de radiación celular. Patente EE.UU. Nº 5.650.442, de 22 de julio de 1997), derivados de 2-nitroimidazol (M.J. Suto et al. Derivados de 2-Nitroimidazol útiles como radiosensibilizadores para células de tumores hipóxicos. Patente EE.UU. Nº 4.797.397, de 10 de enero de 1989; T. Suzuki. derivado de 2-Nitroimidazol, producción del mismo, y radiosensibilizador conteniendo el mismo como ingrediente activo. Patente EE.UU. Nº 5.270.330, de 14 de diciembre de 1993; T. Suzuki et al. Derivado de 2-Nitroimidazol, producción del mismo, y radiosensibilizador conteniendo el mismo como ingrediente

activo. Patente EE.UU. Nº 5.270.330, de 14 de diciembre de 1993; T. Suzuki. Derivado de 2-Nitroimidazol, producción del mismo y radiosensibilizador conteniendo el mismo como ingrediente activo; Patente EP 0 513 351 B1, de 24 de enero de 1991), derivados de nitroazol conteniendo flúor (T. Kagiya. Derivados de nitroazol conteniendo flúor y radiosensibilizador comprendiendo el mismo. Patente EE.UU. Nº 4.927.941, de 22 de mayo de 1990), cobre (M.J. Abrams. Radiosensibilizadores de cobre. Patente EE.UU. Nº 5.100.885, de 31 de marzo de 1992), combinación de modalidades de terapias de cáncer (D.H. Picker et al. Combinación de modalidades de terapias de cáncer. Patente EE.UU. Nº 4.681.091, de 21 de julio de 1987). 5-CldC o (d)H_4U o derivados de 5-halo-2'-halo-2'-deoxi-citidina o -uridina (S.B. Greer. Método y Materiales para la sensibilización de tejidos neoplásticos a la radiación. Patente EE.UU. Nº 4.894.364 de 16 de enero de 1990), complejos de platino (K.A. Skov. Complejos de Platino con un sellador de radiosensibilización. Patente EE.UU. Nº 4.921.963. de 1º de mayo de 1990; K.A. Skov. Complejos de Platino con un sellador de radiosensibilización. Patente EP 0 287 317 A3), nitroazol conteniendo flúor (T. Kagiya, et al. Derivados nitroazol conteniendo flúor y radiosensibilizador comprendiendo el mismo. Patente EE.UU. Nº 4.927.941. de 22 de mayo de 1990), benzamida (W.W. Lee. Radiosensibilizadores sustituidos con Benzamida. Patente EE.UU. Nº 5.032.617, de 16 de julio de 1991), autobióticos (L.G. Egyud. Autobióticos y el uso en la eliminación de no auto-células *in vivo*. Patente EE.UU. Nº 5.147.652. de 15 de septiembre de 1992), benzamida y nicotinamida (W.W. Lee et al. Radiosensibilizadores a base de Benzamida y Nictoinamida. Patente EE.UU. Nº 5.215.738, 1º de junio de 1993), intercalador acridina (M. Papadopoulou-Rosisnzweig. Citotoxinas selectivas de hipoxia a base de Intercalador Acridina. Patente EE.UU. Nº 5.294.715, de 15 de marzo de 1994), nitroimidazol conteniendo flúor (T. Kagiya et al. Compuestos de nitroimidazol conteniendo flúor. Patente EE.UU. Nº 5.304.654, de 19 de abril de 1994), texafirinas hidroxiladas (J.L. Sessler et al. Texafirinas Hidroxiladas. Patente EE.UU. Nº 5.457.183, de 10 de octubre de 1995), derivado de compuesto hidroxilado (T. Suzuki et al. Derivado de compuesto heterocíclico, producción del mismo y radiosensibilizador y agente antiviral conteniendo el dicho derivado como ingrediente activo. Número de Publicación 011106775 A (Japón), de 22 de octubre de 1987; T. Suzuki et al. Derivado de compuesto heterocíclico, producción del mismo y radiosensibilizador, agente antiviral y agente anticáncer conteniendo el dicho derivado como ingrediente activo. Número de Publicación 01139596 A (Japón), de 25 de noviembre de 1987; S. Sakaguchi et al. Derivado de compuesto heterocíclico, su producción y radiosensibilizador conteniendo dicho derivado como ingrediente activo; Número de Publicación 63170375 A (Japón), de 7 de enero de 1987), 3-nitro-1,2,4-triazol conteniendo flúor (T. Kagitani et al. Novo 3-nitro-1,2,4-triazol conteniendo flúor y radiosensibilizador conteniendo el mismo compuesto. Número de Publicación 02076861 A (Japón), de 31 de marzo de 1988), derivado de 5-tiotretrazol o sus sales (E. Kano et al. Radiosensibilizador para Células Hipóxicas. Número de Publicación 61010511 A (Japón), de 26 de junio de 1984), Nitrotiazol (T. Kagitani et al. Agente sensibilizador de radiación. Número de Publicación 61167616 A (Japón) de 22 de enero de 1985), derivados de imidazol (S. Inayma et al. Derivados de Imidazol. Número de Publicación 6203767 A (Japón) de 1º de agosto de 1985; Número de Publicación 62030768 A (Japón) de 1º de agosto de 1985; Número de Publicación 62030777 A (Japón) de 1º de agosto de 1985), 4-nitro-1,2,3-triazol (T. Kagitani et al. Radiosensibilizador. Número de Publicación 62039525 A (Japón), de 15 de agosto de 1985), 3-nitro-1,2,4-triazol (T. Kagitani et al. Radiosensibilizador. Número de Publicación 62138427 A (Japón), de 12

de diciembre de 1985), Regulador de acción carcinostática (H. Amagasa. Regulador de acción carcinostática. Número de Publicación 63099017 A (Japón), de 21 de noviembre de 1986), derivado de 4,5-dinitroimidazol (S. Inayama. Derivado de 4,5-dinitroimidazol. Número de Publicación 63310873 A (Japón) de 9 de junio de 1987), Compuesto nitrotriazol (T. Kagitanil Compuesto Nitrotriazol. Número de Publicación 07149737 A (Japón) de 22 de junio de 1993), cisplatino, doxorubina, misonidazol, mitomicina, tiripazamina, nitrosourea, mercaptopurina, metotrexato, flurouracil, bleomicina, vincristinea carboplatino, epirubicina, doxorubicina, ciclofosfamida, vindesina, etoposida (I.F. Tannock. Artículo de Revisión: Tratamiento de cáncer con Radiación y Fármacos. *Journal of Clinical Oncology 14*(12):3156-3174, 1996), camptotecina (Ewend M.G. et al. distribución local de quimioterapia y radioterapia de haces externos concurrentes prolonga la supervivencia en modelos de tumores metastáticos cerebrales. *Cancer Research 56*(22):5217-5223, 1996) y paclitaxel (Tishler R.B. et al. Taxol: un nuevo sensibilizador de radiación. *International Journal of Radiation Oncology and Biological Physics 22*(3):613-617, 1992).

[0287] Una cantidad de los inhibidores del ciclo celular citados arriba también posee una variedad de análogos y derivados, incluyendo, pero no se limitando a cisplatino, ciclofosfamida, misonidazol, tiripazamina, nitrosourea, mercaptopurina, metotrexato, flurouracilo, epirubicina, doxorubicina, vindesina y etoposida. Los análogos y derivados incluyen (CPA)$_2$Pt(DOLYM) y (DACH)Pt(DOLYM) cisplatino (Choi et al., *Arch. Pharmacal Res. 22*(2):151-156, 1999), Cis-(PtCl$_2$(4,7-H-5-metil-7-oxo)1,2,4(triazolo(1,5-a)pirimidina)$_2$) (Navarro et al., *J. Med. Chem. 41*(3):332-338, 1998), (Pt(cis-1,4-DACH)(trans-Cl$_2$)(CBDCA)) • ½MeOH cisplatino (Shamsuddin et al., *Inorg. Chem. 36*(25):5969-5971, 1997), 4-piridoxato diamina hidroxi platino (Tokunaga et al., *Pharm. Sci. 3*(7):353-356, 1997), Pt(II) • • • Pt(II) (Pt$_2$(NHCHN(C(CH$_2$)(CH$_3$)))$_4$) (Navarro et al., *Inorg. Chem. 35*(26):7829-7835, 1996), análogo de 254-S cisplatino (Koga et al., *Neurol. Res. 18*(3):244-247, 1996), sellador *o*-fenilenodiamina dotado de análogos de cisplatino (Koeckerbauer & Bednarski, *J. Inorg. Biochem. 62*(4):281-298, 1996), trans,cis-(Pt(OAc)$_2$I$_2$(en)) (Kratochwil et al., *J. Med. Chem. 39*(13):2499-2507, 1996), análogos de sellador estrogénico 1,2-diariletilenodiamina (con aminoácidos y glutationa conteniendo azufre) dotados de cisplatino (Bednarski, *J. Inorg. Biochem. 62*(1):75, 1996), análogos de cis-1,4-diaminociclohexano cisplatino (Shamsuddin et al., *J. Inorg. Biochem. 61*(4):291-301, 1996), isómero orientacional 5' de cis-(Pt(NH$_3$)(4-aminoTEMP-O){d(GpG)}) (Dunham & Lippard, *J. Am. Chem. Soc. 117*(43):10702-12, 1995), quelantes análogos de cisplatino dotados de diamina (Koeckerbauer & Bednarski, *J. Pharm. Sci. 84*(7):819-23, 1995), análogos de cisplatino dotados de sellador 2-diariletilenoamina (Otto et al., *J. Cancer Res. Clin. Oncol. 121*(1):31-8, 1995), complejos de (etilenodiamina) platino (II) (Pasini et al., *J. Chem. Soc., Dalton Trans. 4*:579-85, 1995), análogo de cisplatino CI-973 (Yang et al., *Int. J. Oncol. 5*(3):597-602, 1994), cis-diaminodicloroplatino (II) y sus análogos cis-1,1-ciclobutanodicarbossilato(2R)-2-metil-1,4-butanodiaminoplatino (II) y cis-diamino(glicolato) platino (Claycamp & Zimbrick, J. Inorg. Biochem., 26(4):257-67, 1986; Fan et al., *Cancer Res. 48*(11):3135-9, 1988; Heiger-Bernays et al., *Biochemistry 29*(36):8461-6, 1990; Kikkawa et al., *J. Exp. Clin. Cancer Res. 12*(4):233-40, 1993; Murray et al., *Biochemistry 31*(47):11812-17, 1992; Takahashi et al., *Cancer Chemother. Pharmacol. 33*(1):31-5, 1993), cis-amina-ciclohexilamina-dicloroplatino (II) (Yoshida et al., *Biochem. Pharmacol. 48*(4):793-9, 1994), análogos gem-difosfonato cisplatino (FR 2683529), (meso-1,2-bis(2,6-dicloro-4-hidroxiplenil)etilenodiamina) dicloroplatino (II) (Bednarski et al., *J. Med. Chem. 35*(23):4479-85, 1992),

análogos de cisplatino conteniendo un grupo dansil teterado (Hartwig et al., *J. Am. Chem. Soc. 114*(21):8292-3, 1992), platino(II) poliaminas (Siegmann et al., *Inorg. Met.-Containing Polim. Mater., (Proc. Am. Chem. Soc. Int. Symp.)*, 335-61, 1990), cis-(3H)dicloro(etilenodiamina) platino (II) (Eastman, *Anal. Biochem. 197*(2):311-15, 1991), trans-diaminodicloroplatino (II) y cis-($Pt(NH_3)_2(N_3$-citosina)Cl) (Bellon & Lippard, *Biophys. Chem. 35*(2-3):179-88, 1990), 3H-cis-1,2-diaminociclo hexanodicloroplatino (II) y 3H-cis-1,2-diaminociclohexanomalonatoplatino (II) (Oswald et al., *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 64*(1):41-58, 1989), diaminocarboxilatoplatino (EPA 296321), análogos de transportador o vehículo trans-(D,1)-1,2-diaminociclohexano dotado de sellador a base de platino (Wyrick & Chaney, *J. Labelled Compd. Radiopharm. 25*(4):349-57, 1988), análogos de cisplatino derivados de aminoalquilaminoantraquinona (Kitov et al., *Eur. J. Med. Chem. 23*(4):381-3, 1988), espiroplatino, carboplatino, iproplatino y análogos de platino JM40 (Schroyen et al., *Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 24*(8):1309-12, 1988), derivados de cisplatino conteniendo diamina terciaria bidentada (Orbell et al., *Inorg. Chim. Acta 152*(2):125-34, 1988), platino (II), platino (IV) (Liu & Wang, *Shandong Yike Daxue Xuebao 24*(1):35-41, 1986), cis-diamina (1,1-ciclobutanodicarboxilato-) platino (II) (carboplatino, JM8) y etilenodiamina-malonatoplatino (II) (JM40) (Begg et al., *Radiother. Oncol. 9*(2):157-65, 1987), análogos de cisplatino JM8 y JM9 (Harstrick et al., *Int. J. Androl. 10*(1); 139-45, 1987), (NPr4)2((PtCL4).cis-(PtCl2-(NH2Me)2)) (Brammer et al., *J. Chem. Soc., Chem. Commun. 6*:443-5, 1987), complejos de platino con triácido carboxílico alifático (EPA 185225), complejos cis-dicloro(aminoácido) (tert-butilamina) platino (II) (Pasini & Bersanetti, *Inorg. Chim. Acta 107*(4):259-67, 1985); 4-hidroperoxiciclofosfamida (Ballard et al., *Cancer Chemother. Pharmacol. 26*(6):397-402, 1990), derivados de aciclouridina ciclofosfamida (Zakerinia et al., *Helv. Chim. Acta 73*(4):912-15, 1990), análogos de 1,3,2-dioxa- e –oxazafosforinana ciclofosfamida (Yang et al., *Tetrahedron 44*(20):6305-14, 1988), análogos de ciclofosfamida C5-sustituidos (Spada, Disertación de la Universidad de Rhode Island, 1987), análogos de la tetrahidro-oxazina ciclofosfamida (Valente, Disertación de la Universidad de Rochester, 1988), análogos de fenil cetona ciclofosfamida (Hales et al., *Teratology 39*(1):31-7, 1989), análogos de fenilcetofosfamida ciclofosfamida (Ludeman et al., *J. Med. Chem. 29*(5):716-27, 1986), análogos de ASTA Z-7557 (Evans et al., *Int. J. Cancer 34*(6):883-90, 1984), 3-(1-oxi-2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinil) ciclofosfamida (Tsui et al., *J. Med. Chem. 25*(9):1106-10, 1982), 2-oxobis(2-β–cloroetilamino)-4-,6-dimetil-1,3,2-oxazafosforinana ciclofosfamida (Carpenter et al., *Fósforo Azufre 12*(3):287-93, 1982), 5-fluoro- e 5-clorociclofosfamida (Foster et al., *J. Med. Chem. 24*(12):1399-403, 1981), cis- e trans-4-fenilciclofosfamida (Boyd et al., *J. Med. Chem. 23*(4):372-5, 1980), 5-bromociclofosfamida, 3,5-dehidrociclofosfamida (Ludeman et al., *J. Med. Chem. 22*(2):151-8, 1979), análogos de 4-etoxicarbonil ciclofosfamida (Foster, *J. Pharm. Sci. 67*(5):709-10, 1978), análogos de arilaminotetrahidro-2H-1,3,2-oxazafosforina 2-óxido ciclofosfamida (Hamacher, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 310*(5):J,428-34, 1977), análogos de NSC-26271 ciclofosfamida (Montgomery & Struck, *Cancer Treat. Rep. 60*(4):J381-93, 1976), análogos de benzo anulada ciclofosfamida (Ludeman & Zon, *J. Med. Chem. 18*(12):J1251-3, 1975), 6-trifluorometilciclofosfamida (Farmer & Cox, *J. Med. Chem. 18*(11):J1106-10, 1975), análogos de 4-metilciclofosfamida y 6-metilciclofosfamida (Cox et al., *Biochem. Pharmacol. 24*(5):J599-606, 1975); derivado de FCE 23762 doxorubicina (Quaglia et al., *J. Liq. Chromatogr. 17*(18):3911-3923, 1994), anamicina (Zou et al., *J. Pharm. Sci. 82*(11):1151-1154, 1993),

ruboxil (Rapoport et al., *J. Controlled Release 58*(2):153-162, 1999), análogo de la antraciclina disacárida doxorubicina (Pratesi et al., *Clin. Cancer Res. 4*(11):2833-2839, 1998), N-(trifluoroacetil)doxorubicina y 4'-O-acetil-N-(trifluoroacetil)doxorubicina (Berube & Lepage, *Synth. Commun. 28*(6):1109-1116, 1998), 2-pirrolinodoxorubicina (Nagy et al., *Proc. Nat'l Acad. Sci. U.S.A. 95*(4):1794-1799, 1998), análogos de disacárido de doxorubicina (Arcamone et al., *J. Nat'l Cancer Inst. 89*(16):1217-1223, 1997), análogo de 4-demetoxi-7-O-(2,6-dideoxi-4-O-(2,3,6-trideoxi-3-amina-α-L-lixo-hexopiranosil)-α-L-lixo-hexopiranosil) adriamicinona doxorubicina disacárida (Monteagudo et al., *Carbohidr. Res. 300*(1):11-16, 1997), 2-pirrolinodoxorubicina (Nagy et al., *Proc. Nat'l Acad. Sci. U.S.A. 94*(2):652-656, 1997), análogos de morfolinil doxorubicina (Duran et al., *Cancer Chemother. Pharmacol. 38*(3):210-216, 1996), derivados de enaminomalonil-β-alanina doxorubicina (Seitz et al., *Tetrahedron Lett. 36*(9):1413-16, 1995), derivados de cefalosporina doxorubicina (Vrudhula et al., *J. Med. Chem. 38*(8):1380-5, 1995), hidroxirubicina (Solary et al., *Int. J. Cancer 58*(1):85-94, 1994), derivado de metoximorfolino doxorubicina (Kuhl et al., *Cancer Chemother. Pharmacol. 33*(1):10-16, 1993), derivado de (6-maleimidocaproil)hidrazona doxorubicina (Willner et al., *Bioconjugate Chem. 4*(6):521-7, 1993), N-(5,5-diacetoxipent-1-il) doxorubicina (Cherif & Farquhar, *J. Med. Chem. 35*(17):3208-14, 1992), derivado de FCE 23762 metoximorfolinil doxorubicina (Ripamonti et al., *Br. J. Cancer 65*(5):703-7, 1992), derivados de N-hidroxisuccinimida éster de doxorubicina (Demant et al., *Biochim. Biophys. Acta 1118*(1):83-90, 1991), derivados de polideoxinucleótido doxorubicina (Ruggiero et al., *Biochim. Biophys. Acta 1129*(3):294-302, 1991), derivados de morfolinil doxorubicina (EPA 434960), análogo de mitoxantrona doxorubicina (Krapcho et al., *J. Med. Chem. 34*(8):2373-80. 1991), análogo de AD198 doxorubicina (Traganos et al., *Cancer Res. 51*(14):3682-9, 1991), 4-demetoxi-3'-N-trifluoroacetildoxorubicina (Horton et al., *Drug Des. Delivery 6*(2):123-9, 1990), 4'-epidoxorubicina (Drzewoski et al., *Pol. J. Pharmacol. Pharm. 40*(2):159-65, 1988; Weenen et al., *Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 20*(7):919-26, 1984), derivado de alquilante cianomorfolino de doxorubicina (Scudder et al., *J. Nat'l Cancer Inst. 80*(16):1294-8, 1988), deoxi-dihidro-yodo-oxorubicina (EPA 275966), adriblastina (Kalishevskaya et al., *Vestn. Mosk. Univ., 16*(Biol. 1):21-7, 1988), 4'-deoxidoxorubicina (Schoelzel et al., *Leuk. Res. 10*(12):1455-9, 1986), 4-demetiloxi-4'-o-metildoxorubicina (Giuliani et al., *Proc. Int. Congr. Chemother. 16*:285-70-285-77, 1983), 3'-deamino-3'-hidroxidoxorubicina (Horton et al., *J. Antibiot. 37*(8):853-8, 1984), análogos de 4-demetiloxi doxorubicina (Barbieri et al., *Fármacos Exp. Clin. Res. 10*(2):85-90, 1984), derivados de N-L-leucil doxorubicina (Trouet et al., Antraciclinas (*Proc. Int. Symp. Tumor Pharmacother.*), 179-81, 1983), derivados de 3'-deamino-3'-(4-metoxi-1-piperidinil) doxorubicina (4,314,054), derivados de 3'-deamino-3'-(4-mortolinil) doxorubicina (4.301.277), 4'-deoxidoxorubicina y 4'-*o*-metildoxorubicina (Giuliani et al., *Int. J. Cancer 27*(1):5-13, 1981), derivados de aglicona doxorubicina (Chan & Watson, *J. Pharm. Sci. 67*(12):1748-52, 1978), SM 5887 (*Pharma Japan 1468*:20, 1995), MX-2 (*Pharma Japan 1420*:19, 1994), 4'-deoxi-13(S)-dihidro-4'-yododoxorubicina (EP 275966), derivados de morfolinil doxorubicina (EPA 434960), derivados de 3'-deamino-3'-(4-metoxi-1-piperidinil) doxorubicina (4,314,054), doxorubicin-14-valerato, morfolinodoxorubicina (5.004.606), 3'-deamino-3'-(3"-ciano-4"-morfolinil doxorubicina; 3'-deamino-3'-(3"-ciano-4"-morfolinil)-13-dihidroxorubicina; (3'-deamino-3'-(3"-ciano-4"-morfolinil) daunorubicina; 3'-deamino-3'-(3"-ciano-4"-morfolinil)-3-dihidrodaunorubicina; y 3'-deamino-3'-(4"-morfolinil-5-iminodoxorubicina y derivados (4.585.859),

derivados de 3'-deamino-3'-(4-metoxi-1-piperidinil) doxorubicina (4.314.054) y derivados de 3-deamino-3-(4-morfolinil) doxorubicina (4.301.277); 4,5-dimetilmisonidazol (Born et al., *Biochem. Pharmacol. 43*(6):1337-44, 1992), derivados de azo y azoxi misonidazol (Gattavecchia & Tonelli, *Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Phys., Chem. Med. 45*(5):469-77, 1984); RB90740 (Wardman et al., *Br. J. Cancer, 74 Suppl.* (27):S70-S74, 1996); derivados de 6-bromo y 6-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzotiazinas nitrosourea (Rai et al., *Heterocycl. Commun. 2*(6):587-592, 1996), derivados de ácido diamino nitrosourea (Dulude et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett. 4*(22):2697-700, 1994; Dulude et al., *Bioorg. Med. Chem. 3*(2):151-60, 1995), derivados de aminoácido nitrosourea (Zheleva et al., *Pharmazie 50*(1):25-6, 1995), derivados de 3',4'-didemetoxi-3',4'-dioxo-4-deoxipodofilotoxina nitrosourea (Miyahara et al., *Heterocycles 39*(1):361-9, 1994), ACNU (Matsunaga et al., *Immunopharmacology 23*(3):199-204, 1992), derivados de fosfina terciaria de óxido de nitrosourea (Guguva et al., *Pharmazie 46*(8):603, 1991), derivados de sulfamerizina y sulfametizol nitrosourea (Chiang et al., *Zhonghua Yaoxue Zazhi 43*(5):401-6, 1991), análogos de timidina nitrosourea (Zhang et al., *Cancer Commun. 3*(4):119-26, 1991), 1,3-bis(2-cloroetil)-1-nitrosourea (August et al., *Cancer Res. 51*(6):1586-90, 1991), derivados de 2,2,6,6-tetrametil-1-oxopiperidiunio nitrosourea (U.S.S.R. 1261253), derivados de 2- y 4-deoxi azúcar nitrosourea (4.902.791), derivados de nitroxil nitrosourea (U.S.S.R. 1336489), fotemustina (Boutin et al., *Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 25*(9):1311-16, 1989), derivados de pirimidina (II) nitrosourea (Wei et al., *Chung-hua Yao Hsueh Tsa Chih 41*(1):19-26, 1989), CGP 6809 (Schieweck et al., *Cancer Chemother. Pharmacol. 23*(6):341-7, 1989), B-3839 (Prajda et al., *In Vivo 2*(2):151-4, 1988), derivados de 5-halógenoocitosina nitrosourea (Chiang & Tseng, *T'ai-wan Yao Hsueh Tsa Chih 38*(1):37-43, 1986), 1-(2-cloroetil)-3-isobutil-3-(β-maltosil)-1-nitrosourea (Fujimoto & Ogawa, *J. Pharmacobio-Dyn. 10*(7):341-5, 1987), nitrosoureas conteniendo azufre (Tang et al., Yaoxue *Xuebao 21*(7):502-9, 1986), sacarosa, derivados de 6-((((2-cloroetil)nitrosoamino-)carbonil)amina)-6-deoxisacarosa (NS-1C) y 6'-((((2-cloroetil)nitrosoamino)carbonil)amina)-6'-deoxisacarosa (NS-1D) nitrosourea (Tanoh et al., *Chemotherapy (Tokyo) 33*(11):969-77, 1985), CNCC, RFCNU y clorozotocina (Mena et al., *Chemotherapy (Basel) 32*(2):131-7, 1986), CNUA (Edanami et al., *Chemotherapy (Tokyo) 33*(5):455-61, 1985), 1-(2-cloroetil)-3-isobutil-3-(β-maltosil)-1-nitrosourea (Fujimoto & Ogawa, *Jpn. J. Cancer Res. (Gann) 76*(7):651-6, 1985), nitrosoalquilureas tipo cloro (Belyaev et al., *Izv. Akad. NAUK SSSR, Ser. Khim. 3*:553-7, 1985), derivados de sacarosa nitrosourea (JP 84219300), análogos de fármaco sulfa nitrosourea (Chiang et al., *Proc. Nat'l Sci. Counc., Repub. China, Part A 8*(1):18-22, 1984), DONU (Asanuma et al., *J. Jpn. Soc. Cancer Ther. 17*(8):2035-43, 1982), N,N'-bis (N-(2-cloroetil)-N-nitrosocarbamoil) cistamina (CNCC) (Blazsek et al., *Toxicol. Appl. Pharmacol. 74*(2):250-7, 1984), dimetilnitrosourea (Krutova et al., *Izv. Akad. NAUK SSSR, Ser. Biol. 3*:439-45, 1984), GANU (Sava & Giraldi, *Cancer Chemother. Pharmacol. 10*(3):167-9, 1983), CCNU (Capelli et al., *Med., Biol., Environ. 11*(1):111-16, 1983), análogos de 5-aminombretil-2'-deoxiuridina nitrosourea (Shiau, *Shih Ta Hsueh Pao (Taipei) 27*:681-9, 1982), TA-077 (Fujimoto & Ogawa, *Cancer Chemother. Pharmacol. 9*(3):134-9, 1982), derivados de gentianosa nitrosourea (JP 82 80396), CNCC, RFCNU, RPCNU AND clorozotocina (CZT) (Marzin et al., INSERM Symp., 19 (Nitrosoureas Cancer Treat.):165-74, 1981), análogos de tiocolquicina nitrosourea (George, *Shih Ta Hsueh Pao (Taipei) 25*:355-62, 1980), 2-cloroetil-nitrosourea (Zeller & Eisenbrand, *Oncology 38*(1):39-42, 1981), ACNU, (1-(4-amina-2-metil-5-pirimidinil)metil-3-

(2-cloroetil)-3-nitrosourea hidrocloruro) (Shibuya et al., *Gan To Kagaku Ryoho 7*(8):1393-401, 1980), análogos de N-deacetilmetil tiocolquicina nitrosourea (Lin et al., *J. Med. Chem. 23*(12):1440-2, 1980), derivados de piridina y piperidina nitrosourea (Crider et al., *J. Med. Chem. 23*(8):848-51, 1980), metil-CCNU (Zimber & Perk, *Refu. Vet. 35*(1):28, 1978), derivados fensuzimida nitrosourea (Crider et al., *J. Med. Chem. 23*(3):324-6, 1980), derivados de ergolina nitrosourea (Crider et al., *J. Med. Chem. 22*(1):32-5, 1979), derivados de glucopiranose nitrosourea (JP 78 95917), 1-(2-cloroetil)-3-ciclohexil-1-nitrosourea (Farmer et al., *J. Med. Chem. 21*(6):514-20, 1978), 4-(3-(2-cloroetil)-3-nitrosoureid-o)-cis-ciclohexanoácido carboxílico (Drewinko et al., *Cancer Treat. Rep. 61*(8):J1513-18, 1977), RPCNU (ICIG 1163) (Larnicol et al., *Biomedicine 26*(3):J176-81, 1977), IOB-252 (Sorodoc et al., *Rev. Roum. Med., Virol. 28*(1):J 55-61, 1977), 1,3-bis(2-cloroetil)-1-nitrosourea (BCNU) (Siebert & Eisenbrand, *Mutat. Res. 42*(1):J45-50, 1977), 1-tetrahidroxiciclopentil-3-nitroso-3-(2-cloroetil)-urea (4.039.578), d-1-1-(β-cloroetil)-3-(2-oxo-3-hexahidroazepinil)-1-nitrosourea (3.859.277) y derivados de gentianoso nitrosourea (JP 57080396); derivados de 6-S-aminoaciloximetil mercaptopurina (Harada et al., *Chem. Pharm. Bull. 43*(10):793-6, 1995), 6-mercaptopurina (6-MP) (Kashida et al., *Biol. Pharm. Bull. 18*(11):1492-7, 1995), 7,8-polimetilenoimidazo-1,3,2-diazafosforinas (Nilov et al., *Mendeleev Commun. 2*:67, 1995), azatioprina (Chifotides et al., *J. Inorg. Biochem. 56*(4):249-64, 1994), derivados de metil-D-glucopiranósido mercaptopurina (De la Silva et al., *Eur. J. Med. Chem. 29*(2):149-52, 1994) y derivados s-alquinil mercaptopurina (Ratsino et al., *Khim.-Farm. Zh. 15*(8):65-7, 1981); anillo indolínea y una ornitina modificada o derivados metotrexato dotados de ácido glutámico (Matsuoka et al., *Chem. Pharm. Bull. 45*(7):1146-1150, 1997), derivados de anillo benceno alquil-sustituido conteniendo C metotrexato (Matsuoka et al., *Chem. Pharm. Bull. 44*(12):2287-2293, 1996), derivados de metotrexato conteniendo grupo funcional benzoxazina o benzotiazina (Matsuoka et al., *J. Med. Chem. 40*(1):105-111, 1997), análogos 10-deaza-aminopterino (DeGraw et al., *J. Med. Chem. 40*(3):370-376, 1997), análogos de 5-deaza-aminopterina y 5,10-dideaza-aminopterina metotrexato (Piper et al., *J. Med. Chem. 40*(3):377-384, 1997), derivados de metotrexato dotados de un grupo funcional indolina (Matsuoka et al., *Chem. Pharm. Bull. 44*(7):1332-1337, 1996), derivados de almidón metotrexato lipofílico (Pignatello et al., World Meet. Pharm., Biopharm. Pharm. Technol., 563-4, 1995), ácido L-treo-(2S, 4S)-4-fluoroglutámico y análogos de metotrexato conteniendo ácido DL-3,3-difluoroglutámico (Hart et al., *J. Med. Chem. 39*(1):56-65, 1996), análogo de metotrexato tetrahidroquinazolina (Gangjee, et al., *J. Heterocycl. Chem. 32*(1):243-8, 1995), derivados de N-(α-aminoacil) metotrexato (Cheung et al., *Pteridines 3*(1-2):101-2, 1992), derivados de biotina metotrexato (Fan et al., *Pteridines 3*(1-2):131-2, 1992), análogos de ácido D-glutámico o ácido D-eritho, treo-4-fluoroglutámico metotrexato (McGuire et al., *Biochem. Pharmacol. 42*(12):2400-3, 1991), análogos de β,γ–μ–etano metotrexato (Rosowsky et al., *Pteridines 2*(3):133-9, 1991), análogo de 10-deazaaminopterina (10-EDAM) (Braakhuis et al., *Chem. Biol. Pteridines, Proc. Int. Symp. Pteridines Folic Acid Deriv.*, 1027-30, 1989), análogo de γ-tetrazol metrotrexato (Kalman et al., *Chem. Biol. Pteridines, Proc. Int. Symp. Pteridines Folic Acid Deriv.*, 1154-7, 1989), derivados de N-(L-α-aminoacil) metotrexato (Cheung et al., *Heterocycles 28*(2):751-8, 1989), meta y orto isómeros de aminopterina (Rosowsky et al., *J. Med. Chem. 32*(12):2582, 1989), hidroximetilmetotrexato (DE 267495), γ-fluorometotrexato (McGuire et al., *Cancer Res. 49*(16):4517-25, 1989), derivados de poliglutamil metotrexato (Kumar et al., *Cancer Res. 46*(10):5020-3, 1986), análogos de gem-difosfonato metotrexato

(WO 88/06158), análogos de metotrexatos α- y γ-sustituidos (Tsushima et al., *Tetrahedron 44*(17):5375-87, 1988), análogos de 5-metil-5-deaza metotrexato (4,725,687), derivados de Nδ-acil-Nα-(4-amina-4-deoxipteroil)-L-ornitino (Rosowsky et al., *J. Med. Chem. 31*(7):1332-7, 1988), análogos de 8-deaza metotrexato (Kuehl et al., *Cancer Res. 48*(6):1481-8, 1988), análogo de acivicina metotrexato (Rosowsky et al., *J. Med. Chem. 30*(8):1463-9, 1987), derivado de platinol polimérico metotrexato (Carraher et al., *Polim. Sci. Technol. (Plenum), 35(Adv. Biomed. Polim.)*:311-24, 1987), metotrexato-γ-dimiristoilfosfatidiletanolamina (Kinsky et al., *Biochim. Biophys. Acta 917*(2):211-18, 1987), análogos de metotrexato poliglutamato (Rosowsky et al., Chem. Biol. Pteridines, Pteridines Folid Acid Deriv., Proc. Int. Symp. Pteridines Folid Acid Deriv.: Chem. Biol. Clin. Aspects: 985-8, 1986), derivados de poli-γ-glutamil metotrexato (Kisliuk et al., *Chem. Biol. Pteridines, Pteridines Folid Acid Deriv., Proc. Int. Symp. Pteridines Folid Acid Deriv.*: Chem., Biol. Clin. Aspects: 989-92, 1986), derivados de deoxiuridilato metotrexato (Webber et al., *Chem. Biol. Pteridines, Pteridines Folid Acid Deriv., Proc. Int. Symp. Pteridines Folid Acid Deriv.*: Chem. Biol. Clin. Aspects: 659-62, 1986), análogo de yodoacetil lisina metotrexato (Delcamp et al., *Chem. Biol. Pteridines, Pteridines Folid Acid Deriv., Proc. Int. Symp. Pteridines Folid Acid Deriv.*: Chem. Biol. Clin. Aspects: 807-9, 1986), análogos de metotrexato conteniendo ácido 2, omega.-diaminoalcanóide (McGuire et al., *Biochem. Pharmacol. 35*(15):2607-13, 1986), derivados de poliglutamato metotrexato (Kamen & Winick, *Methods Enzymol. 122* (Vitam. Coenzymes, Pt. G):339-46, 1986), análogos dec5-metil-5-deaza (Piper et al., *J. Med. Chem. 29*(6):1080-7, 1986), análogo de quinazolina metotrexato (Mastropaolo et al., *J. Med. Chem. 29*(1):155-8, 1986), análogo de pirazina metotrexato (Lever & Vestal, *J. Heterocycl. Chem. 22*(1):5-6, 1985), análogos del ácido cisteico y ácido homocisteico metotrexato (4,490,529), ésteres de γ-tert-butil metotrexato (Rosowsky et al., *J. Med. Chem. 28*(5):660-7, 1985), análogos de metotrexato fluorados (Tsushima et al., *Heterocycles 23*(1):45-9, 1985), análogo de folato metotrexato (Trombe, *J. Bacteriol. 160*(3):849-53, 1984), análogos del ácido fosfonoglutámico (Sturtz & Guillamot, *Eur. J. Med. Chem.—Chim. Ther. 19*(3):267-73, 1984), conjugados de poli (L-lisina) metotrexato (Rosowsky et al., *J. Med. Chem. 27*(7):888-93, 1984), derivados de dilisina y trilisina metotrexato (Forsch & Rosowsky, *J. Org. Chem. 49*(7):1305-9, 1984), 7-hidroximetotrexato (Fabre et al., *Cancer Res. 43*(10):4648-52, 1983), análogos de poli-γ-glutamil metotrexato (Piper & Montgomery, *Adv. Exp. Med. Biol., 163(Folil Antifolil Poliglutamates)*:95-100, 1983), 3',5'-diclorometotrexato (Rosowsky & Yu, *J. Med. Chem. 26*(10):1448-52, 1983), análogos de diazocetona y clorometilcetona metotrexato (Gangjee et al., *J. Pharm. Sci. 71*(6):717-19, 1982), homólogos de 10-propargilaminopterina y alquil metotrexato (Piper et al., *J. Med. Chem. 25*(7):877-80, 1982), derivados lectina de metotrexato (Lin et al., *JNCI 66*(3):523-8, 1981), derivados de poliglutamato metotrexato (Galivan, *Mol. Pharmacol. 17*(1):105-10, 1980), derivados halogenados de metotrexato (Fox, *JNCI 58*(4):J955-8, 1977), análogos 8-alquil-7,8-dihidro (Chaykovsky et al., *J. Med. Chem. 20*(10):J1323-7, 1977), derivados de 7-metil metotrexato y diclorometotrexato (Rosowsky & Chen, *J. Med. Chem. 17*(12):J1308-11, 1974), derivados de metotrexato lipofílico y 3',5'-diclorometotrexato (Rosowsky, *J. Med. Chem. 16*(10):J1190-3, 1973), análogos de deaza ametopterina (Montgomery et al., *Ann. N.Y. Acad. Sci. 186*:J227-34, 1971), MX068 (Pharma Japón, 1658:18, 1999) y análogos de ácido cisteico y ácido homocisteico metotrexato (EPA 0142220); análogos de N3-alquilados de 5-fluor-uracil (Kozai et al., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*(19):3145-3146, 1998), derivados de 5-fluor-

uracil con grupos funcionales 1,4-oxaheteroepano (Gomez et al., *Tetrahedron 54*(43):13295-13312, 1998), análogos 5-fluor-uracil y nucleosídeos (Li, *Anticancer Res. 17*(1A):21-27, 1997), cis- y trans-5-fluoro-5,6-dihidro-6-alcohoxiuracil (Van der Wilt et al., *Br. J. Cancer 68*(4):702-7, 1993), análogos de ciclopentano 5-fluorouracil (Hronowski & Szarek, *Can. J. Chem. 70*(4):1162-9, 1992), A-OT-fluorouracil (Zhang et al., *Zongguo Yiyao Gongye Zazhi 20*(11):513-15, 1989), N4-trimetoxibenzoil-5'-deoxi-5-fluorocitidina y 5'-deoxi-5-fluorouridina (Miwa et al., *Chem. Pharm. Bull. 38*(4):998-1003, 1990), 1-hexilcarbamoil-5-fluor-uracil (Hoshi et al., *J. Pharmacobio-Dun. 3*(9):478-81, 1980; Maehara et al., *Chemotherapy (Basel) 34*(6):484-9, 1988), B-3839 (Prajda et al., *In Vivo 2*(2):151-4, 1988), uracil-1-(2-tetrahidrofuril)-5-flúor-uracil (Anai et al., *Oncology 45*(3):144-7, 1988), 1-(2'-deoxi-2'-fluoro-β-D-arabinofuranosil)-5-fluor-uracil (Suzuko et al., *Mol. Pharmacol. 31*(3):301-6, 1987), doxifluridina (Matuura et al., *Oyo Yakuri 29*(5):803-31, 1985), 5'-deoxi-5-fluor-uridina (Bollag & Hartmann, *Eur. J. Cancer 16*(4):427-32, 1980), 1-acetil-3-O-toluil-5-fluor-uracil (Okada, *Hiroshima J. Med. Sci. 28*(1):49-66, 1979), 5-fluor-uracil-m-formilbenceno-sulfonato (JP 55059173), N'-(2-furanidil)-5-fluor-uracil (JP 53149985) y 1-(2-tetrahidrofuril)-5-fluor-uracil (JP 52089680); 4'-epidoxorubicina (Lanius, Adv. Chemother. Gastrointest. Cancer, (Int. Symp.), 159-67, 1984); N-sustituido deacetilvinblastina almidón (vindesina) sulfato (Conrad et al., *J. Med. Chem. 22*(4):391-400, 1979); y complejo Cu(II)-VP-16 (etoposida) (Tawa et al., *Bioorg. Med. Chem. 6*(7):1003-1008, 1998), análogos de eyoposida conteniendo pirrol-carboxamidino (Ji et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett. 7*(5):607-612, 1997), análogos de 4β-amina etoposida (Hu, Disertación de la Universidad de la Carolina del Norte, 1992), análogos de la arilamina etoposida con el anillo γ-lactona modificado (Zhou et al., *J. Med. Chem. 37*(2):287-92, 1994), análogo del N-glucosil etoposida (Allevi et al., *Tetrahedron Lett. 34*(45):7313-16, 1993), análogos del anillo A de la etoposida (Kadow et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett. 2*(1):17-22, 1992), 4'-dehidroxi-4'-metil etoposida (Saulnier et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett. 2*(10):1213-18, 1992), análogos de la etoposida con anillo en pêndulo (Sinha et al., *Eur. J. Cancer 26*(5):590-3, 1990) y análogos de la anillo E desoxi etoposida (Saulnier et al., *J. Med. Chem. 32*(7):1418-20, 1989).

[0288] Dentro de una configuración preferida de la invención, el inhibidor del ciclo celular es el paclitaxel, un compuesto que rompe la mitosis (M-phase) mediante el enlace a la tubulina para formar roscas mitóticas anormales o un análogo o derivado del mismo. Resumidamente, el paclitaxel es un diterpenóide altamente derivado (Wani *et al., J. Am. Chem. Soc. 93*:2325, 1971) que fue obtenido del tronco recogido y seco de la *Taxus brevifolia* (Tejo del Pacífico) y *Taxomyces Andreanae* y *Endophytic Fungus* o del Tejo del Pacífico (Stierle *et al., Science 60*:214-216, 1993). EL "Paclitaxel" (que aquí debe ser considerado incluir las formulaciones, pro-fármacos, análogos y derivados del mismo, por ejemplo, TAXOL (Bristol Myers Squibb, Nueva York, NY, EUA, TAXOTERE (Aventis Pharmaceuticals, França), docetaxel, análogos del 10-desacetil del paclitaxel y análogos del 3'N-desbenzoil-3'N-t-butoxi carbonil del paclitaxel) puede ser prontamente preparado utilizando-se técnicas conocidas por aquellos que poseen habilidades en la arte (ver, por ejemplo, Schiff *et al., Nature 277*:665-667, 1979; Long and Fairchild, *Cancer Research 54*:4355-4361, 1994; Ringel and Horwitz, *J. Nat'l Cancer Inst. 83*(4):288-291, 1991; Pazdur et al., *Cancer Treat. Rev. 19*(4):351-386, 1993; WO 94/07882; WO 94/07881; WO 94/07880; WO 94/07876; WO 93/23555; WO 93/10076; WO94/00156; WO 93/24476; EP 590267; WO 94/20089; Patente EE.UU. Nº. 5.294.637; 5.283.253; 5.279.949; 5.274.137; 5.202.448; 5.200.534;

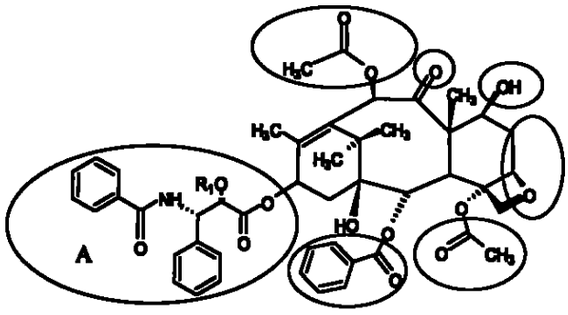
5.229.529; 5.254.580; 5.412.092; 5.395.850; 5.380.751; 5.350.866; 4.857.653; 5.272.171; 5.411.984; 5.248.796; 5.248.796; 5.422.364; 5.300.638; 5.294.637; 5.362.831; 5.440.056; 4.814.470; 5.278.324; 5.352.805; 5.411.984; 5.059.699; 4.942.184; *Tetrahedron Letters 35*(52):9709-9712, 1994; *J. Med. Chem. 35*:4230-4237, 1992; *J. Med. Chem. 34*:992-998, 1991; *J. Natural Prod. 57*(10):1404-1410, 1994; *J. Natural Prod. 57*(11):1580-1583, 1994; *J. Am. Chem. Soc. 110*:6558-6560, 1988), u obtido a partir de una variedad de fuentes comerciales, incluyendo por ejemplo, Sigma Chemical Co., St. Louis, Missouri, EUA (T7402 – de la *Taxus brevifolia*).

[0289] Ejemplos representativos de derivados o análogos del paclitaxel incluyen el 7-deoxi-docetaxol, 7,8-ciclopropataxanos, N-sustituido 2-azetidonas, 6,7-epóxi paclitaxels, 6,7-modificados paclitaxels, 10-desacetoxitaxol, 10-deacetiltaxol (de 10-deacetilbacatina III), fosfonoxi y carbonato derivados del taxol, taxol 2',7-di(sodio 1,2-bencenodicarboxilato, 10-desacetoxi-11,12-dihidrotaxol-10,12(18)-dieno derivados, 10-desacetoxitaxol, Protaxol (2'-y /o 7-O-derivados ésteres), (2'-y /o 7-O-carbonato derivados), síntesis asimétrica de cadena lateral de taxol, fluor taxols, 9-deoxotaxano, (13-acetil-9-deoxobacatina III, 9-deoxotaxol, 7-deoxi-9-deoxotaxol, 10-desacetoxi-7-deoxi-9-deoxotaxol, derivados conteniendo hidrógeno o grupo acetil y un hidroxi e tert-butoxicarbonilamino, 2'-acriloiltaxol sulfonado y derivados del ácido 2'-O-acil sulfonado taxol, succiniltaxol, 2'-γ-aminobutiriltaxol formato, 2'-acetil taxol, 7-acetil taxol, 7-glicina carbamato taxol, 2'-OH-7-PEG(5000) carbamato taxol, 2'-benzoil y derivados 2',7-dibenzoil taxol, otras pro-fármacos (2'-acetiltaxol; 2',7-diacetiltaxol; 2'succiniltaxol; 2'-(beta-alanil)-taxol); 2'gama-aminobutiriltaxol formato; derivados del etileno glicol del 2'-succiniltaxol; 2'-glutariltaxol; 2'-(N,N-dimetilglicil) taxol; 2'-(2-(N,N-dimetilamino)propionil)taxol; 2'ortocarboxibenzoil taxol; derivados del ácido carboxílico 2' alifático del taxol, Pró-fármacos {2'(N,N-dietilaminopropionil)taxol, 2'(N,N-dimetilglicil)taxol, 7(N,N-dimetilglicil)taxol, 2',7-di-(N,N-dimetilglicil)taxol, 7(N,N-dietilaminopropionil)taxol, 2',7-di(N,N-dietilaminopropionil)taxol, 2'-(L-glicil)taxol, 7-(L-glicil)taxol, 2',7-di(L-glicil)taxol, 2'-(L-alanil)taxol, 7-(L-alanil)taxol, 2',7-di(L-alanil)taxol, 2'-(L-leucil)taxol, 7-(L-leucil)taxol, 2',7-di(L-leucil)taxol, 2'-(L-isoleucil)taxol, 7-(L-isoleucil)taxol, 2',7-di(L-isoleucil)taxol, 2'-(L-valil)taxol, 7-(L-valil)taxol, 2'7-di(L-valil)taxol, 2'-(L-fenilalanil)taxol, 7-(L-fenilalanil)taxol, 2',7-di(L-fenilalanil)taxol, 2'-(L-prolil)taxol, 7-(L-prolil)taxol, 2',7-di(L-prolil)taxol, 2'-(L-lisil)taxol, 7-(L-lisil)taxol, 2',7-di(L-lisil)taxol, 2'-(L-glutamil)taxol, 7-(L-glutamil)taxol, 2',7-di(L-glutamil)taxol, 2'-(L-arginil)taxol, 7-(L-arginil)taxol, 2',7-di(L-arginil)taxol}, análogos del taxol cadeias laterales fenilisoserina modificadas, TAXOTERE, (N-debenzoil-N-tert-(butoxicaronil)-10-deacetiltaxol, y taxanos (por ejemplo, bacatina III, cefalomanina, 10-deacetilbacatina III, brevifoliol, iunantaxusina y taxusina); y otros análogos y derivados de taxanos, incluyendo 14-beta-hidroxi-10 deacetibacatina III, derivados de debenzoil-2-acil paclitaxel, derivados de benzoato de paclitaxel, derivados de fosfonooxi y carbonato de paclitaxel, 2'-acriloiltaxol sulfonado; derivados del ácido 2'-O-acil sulfonado paclitaxel, derivados del paclitaxel sustituidos en el sitio 18, análogos clorados del paclitaxel, derivados C4 metoxi éter del paclitaxel, derivados sulfonamida taxano, análogos de paclitaxel bromado, derivados de Girard de taxanos, nitrofenil paclitaxel, derivados 10-desacetilados sustituidos del paclitaxel, derivados de la 14- beta -hidroxi-10 desacetilbacatina III taxano, derivados del C7 taxano, derivados del C10 taxano, derivados del 2-debenzoil-2-acil taxano, derivados del 2-debenzoil y -2-acil paclitaxel, análogos del taxano y de la bacatina III conteniendo nuevos grupos funcionales C2 y C4, análogos n-acil paclitaxel, derivados de 10-

deacetilbacatina III y 7-protegido-10-deacetilbacatina III del 10-deacetil taxol A, 10-deacetil taxol B, y 10-deacetil taxol, derivados benzoato del taxol, análogos del 2-aroil-4-acil paclitaxel, análogos del orto-éster paclitaxel, análogos del 2-aroil-4-acil paclitaxel y análogos del 1-deoxi paclitaxel 1-deoxi paclitaxel.

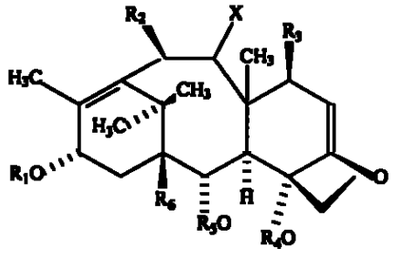
[0290] En un aspecto, el inhibidor del ciclo celular es un taxano que posee la estructura de la fórmula (III):

(III)



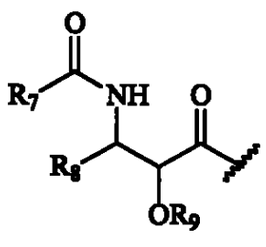
donde las porciones destacadas en ceniza pueden ser sustituidas y las porciones no destacadas son el núcleo taxano. Una cadena lateral (identificada como "A" en el diagrama) está preferentemente presente para que el compuesto tenga una buena actividad como inhibidor del ciclo celular. Ejemplos de compuestos que poseen esa estructura incluyen el paclitaxel (Merck Index entrada 7117), docetaxol (TAXOTERE, Merck Index entrada 3458), y 3'-desfenil-3'-(4-ntirofenil)-N-debenzoil-N-(t- , butoxicarbonil)-10-deacetiltaxol.

[0291] En un aspecto, taxanos adecuados tales como el paclitaxel y sus análogos y derivados son divulgados en la Patente EE.UU. N° 5.440.056 como teniendo la estructura de fórmula (IV):



(IV)

donde X puede ser oxígeno (paclitaxel), hidrógeno (derivado 9-deoxi), tioacil, o precursores dihidroxilo; R_1 es seleccionado entre cadenas laterales paclitaxel o TAXOTERE o alcanoil poseyendo la estructura de fórmula (V)

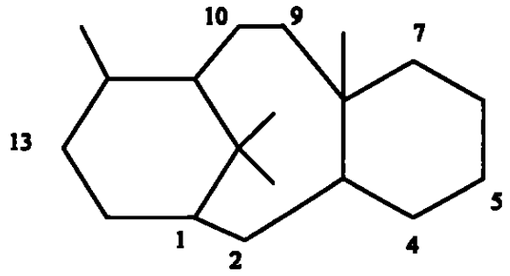


(V)

donde R_7 es seleccionado entre hidrógeno, alquil, fenil, alcohoxi, amina, fenoxi (sustituido o no sustituido); R_8 es seleccionado entre hidrógeno, alquil, hidroxialquil, alcohoxialquil, aminoalquil, fenil (sustituido o no sustituido), alfa o beta-naftil; y R_9 es seleccionado entre hidrógeno, alcanoil, alcanoil sustituido, y aminoalcanoil; donde las sustituciones se refieren a hidroxilo, sulfidril, todo-alcohoxil, carboxil, halógeno, tioalcohoxil, N,N-dimetilamino, alquilamino, dialquilamino, nitro, y -OSO_3H, y /o pueden se referir a grupos conteniendo tales sustituciones como; R_2 es seleccionado entre grupos conteniendo hidrógeno u oxígeno, tales como hidrógeno, hidroxilo, alcoil, alcanoiloxi, aminoalcanoiloxi, y peptidialcanoiloxi; R_3 es seleccionado entre grupos conteniendo hidrógeno u oxígeno, tales como hidrógeno, hidroxilo, alcoil, alcanoiloxi, aminoalcanoiloxi, y peptidialcanoiloxi, y puede aún ser un grupo conteniendo silil o un grupo conteniendo azufre; R_4 es seleccionado entre acil, alquil, alcanoil, aminoalcanoil, peptidilalcanoil y aroil; R_5 es seleccionado entre acil, alquil, alcanoil, aminoalcanoil, peptidilalcanoil y aroil; R_6 es seleccionado entre grupos conteniendo hidrógeno u oxígeno, tales como hidrógeno, hidroxilo alcoil, alcanoiloxi, aminoalcanoiloxi, y peptidialcanoiloxi.

[0292] En un aspecto, los análogos y derivados del paclitaxel útiles como inhibidores del ciclo celular son divulgados en la Aplicación de Patente Internacional PCT Nº WO 93/10076. Como divulgado en esa publicación, el análogo o derivado debe poseer una cadena lateral fijada al núcleo del taxano en C_{13}, como está mostrado en la estructura con fórmula VI, con el objetivo de conferir una actividad antitumor al taxano.

(VI)



[0293] WO 93/10076 divulga que el núcleo del taxano puede ser sustituido en cualquier posición a excepción de los grupos metilo existentes. Las sustituciones pueden incluir, por ejemplo, hidrógeno, alcanoiloxi, alquenoiloxi, ariloiloxi. Además de eso, los grupos oxo pueden ser fijados a los carbonos identificados como 2, 4, 9, y /o 10. Además, un anillo oxetano puede estar ligado a los carbonos identificados como 4 y 5. Y además, un anillo oxirano puede estar ligado al carbono identificado como 4.

[0294] En un aspecto, un inhibidor del ciclo celular a base de taxano útil en la presente invención es divulgado en la Patente EE.UU. 5.440.056, la cual divulga el 9-deoxo taxanos. Esos son compuestos que tienen deficiencia de un grupo oxo en el carbono identificado como 9 en la estructura del taxano mostrada abajo (fórmula VI). EL anillo de taxano puede ser sustituido en los carbonos identificados como 1, 7 y 10 (de manera independiente) con H, OH, O-R, u o-CO-R donde R es un alquil o un aminoalquil. De la misma forma, ele puede ser sustituido en los carbonos identificados como 2 y 4 (de manera independiente) con grupos ariol, alcanoil, aminoalcanoil o alquil. La cadena lateral de fórmula (V) puede ser sustituida en R_7 y R_8 (de manera independiente) con anillos fenil, anillos fenil sustituidos,

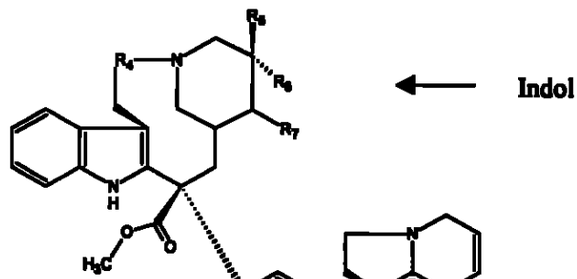
alcanos/alquenos lineal es, y grupos conteniendo H, u o N. R_9 puede ser sustituido por H, o un grupo alcanoil sustituido o no sustituido.

[0295] Los taxanos en general, y el paclitaxel en particular, es considerado funcionar como un inhibidor del ciclo celular por la acción como un agente anti-microtúbulo, y más específicamente como un estabilizador. Esos compuestos se mostraron útiles en el tratamiento de desordenes proliferativas, incluyendo: cánceres en el pulmón sin células pequeñas (NSC - non-small cell); en el pulmón con célula pequeña; en la mama; en la próstata; en la cervical; endometrial; en la cabeza y en el cuello.

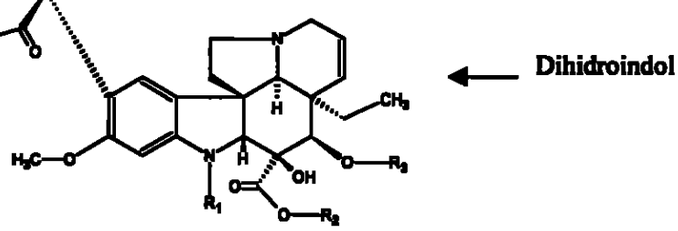
[0296] En un otro aspecto, el agente anti-microtúbulo (inhibidor microtúbulo) es la albendazol (ácido carbámico, [5-(propiltio)-1H-benzimidazol-2-il]-, metil éster), LY-355703 (1,4-dioxa-8,11-diazaciclohexadec-13-eno-2,5,9,12-tetrona, 10-[(3-cloro-4-metoxifenil)metil]-6,6-dimetil-3-(2-metilpropil)-16-[(1S)-1-[(2S,3R)-3-feniloxiranil]etil]-, (3S,10R,13E,16S)-), vindesina (vincaleucoblastina, 3-(aminocarbonil)-O4-deacetil-3-de(metoxicarbonil)-), o WAY-174286

[0297] En un otro aspecto, el inhibidor del ciclo celular es un alcalóide de vinca. Los alcalóides de las vincas poseen las siguientes estructuras generales de fórmulas (VI) y (VII). Ellos son dímeros indol-dihidroindol.

(VI)



(VII)

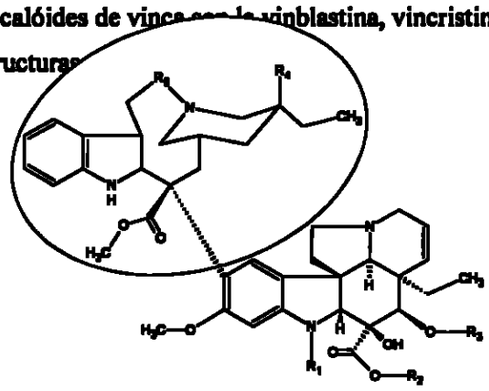


[0298] Como divulgado en la Patente EE.UU. Nº 4.841.045 y 5.030.620, R_1 puede ser un grupo formil o metil o alternativamente H. R_1 también puede ser un grupo alquil o un aldehído-alquil sustituido (por ejemplo, CH_2CHO). R_2 es típicamente un grupo CH_3 o NH_2; entretanto ele puede ser sustituido alternativamente con un éster alquil inferior o el enlace éster para el núcleo dihidroindol puede ser sustituida con C(O)-R donde R es NH_2, un éster aminoácido o un éster péptido. R_3 es típicamente $C(O)CH_3$, CH_3 o H. Alternativamente, un fragmento de proteína puede ser ligado por un grupo bifuncional, tales como el aminoácido maleoil. R_3 también puede ser sustituido para formar un éster alquil que puede aún ser sustituido. R_4 puede ser $-CH_2-$ o un único enlace. R_5 y R_6 pueden ser H, OH o un alquil inferior, típicamente $-CH_2CH_3$. Alternativamente R_6 y R_7 pueden formar entre sí un anillo oxetano. R_7

puede alternativamente ser H. sustituciones adicionales incluyen moléculas donde grupos metil son sustituidos por otros grupos alquil, y donde anillos insaturados pueden ser derivados por la adición de un grupo lateral tal como un grupo alcano, alqueno, alquino, halógeno, éster, amida o amina.

[0299] Ejemplos de alcalóides de vinca con la vinblastina, vincristina, sulfato de vincristina, vindesina, y vinorelbina, con las estructuras

(VIII)

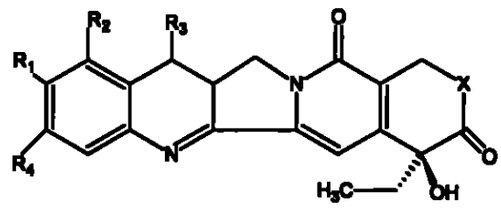


	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
Vinblastina:	CH_3	CH_3	$C(O)CH_3$	OH	CH_2
Vincristina:	CH_2O	CH_3	$C(O)CH_3$	OH	CH_2
Vindesina:	CH_3	NH_2	H	OH	CH_2
Vinorelbina:	CH_3	CH_3	CH_3	H	Enlace simple

[0300] Los análogos exigen típicamente el grupo lateral (área sombreada) para que tengan actividad. Esos compuestos son considerados actuar como inhibidores del ciclo celular mediante el su funcionamiento como agente anti-microtúbulo, y más específicamente para inhibir la polimerización. Esos compuestos se muestran útiles en el tratamiento de desordenes proliferativas, incluyendo cánceres del pulmón NSC; pequeñas células del pulmón; de la mama; de la próstata; del cerebro; de la cabeza y del cuello; retinoblastoma; de la vesícula o vejiga; y del pene; y sarcoma del tejido blando.

[0301] En un otro aspecto, el inhibidor del ciclo celular es una camptotecina, o un análogo o un derivado de la misma. Las camptotecinas poseen la siguiente estructura general con fórmula (IX):

(IX)

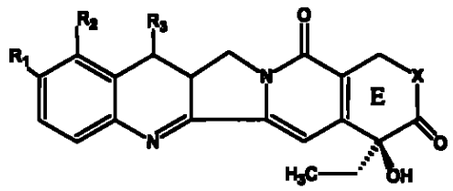


[0302] En esa estructura, X es típicamente O, pero también puede ser otros grupos, por ejemplo, NH en el caso de derivados de la 21-lactama. R_1 es típicamente H u oH, pero puede ser otros grupos, por ejemplo, un alcano C_{1-3} con terminación hidroxilada. R_2 es típicamente H o una amina conteniendo grupo tales como $(CH_3)_2NHCH_2$, pero puede ser otros grupos por ejemplo, NO_2, NH_2, halógeno (como divulgado en, por ejemplo, la Patente EE.UU. 5.552.156) o un alcano curto que contiene esos grupos. R_3 es típicamente H o un alquil curto tal como C_2H_5. R_4 es típicamente H pero puede ser otros grupos, por ejemplo, un grupo metilenodioxi con R_1.

[0303] Ejemplos de compuestos camptotecina incluyen topotecan, irinotecan (CPT-11), 9-aminocamptotecina, 21-lactam-20(S)-camptotecina, 10,11-metilenodioxicamptotecina, SN-38, 9-

nitrocamptotecina, 10-hidroxicamptotecina. Ejemplos de compuestos poseen las estructuras de fórmula (X):

(X)



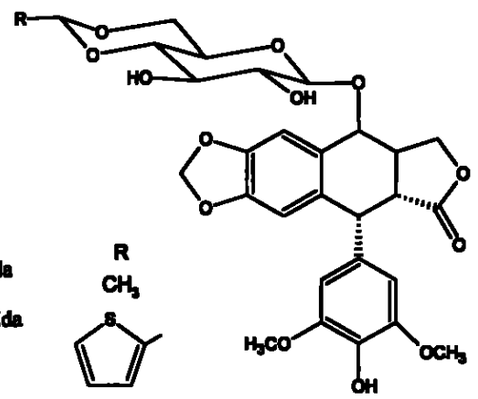
	R_1	R_2	R_3
Camptothecin:	H	H	H
Camptotecina:	OH	$(CH_3)_2NHCH_2$	H
Topotecán:	OH	H	C_2H_5

X: O for most analogs, NH for 21-lactam analogs
X: O para la mayoría de los análogos, NH para los análogos de 21-lactama

[0304] Las camptotecinas poseen los cinco anillos aquí mostrados. El anillo identificado como Y debe estar intacto (la forma lactona en lugar de carboxilato) para máxima actividad y mínima toxicidad. Esos compuestos son útiles como inhibidores del ciclo celular, donde ellos pueden funcionar como inhibidores de la topoisomerasa I y /o agentes de fragmentación del ADN. Ellos fueron útiles en el tratamiento de desordenes proliferativas, incluyendo, por ejemplo, cánceres del pulmón NSC; pequeña célula del pulmón; y cervical.

[0305] En un otro aspecto, el inhibidor del ciclo celular es una podofilotoxina, o un derivado o análogo de la misma. Ejemplos de compuestos de ese tipo son la etoposida o teniposida, las cuales poseen las siguientes estructuras de fórmula (XI):

(XI)



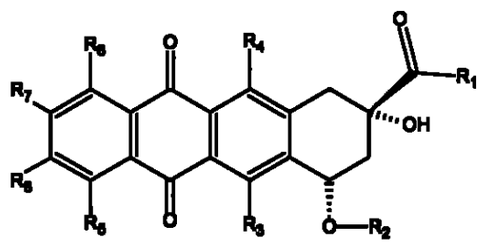
	R
Etoposida	CH_3
Teniposida	S

[0306] Esos compuestos son considerados funcionar como inhibidores del ciclo celular por ser inhibidores de la topoisomerasa II y /o por agentes de fragmentación del ADN. Ellos se mostraron útiles como antiagentes proliferactivos en, por ejemplo, cánceres de pulmón con pequeñas células, de la próstata, y del cerebro, y en retinoblastoma.

[0307] Un otro ejemplo de un inhibidor ADN topoisomerasa es el lurtotecano dihidrocloruro (11H-1,4-dioxino[2,3-g]pirano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-9,12(8H,14H)-diona, 8-etil-2,3-dihidro-8-hidroxi-15-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-, dihidrocloruro, (S)-).

[0308] En un otro aspecto, el inhibidor del ciclo celular es una antraciclina. Las antraciclinas poseen la siguiente estructura general de fórmula (XII), donde los grupos R pueden ser una variedad de grupos orgánicos:

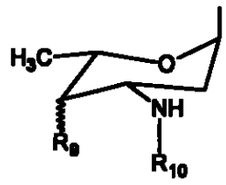
(XII)



[0309] De acuerdo con la Patente EE.UU. 5.594.158, grupos R adecuados son: R_1 es CH_3 o CH_2OH; R_2 es la daunosamina o H; R_3 y R_4 son, independiente, uno entreOH, NO_2, NH_2, F, Cl, Br, I, CN, H o grupos derivados de esos; R_{5-7} son todos H o R_5 y R_6 son H y R_7 y R_8 son alquil o halógeno, o viceversa: R_7 y R_8 son H y R_5 y R_6 son alquil o halógeno.

[0310] De acuerdo con la Patente EE.UU. 5.843.903, R_2 puede ser un péptido conjugado. De acuerdo con la Patente EE.UU. Nº 4.215.062 y 4.296.105, R_5 puede ser OH o un grupo alquil con enlace éter. R_1 también puede estar ligado al anillo antraciclina por medio de un otro grupo que no C(O), tal como un grupo alquil o alquil ramificado que posee el grupo de enlace funcional C(O) en la su extremidad, tales como $-CH_2CH(CH_2-X)C(O)-R_1$, donde X es H o un grupo alquil (ver, por ejemplo, Patente EE.UU. 4.215.062). R_2 puede ser alternativamente un grupo ligado por el grupo funcional =N-NHC(O)-Y, donde Y es un grupo tal como un fenil o un anillo fenil sustituido. Alternativamente R_3 puede tener la siguiente estructura de fórmula (XIII):

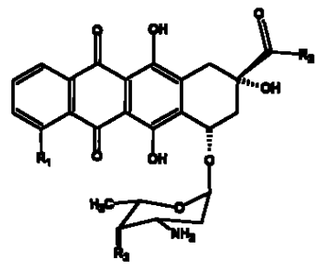
(XIII)



donde R_9 es OH o en el plano del anillo o fuera de él, o es un segundo grupo funcional azúcar tal como R_3. R_{10} puede ser H o formar una amina secundaria con un grupo tal como un grupo aromático, un grupo heterocíclico con 5 o 6 miembros saturado o parcialmente insaturado que posee por lo menos un nitrógeno en el anillo (ver la Patente EE.UU. 5.843.903). Alternativamente, R_{10} puede ser derivado de un aminoácido, que posee la estructura $-C(O)CH(NHR_{11})(R_{12})$, donde R_{11} es H, o forma un alquileno con miembro C_{3-4} con R_{12}. R_{12} puede ser H, alquil, aminoalquil, amina, hidroxi, mercapto, fenil, benzil o metiltio (ver la Patente EE.UU. 4.296.105).

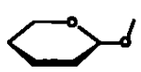
[0311] Ejemplos de antraciclinas son doxorubicina, daunorubicina, idarubicina, epirubicina, pirarubicina, zorubicina, y carubicina. Compuestos adecuados poseen estructuras con la fórmula (XIV):

(XIV)

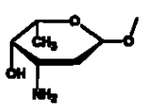


	R_1	R_2	R_3
Doxorubicina	OCH_3	CH_2OH	OH fuera del plano del anillo
Epirubicina	OCH_3	CH_2OH	OH en el plano del anillo
Epímero 4' de la doxorubicina			
Daunorubicin	OCH_3	CH_3	OH fuera del plano del anillo
Idarubicina	H	CH_3	OH fuera del plano del anillo
Pirarubicina	OCH_3	OH	A
Zorubicina	OCH_3	$=N\text{-}NHC(O)C_6H_5$	B
Carubicina	OH	CH_3	B

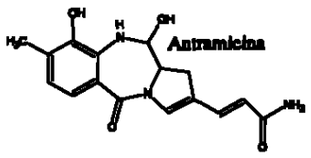
A:



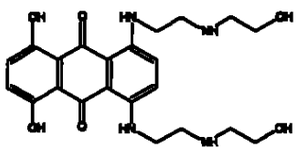
B:



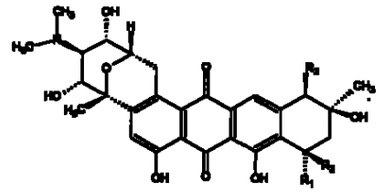
[0312] Otras antraciclinas adecuadas son la antramicina, mitoxantrona, menogaril, nogalamicina, aclacinomicina A, olivomicina A, cromomicina A_3, y plicamicina con las estructuras:



Antramicina



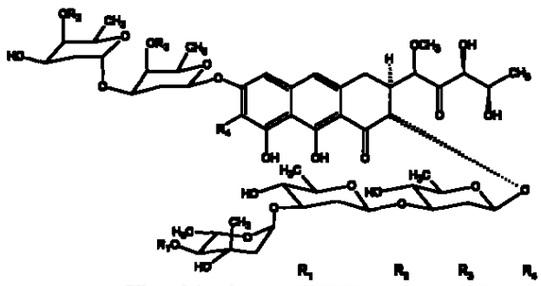
Mitoxantrona



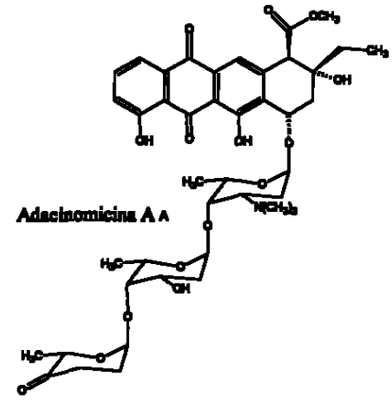
	R_1	R_2	R_3
Menogaril	H	OCH_3	H
Nogalamicina	O-azúcar	H	$COOCH_3$

Azúcar:





	R_1	R_2	R_3	R_4
Olivomicina A	$COCH(CH_3)_2$	CH_3	$COCH_3$	H
Cromomicina $A3_{1/2}$	$COCH_3$	CH_3	$COCH_3$	CH_3
Plicamicina	H	H	H	CH_3



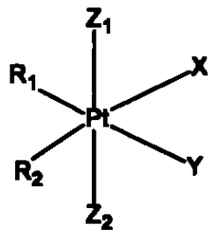
Adacinomicina A A

[0313] Esos compuestos son considerados funcionar como inhibidores del ciclo celular por ser inhibidores de la topoisomerasa y /o por ser agentes de fragmentación del ADN. Ellos fueron considerados útiles en el tratamiento de desordenes proliferativas, incluyendo cánceres del pulmón con

células pequeñas; de la mama; endometrial; de la cabeza y del cuello; retinoblastoma; del hígado; del ducto biliar; de células minúsculas; y de la vejiga y vesícula; y sarcoma del tejido blando.

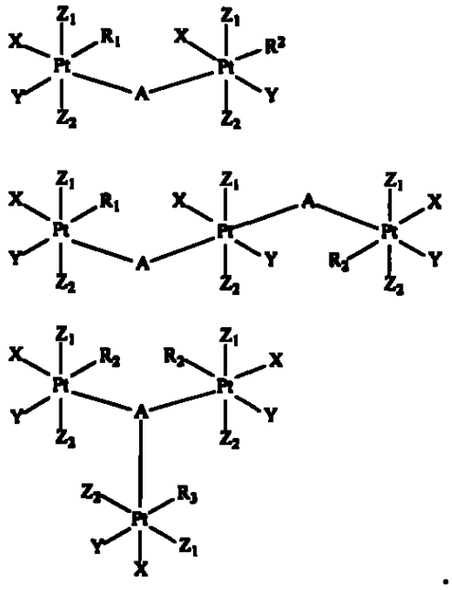
[0314] En un otro aspecto, el inhibidor del ciclo celular es un compuesto de platino. En general, los complejos de platino adecuados pueden ser del tipo Pt(II) o Pt(IV) y poseen esa estructura básica de fórmula (XV):

(XV)

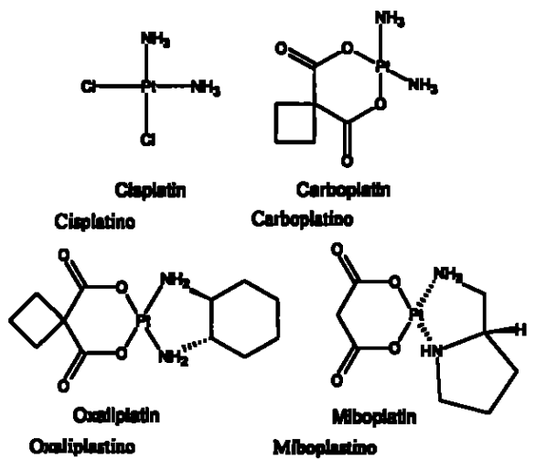


donde X y Y son grupos aniónicos que deja grupos tales como sulfato, fosfato, carboxilato, y halógeno; R_1 y R_2 son alquil, amina, amino alquil y cualquier un puede también ser sustituido, y son básicamente grupos inertes o de ponte. Para complejos Pt(II), Z_1 y Z_2 son no existentes. Para Pt(IV), Z_1 y Z_2 pueden ser grupos aniónicos tales como halógeno, hidroxi, carboxilato, éster, sulfato o fosfato. Ver, por ejemplo, Patente EE.UU. Nº 4.588.831 y 4.250.189.

[0315] Complejos de platino adecuados pueden contener múltiples átomos de Pt. Ver, por ejemplo, la Patente EE.UU. Nº 5.409.915 y 5.380.897. Por ejemplo, complejos bisplatino y triplatino del tipo:



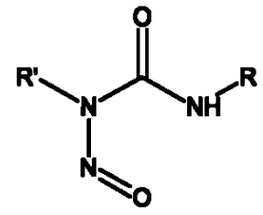
[0316] Ejemplos de compuestos de platino son la cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, y miboplatino que posee las estructuras:



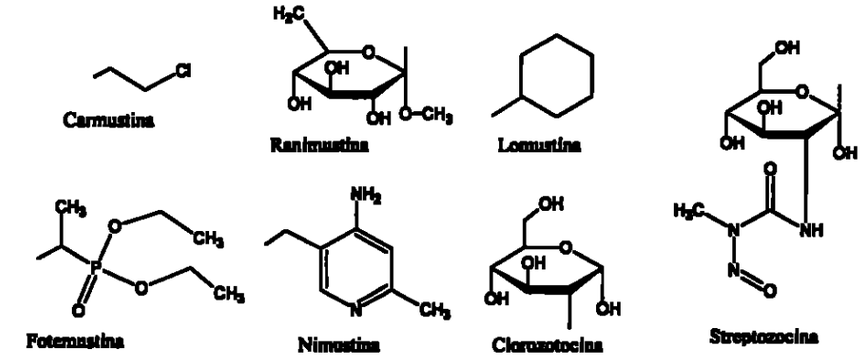
[0317] Esos compuestos son considerados funcionar como inhibidores del ciclo celular por la enlace al ADN, es decir, actuando como agentes alquilantes del ADN. Esos compuestos se mostraron útiles en el tratamiento desordenes proliferativas celulares, incluyendo, por ejemplo, cánceres del pulmón NSC; del pulmón con células pequeñas; de la mama; cervical; del cerebro; de la cabeza y del cuello; del esófago; retinoblastoma; del hígado; del ducto biliar; de la vejiga o vesícula; del pene; y de la vulva; y sarcoma del tejido blando.

[0318] En un otro aspecto, el inhibidor del ciclo celular es una nitrosourea. Las Nitrosoureas poseen la siguiente fórmula general (XVI), donde grupos R típicos están mostrados abajo.

(XVI)



Grupo R:

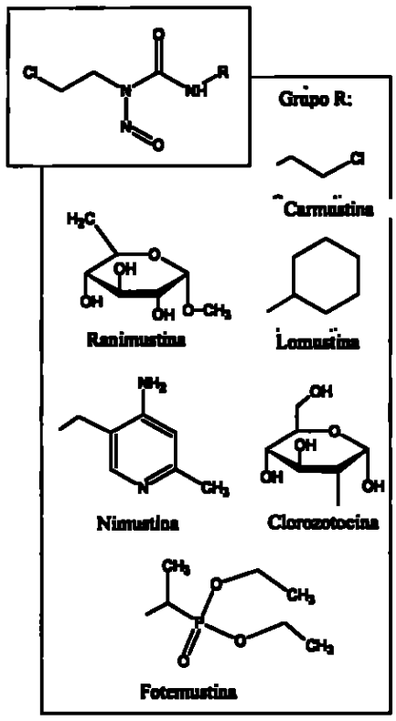


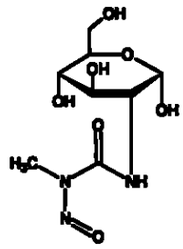
[0319] Otros grupos R adecuados incluyen los grupos alcanos cíclicos, alcanos, halógenos sustituidos, azúcares, grupos aril y heteroaril, fosfonil y sulfonil. Como divulgado en la Patente EE.UU. Nº 4.367.239, R pueden ser adecuadamente CH_2-C(X)(Y)(Z), donde X y Y pueden ser los mismos miembros o miembros diferentes de los siguientes grupos: fenil, ciclohexil, o un grupo fenil o ciclohexil sustituido con grupos tales como halógeno, alquil inferior (C_{1-4}), trifluor metil, ciano, fenil, ciclohexil, alquil inferioroxi (C_{1-4}). Z posee una de las siguientes estructuras: -alquileno-N-R_1R_2, donde R_1 y R_2 pueden ser los mismos miembros o miembros diferentes de los siguientes grupos: alquil inferior (C_{1-4}) y benzil, o R_1 y R_2 juntos pueden formar un grupo heterocíclico con 5 o 6 miembros saturados tales como pirrolidina, piperidina,

morfolina, tiomorfolina, N-alquil inferior piperazina, donde el heterocíclico puede ser opcionalmente sustituido con grupos alquil inferior.

[0320] Como divulgado en la Patente EE.UU. Nº 6.096.923, R y R' de fórmula (XVI) pueden ser los mismos o diferentes, donde cada un puede ser un hidrocarburo sustituido o no sustituido que posee entre 1-10 carbonos. Las substituciones pueden incluir hidrocarbil, halo, éster, amida, ácido carboxílico, éter, tioéter y grupos alcohol. Como divulgado en la Patente EE.UU. Nº 4.472.379, R de fórmula (XVI) puede ser un enlace amida y una estructura piranose (por ejemplo, metil 2'-(N-(N-(2-cloroetil)-N-nitroso-carbamoil)-glicil)amina-2'-deoxi-α-D-glucopiranósido). Como divulgado en la Patente EE.UU. Nº 4.150.146, R de fórmula (XVI) puede ser un grupo alquil de 2 a 6 carbonos y puede ser sustituido con un grupo éster, sulfonil, o hidroxilo. Ele también puede ser sustituido con un ácido carboxílico o un grupo $CONH_2$.

[0321] Ejemplos de nitrosoureas son BCNU (carmustina), metil-CCNU (semustina), CCNU (lomustina), ranimustina, nimustina, clorozotocina, fotemustina, y estreptozocina, que posee las siguientes estructuras:



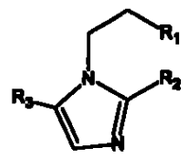


[0322] Esos compuestos nitrosourea son considerados funcionar como inhibidores del ciclo celular por el enlace al ADN, es decir, funcionando como agentes alquilantes del Agentes de alquilación del ADN. Esos inhibidores del ciclo celular se mostraron útiles en el tratamiento de desordenes proliferativas celulares tales como, por ejemplo, cánceres de células muy pequeñas; del pulmón con células pequeñas; melanoma; y del cerebro.

[0323] En un otro aspecto, el inhibidor del ciclo celular es un

nitroimidazol , donde los ejemplos de nitroimidazoles son el metronidazol, benzidazol, etanidazol, y misonidazol, que poseen la estructura de fórmula (XVII):

(XVII)

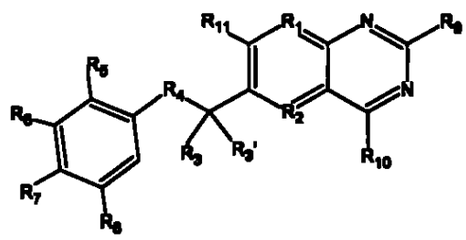


	R_1	R_2	R_3	
Metronidazole	OH	CH_3	NO_2	Metrodinazol
Benznidazole	$C(O)NHCH_2$-benzyl	NO_2	H	Benzinidazol
Etanidazole	$CONHCH_2CH_2OH$	NO_2	H	Etanidazol

[0324] Compuestos nitroimidazoles adecuados son divulgados en, por ejemplo, la Patente EE.UU. N° 4.371.540 y 4.462.992.

[0325] En un otro aspecto, el inhibidor del ciclo celular es un antagonista del ácido fólico, tales como el metotrexato o los derivados o análogos del mismo, incluyendo edatrexato, trimetrexato, raltitrexado, piritrexima, denopterina, tomudex, y pteropterina. Análogos del metotrexato poseen la siguiente estructura general de fórmula (XVIII):

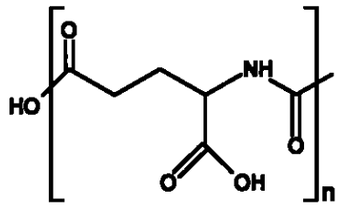
(XVIII)



[0326] Una identidad del grupo R grupo puede ser seleccionada entre grupos orgánicos, particularmente aquellos grupos establecidos en la Patente EE.UU. N° 5.166.149 y 5.382.582. Por ejemplo, R_1 puede ser N, R_2 puede ser N o $C(CH_3)$, R_3 y R_3' puede ser H o alquil, por ejemplo, CH_3, R_4 puede ser un enlace

simple o NR, donde R es H o un grupo alquil. $R_{5,6,8}$ puede ser H, OCH_3, o alternativamente ellos pueden ser halógenos o grupos hidro. R_7 es un grupo lateral con estructura general de fórmula (XIX):

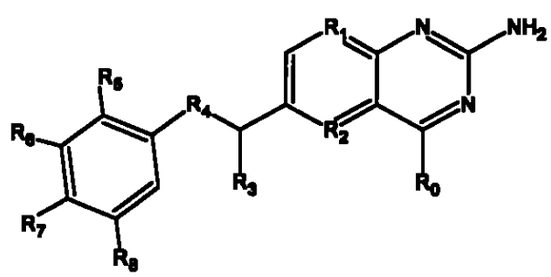
(XIX)



donde n = 1 para el metotrexato, n = 3 para la pteropterina. Los grupos carboxil en el grupo lateral pueden estar esterificados o en la forma de sales tales como un sal de Zn^{2+}. R_9 y R_{10} pueden ser NH_2 o pueden ser alquil sustituidos.

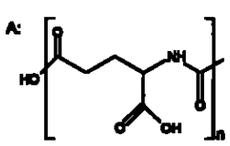
[0327] Ejemplos de compuestos antagonistas del ácido fólico poseen las estructuras de fórmulas (XX) y (XXI):

(XX)

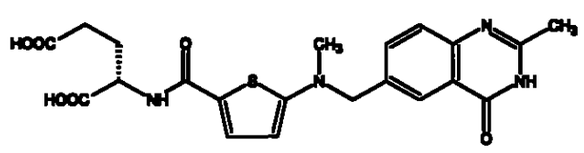


	R_9	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	R_6	R_7	R_8
Metotrexato	NH_2	N	N	H	$N(CH_3)$	H	H	A (n=1)	H
Edatrexato	NH_2	N	N	H	$N(CH_2CH_3)$	H	H	A (n=1)	H
Trimetrexato	NH_2	N	$C(CH_3)$	H	NH	H	OCH_3	OCH_3	OCH_3
Pteropterina	NH_2	N	N	H	$N(CH_3)$	H	H	A (n=3)	H
Denopterina	OH	N	N	CH_3	$N(CH_3)$	H	H	A (n=1)	H
Piritrexima	NH_2	N	$C(CH_3)$	H	single Enlace simple	OCH_3	H	H	OCH_3	H

A:



(XXI)

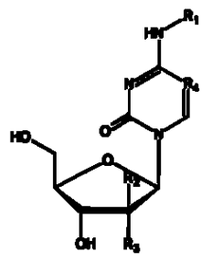


Tomudex

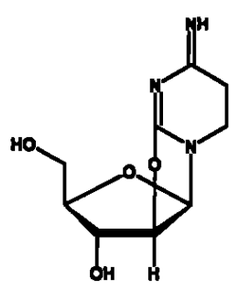
[0328] Esos compuestos son considerados funcionar como inhibidores del ciclo celular sirviendo como antimetabolitos del ácido fólico. Ellos fueron mostrados ser útiles en el tratamiento de desordenes proliferativas celulares incluyendo, por ejemplo, el sarcoma de tejido blando, cánceres del pulmón por células pequeñas, de la mama, del cerebro, de la cabeza y del cuello, de la vesícula y de la vejiga, y del pene.

[0329] En un otro aspecto, el inhibidor del ciclo celular es un análogo de la citidina, tal como citarabina o derivados o análogos de la misma, incluyendo enocitabina, FMdC ((E(-2'-deoxi-2'-(fluorometileno)citidina), gemcitabina, 5-azacitidina, ancitabina, y 6-azauridina. Ejemplos de compuestos que poseen la estructura de fórmula (XXII):

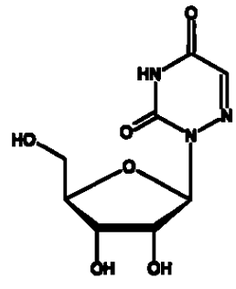
(XXII)



	R_1	R_2	R_3	R_4
Citarabina	H	OH	H	CH
Enocitabina	$C(O)(CH_2)_{20}CH_3$	OH	H	CH
Gemcitabina	H	F	F	CH
Azacitidina	H	H	OH	N
FMdC	H	CH_2F	H	CH



Ancitabina

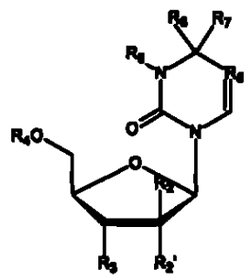


6-Azauridina

[0330] Esos compuestos son considerados funcionar como inhibidores del ciclo celular en la medida en que ellos actúan como antimetabolitos de la pirimidina. Esos compuestos se mostraron útiles en el tratamiento de desordenes proliferativas celulares incluyendo, por ejemplo, cánceres pancreáticos, de la mama, cervical, del pulmón NSC, y del ducto biliar.

[0331] En un otro aspecto, el inhibidor del ciclo celular es un análogo de la pirimidina. En un aspecto, los análogos de la pirimidina poseen la estructura general de fórmula (XXIII):

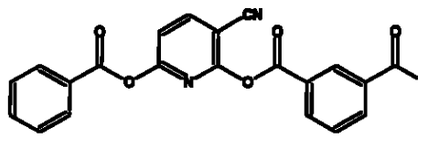
(XXIII)



donde las posiciones 2', 3' y 5' en el anillo de azúcar (R_2, R_3 y R_4, respectivamente) pueden ser H, hidroxilo, fosforil (ver, por ejemplo, la Patente EE.UU. 4.086.417) o éster (ver, por ejemplo, Patente EE.UU. 3.894.000). Los ésteres pueden ser de los tipos alquil, cicloalquil, aril o heterociclo/aril. EL carbono 2' puede ser hidroxilado o en R_2 o R_2', el otro grupo es H. Alternativamente, el carbono 2' puede ser sustituido con halógenos por ejemplo, flúor o difluor citidinas tales como Gemcitabina.

Alternativamente, el azúcar puede ser sustituido por un otro grupo heterocíclico tal como un grupo furil o un alcano, un alquil éter o un alcano ligado la amida tal como $C(O)NH(CH_2)_5CH_3$. La 2ª amina puede ser sustituida por un acil alifático (R_1) ligado a una amida (ver, por ejemplo, la Patente EE.UU. 3.991.045) o un enlace uretana (ver, por ejemplo, la Patente EE.UU. 3.894.000). Ele también puede ser sustituido para formar una sal de amonio cuaternario. R_5 en el anillo pirimidina puede ser N o CR, cuando R es H, grupos conteniendo halógenos, o alquil (ver, por ejemplo, la Patente EE.UU. Nº 4.086.417). R_6 y R_7 pueden formar entre sí un grupo oxo o R_6 = -NH-R_1 y R_7 = H. R_8 es H o R_7 y R_8 juntamente pueden formar un enlace doble o R_8 puede ser X, donde X es una estructura con fórmula (XXIV):

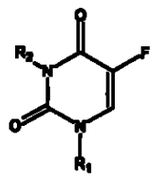
(XXIV)



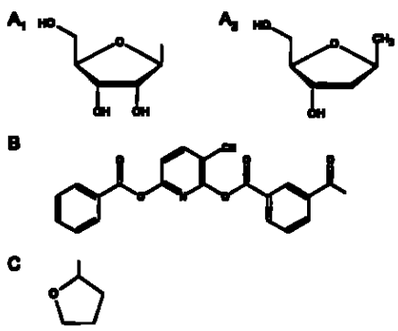
[0332] Análogos específicos de la pirimidina son divulgados en la Patente EE.UU. Nº 3.894.000 (ver, por ejemplo, 2'-O-palmitil-ara-citidina, 3'-O-benzoil-ara-citidina, y más de 10 otros ejemplos); la Patente EE.UU. Nº 3.991.045 (ver, por ejemplo, N4-acil-1-β-D-arabinofuranosilcitosina, y numerosos derivados de grupos acilo como allá listado, tales como palmitoil).

[0333] En un otro aspecto, el inhibidor del ciclo celular es un análogo de la fluoropirimidina, tal como el 5-fluorouracil, o un análogo o derivado del mismo, incluyendo carmofur, doxifluridina, emitefur, tegafur, y floxuridina. Los ejemplos de compuestos poseen las estructuras con fórmulas (XXV):

(XXV)

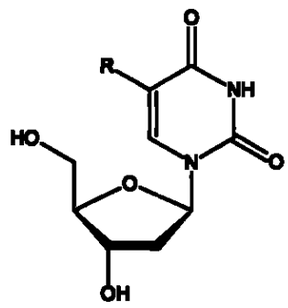


	R_1	R_2
5-Fluorouracilo	H	H
Carmofur	$C(O)NH(CH_2)_5CH_3$	H
Doxifluridina	A_1	H
Floxuridina	A_2	H
Emitefur	$CH_2OCH_2CH_3$	B
Tegafur	C	H



[0334] Otros análogos adecuados de la fluoropirimidina incluyen 5-FudR (5-fluoro-deoxiuridina), o un análogo o derivado de la misma, incluyendo 5-yodo-deoxiuridina (5-IudR), 5-bromodeoxiuridina (5-BudR), fluorouridina trifosfato (5-FUTP), y fluor-deoxiuridina monofosfato (5-dFUMP). Los ejemplos de compuestos poseen las estructuras de fórmula (XXVI):

(XXVI)

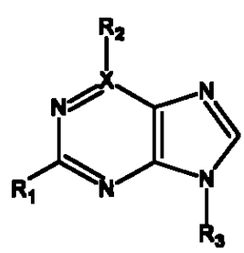


5-Fluor-2'-deoxiuridina: R = F
5-Bromo-2'-deoxiuridina: R = Br
5-Yodo-2'-deoxiuridina: R = I

[0335] Esos compuestos son considerados funcionar como inhibidores del ciclo celular sirviendo como antimetabolitos de pirimidina. Esos compuestos se mostraron útiles en el tratamiento de desordenes proliferativas celulares tales como los cánceres de la mama, cervical, no-melanoma de la pele, de la cabeza y del cuello, del esófago, del ducto biliar, pancreático, de células minúsculas, del pene, y de la vulva.

[0336] En un otro aspecto, el inhibidor del ciclo celular es un análogo de la purina. Los análogos de la purina poseen la siguiente estructura general de fórmula (XXVII):

(XXVII)

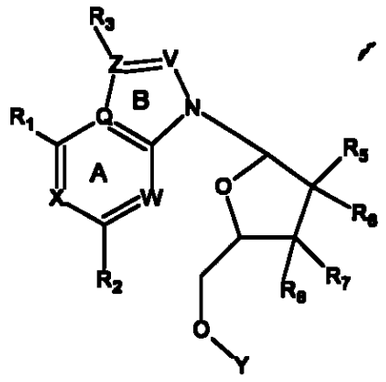


donde X es típicamente el carbono; R_1 es H, halógeno, amina o un fenil sustituido; R_2 es H, una amina primaria, secundaria o terciaria, un grupo conteniendo azufre, típicamente –SH, un alcano, un alcano cíclico, un heterocíclico o un azúcar; R_3 es H, un azúcar (típicamente una estructura furanosa o piranosa), un azúcar sustituido o un grupo aril o alcano cíclico o heterocíclico. Ver, por ejemplo, la Patente EE.UU. Nº 5.602.140 para compuestos de ese tipo.

[0337] En el caso de pentostatina, X-R2 es $-CH_2CH(OH)-$. En ese caso un segundo átomo de carbono es inserido en el anillo entre X y el átomo de nitrógeno adyacente. El enlace doble X-N se torna un enlace simple.

[0338] La patente EE.UU. Nº 5.446.139 describe análogos adecuados de la purina del tipo que está mostrado en la estructura de fórmula (XXVIII):

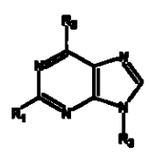
(XXVIII)



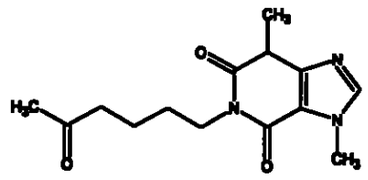
donde N significa nitrógeno y V, W, X, Z puede ser el carbono o nitrógeno con las siguientes restricciones. El anillo A puede tener de 0 a 3 átomos de nitrógeno en la su estructura. Si dos nitrógenos están presentes en el anillo A, uno debe estar en la posición W. Si sólo uno está presente, él no debe estar en la posición Q. V y Q no deben ser simultáneamente nitrógeno. Z y Q no deben ser simultáneamente nitrógeno. Si Z es nitrógeno, R_3 no está presente. Además de eso, R_{1-3} son independientemente uno entreH, halógeno, alquil C_{1-7}, alquenil C_{1-7}, hidroxilo, mercapto, alquiltio C_{1-7}, alcohoxi C_{1-7}, alqueniloxi C_{2-7}, aril oxi, nitro, conteniendo un grupo amino primario, secundario o terciario. R_{5-8} son H o hasta dos de las posiciones pueden contener independientemente uno entre OH, halógeno, ciano, azido, amino sustituido, R_5 y R_7 pueden formar entre sí un enlace. Y es H, un alquilcarbonil C_{1-7}, o un mono- di o tri fosfato.

[0339] Ejemplos adecuados de análogos de la purina incluyen 6-mercaptopurina, tiguanosina, tiamiprina, cladribina, fludaribina, tubercidina, puromicina, pentoxifilina; donde esos compuestos pueden ser opcionalmente fosforilados. Los ejemplos de compuestos poseen estructuras de fórmulas (XXIX) y (XXX):

(XXIX)



	R_1	R_2	R_3	A:	B:
6-Mercaptopurina	H	SH	H		
Tioguanosina	NH_2	SH	R		

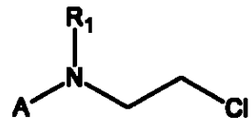
(XXX) 

Pentoxifilina

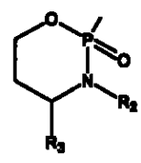
[0340] Esos compuestos son considerados funcionar como inhibidores del ciclo celular por servir como antimetabolitos de la purina.

[0341] En un otro aspecto, el inhibidor del ciclo celular es una mostaza de nitrógeno. Muitas mostazas de nitrógeno adecuadas son conocidas y son adecuadamente usadas como un inhibidor del ciclo celular en la presente invención. Las mostazas de nitrógeno adecuadas también son conocidas como ciclofosfamidas.

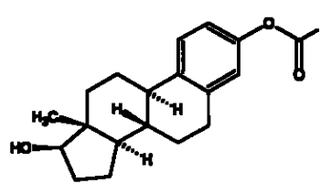
[0342] Una mostaza de nitrógeno preferida posee la estructura de fórmula general (XXXI):

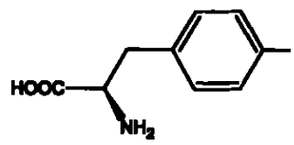
(XXXI) 

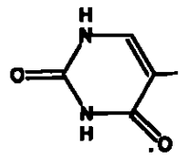
donde A es :

(A) 

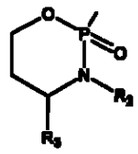
o $-CH_3$ u otro alcano, o alcano clorado, típicamente $CH_2CH(CH_3)Cl$, o un grupo policíclico tal como B, o un fenil sustituido tal como C o un grupo heterocíclico tal como D.

(B) 

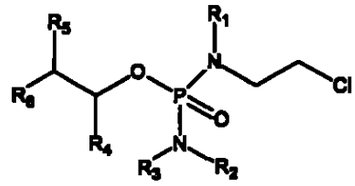
(C) 

(D) 

[0343] Ejemplos de mostazas de nitrógeno adecuadas están divulgados en la Patente EE.UU. Nº 3.808.297, donde A es :

(A) 

R_{1-2} son H o CH_2CH_2Cl; R_3 es H o grupos conteniendo oxígeno tales como hidroperoxi; y R_4 puede ser alquil, aril, heterocíclico. EL grupo funcional cíclico no precisa estar intacto. Ver, por ejemplo, la Patente EE.UU. Nº 5.472.956, 4.908.356, 4.841.085 que el siguiente tipo de estructura de fórmula (XXXII):

(XXXII) 

donde R_1 es H o CH_2CH_2Cl, y R_{2-6} son varios grupos sustituyentes.

[0344] Ejemplos de mostazas de nitrógeno incluyen la metilcloroetamina, y análogos o derivados de la misma, incluyendo hidrocloruro de óxido de metilcloroetamina, novembichina, y manomustina (un azúcar halogenado). Los ejemplos de compuestos poseen las siguientes estructuras:

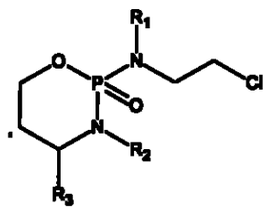


	R
Mecloretanima	CH_3
Novembichina	$CH_2CH(CH_3)Cl$

Óxido de Mecloretanima de HCl

[0345] La mostaza de nitrógeno puede ser la ciclofosfamida, ifosfamida, perfosfamida, o torofosfamida, donde esos compuestos poseen las estructuras de fórmula (XXXIII):

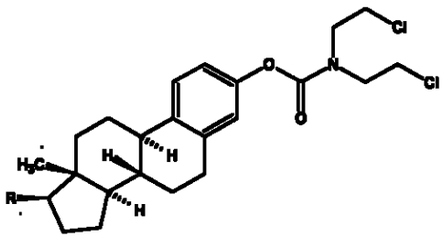
(XXXIII)



	R_1	R_2	R_3
Ciclofosfamida	H	CH_2CH_2Cl	H
Ifosfamida	CH_2CH_2Cl	H	H
Perfosfamida	CH_2CH_2Cl	H	OOH
Torofosfamida	CH_2CH_2Cl	CH_2CH_2Cl	H

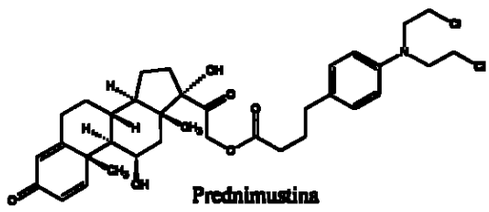
[0346] La mostaza de nitrógeno puede ser la estramustina, o un análogo o derivado de la misma, incluyendo fenesterina, prednimustina, y estramustina PO_4. De esa forma, los inhibidores del ciclo celular tipo mostazas de nitrógeno adecuados para la presente invención poseen las estructuras de fórmulas (XXXIV) y (XXXV):

(XXXIV)



	R
Estramustina	OH
Fenesterina	$C(CH_3)(CH_2)_2CH(CH_3)_2$

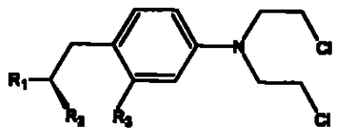
(XXXV)



Prednimustina

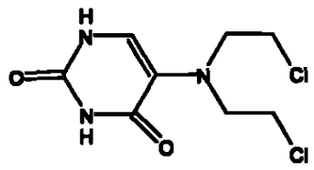
[0347] La mostaza de nitrógeno puede ser clorambucil, o un análogo o derivado del mismo, incluyendo melfalán y clormafazina. De esa forma, los inhibidores del ciclo celular del tipo mostaza de nitrógeno adecuado para presente invención poseen las estructuras de fórmula (XXXVI):

(XXXVI)



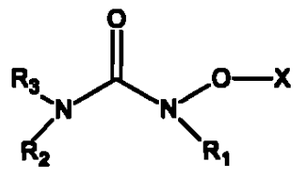
	R_1	R_2	R_3
Clorambucilo	CH_2COOH	H	H
Melfalán	COOH	NH_2	H
Clormafazina	H	Junto forma un anillo benceno	

La mostaza de nitrógeno puede ser mostaza uracilo, que posee la estructura de fórmula (XXXVII):

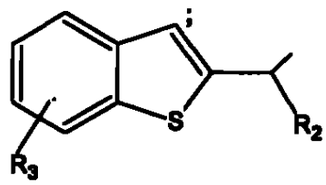
(XXXVII) 

[0348] Las mostazas de nitrógeno son consideradas funcionar como inhibidores del ciclo celular por servir como agentes alquilantes para el ADN. Las mostazas de nitrógeno se mostraron útiles en el tratamiento de desordenes proliferativas celulares que incluyen, por ejemplo, cánceres del pulmón con células pequeñas, de la mama, cervical, de la cabeza y del cuello, de la próstata, retinoblastoma, y sarcoma de tejidos blandos.

[0349] EL inhibidor del ciclo celular de la presente invención puede ser una hidroxiurea. Las hidroxiureas poseen la siguiente estructura general de fórmula (XXXVIII):

(XXXVIII) 

[0350] Hidroxiureas adecuadas son divulgado en, por ejemplo, la Patente EE.UU. Nº 6.080.874, donde R_1 es la grupo representado por la estructura de fórmula (XXXIX):

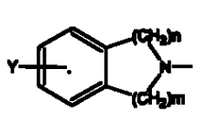
(XXXIX) 

ed R_3 es un grupo alquil que posee 1-4 carbonos y R_3 es uno entreH, acil, metil, etil, y misturas de los mismos, tales como un metiléter.

[0351] Otras hidroxiureas adecuadas son divulgadas en, por ejemplo, la Patente EE.UU. Nº 5.665.768, donde R_1 es un grupo cicloalquenil, por ejemplo N-(3-(5-(4-fluorofeniltio)-furil)-2-ciclopenten-1-il)N-hidroxiurea; R_2 es H o un grupo alquil que posee 1 a 4 carbons y R_3 es H; X es H o un cátion.

[0352] Otras hidroxiureas adecuadas son divulgadas en, por ejemplo, la Patente EE.UU. Nº 4.299.778, donde R_1 es un grupo fenil sustituido por un o más átomos de flúor; R_2 es un grupo ciclopropil; y R_3 y X son H.

[0353] Otras hidroxiureas adecuadas son divulgadas en, por ejemplo, la Patente EE.UU. Nº 5.066.658, donde R_2 y R_3 juntamente con el nitrógeno adyacente forman el que está representado en la estructura de fórmula (XL):

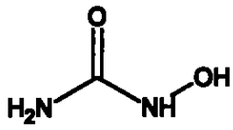


(XL)

donde m es 1 o 2, n es 0-2 y Y es un grupo alquil.

[0354] En un aspecto, la hidroxiurea posee la estructura con la fórmula (XLI):

(XLI)

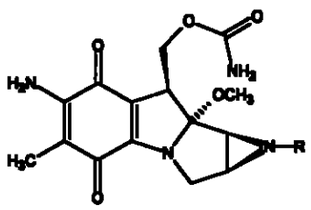


Hidroxiurea

[0355] Las hidroxiureas son consideradas funcionar como inhibidores del ciclo celular por servir en la inhibición de la síntesis del ADN.

[0356] En un otro aspecto, el inhibidor del ciclo celular es un mitomicina, tal como la mitomicina C, o un análogo o derivado de la misma, tal como la porfiromicina. Los ejemplos de esos compuestos poseen estructuras de fórmula (XLII):

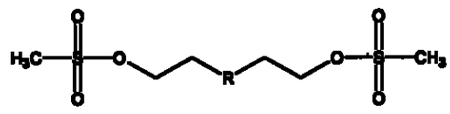
(XLII)



	R
Mitomicina C	H
Porfiromicina (N-metil Mitomicina)	CH_3

[0357] Esos compuestos son considerados funcionar como inhibidores del ciclo celular por servir como agentes alquilantes del ADN. Las mitomicinas se mostraron útiles en el tratamiento de desordenes proliferativas celulares tales como, por ejemplo, los cánceres del esófago, hígado, vejiga o vesícula, y de la mama.

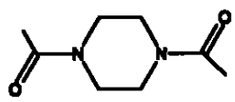
[0358] En un otro aspecto, el inhibidor del ciclo celular es un alquil sulfonato, tal como el busulfán, o un análogo o derivado de la misma, tal como treosulfán, improsulfán, piposulfán, y pipobroman. Los ejemplos de compuestos poseen las siguientes estructuras:

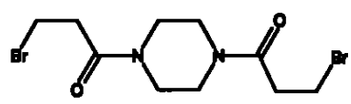


R

Busulfán
Improsulfán
Piposulfán

Enlace simple
$-CH_2-NH-CH_2-$



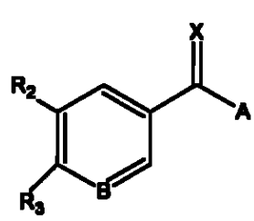


Pipobroman

[0359] Esos compuestos son considerados funcionar como inhibidores del ciclo celular por servir como Agentes de alquilación del ADN.

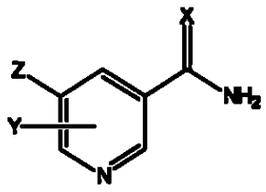
[0360] En un otro aspecto, el inhibidor del ciclo celular es una benzamida. En también un otro aspecto, el inhibidor del ciclo celular es una nicotinamida. Esos compuestos poseen la estructura básica de fórmula (XLIII):

(LXIII)



donde X es u o S; A es comúnmente NH_2 o también puede ser OH o un grupo alcohoxí; B es N o C-R_4, donde R_4 es H o un alcano hidroxilado con enlaces del tipo éter tales como el OCH_2CH_2OH, el alcano puede ser lineal o ramificado y puede contener un o más grupos hidroxilo. Alternativamente, B puede ser N-R_5 en cuyo caso el enlace doble en el anillo involucrando B es un enlace simple. R_5 puede ser H, y un grupo alquil o aril (ver, por ejemplo, Patente EE.UU. Nº 4.258.052); R_2 es H, OR_6, SR_6 o NHR_6, donde R_6 es un grupo alquil; y R_3 es H, un alquil inferior, un alquil inferior con enlace éter tal como –O-Me o –O-etil (ver, por ejemplo, Patente EE.UU. Nº 5.215.738).

[0361] Los compuestos benzamida adecuados poseen las estructuras de fórmula (XLIV):



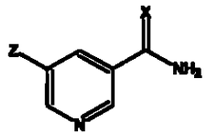
Benzamidas
X = O o S
Y = H, OR, CH_3, o acetoxi
Z = H, OR, SR, o NHR
R = grupo alquilo

(XLIV)

donde compuestos adicionales son divulgados en la Patente EE.UU. Nº 5.215.738, (que lista compuestos).

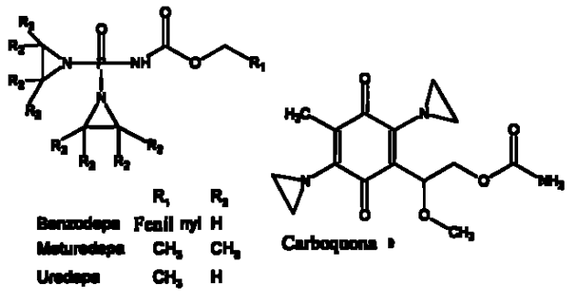
[0362] Compuestos nicotinamida adecuados poseen las estructuras de fórmula (XLV):

(XLV)

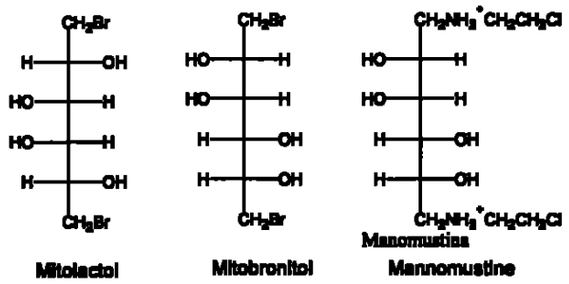


Nicotinamidas
X = O o S
Z = H, OR, SR, NHR
R = grupo alquilo

donde compuestos adicionales son divulgados en la Patente EE.UU. Nº 5.215.738,

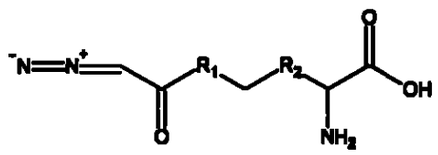


[0363] En un otro aspecto, el inhibidor del ciclo celular es un azúcar halogenado, tal como el mitolactol, o un análogo o derivado del mismo, incluyendo mitobronitol y manomustina. Los ejemplos de esos compuestos poseen las estructuras:



[0364] En un otro aspecto, el inhibidor del ciclo celular es un compuesto diazo, tal como azaserina, o un análogo o derivado de la misma, incluyendo 6-diazo-5-oxo-L-norleucina y 5-diazouracil (también un análogo de la pirimidina). Los ejemplos de esos compuestos poseen las estructuras de fórmula (XLVI):

(XLVI)



	R_1	R_2
Azarezina	O	Enlace simple single bond
6-diazo-5-oxo-L-norleucina - L-norleucine	Enlace simple single bond	CH_2

[0365] Otro compuestos que pueden servir como inhibidores del ciclo celular de acuerdo con la presente invención son pazeliptina; wortmanina; metoclopramida; RSU; butionina sulfoxima; tumérica; curcumina; AG337, un inhibidor de la síntesis del timidilato; levamisola; lentinana, un polisacarídeo; razoxana, un análogo del EDTA; indometacina; clorpromazina; α y β interferon; MnBOPP; gadolínio texafrina; 4-amina-1,8-naftalimida; derivado estaurosporina de CGP; y SR-2508.

[0366] De esa forma, en un aspecto, el inhibidor del ciclo celular es un agente de alilación del ADN. En un otro aspecto, el inhibidor del ciclo celular es un agente anti-microtúbulo. En un otro aspecto, el inhibidor del ciclo celular es un inhibidor de la topoisomerasa. En un otro aspecto, el inhibidor del ciclo celular es un agente de fragmentación del ADN. En un otro aspecto, el inhibidor del ciclo celular es un antimetabolito. En un otro aspecto, el inhibidor del ciclo celular funciona por la inhibición de la adenosina deaminasa (por ejemplo, como un análogo de la purina). En un otro aspecto, el inhibidor del ciclo celular funciona por la inhibición de la síntesis del anillo de purina y /o como un inhibidor de interconversión de nucleótidos (por ejemplo, como un análogo de la purina tal como la mercaptopurina). En un otro aspecto, el inhibidor del ciclo celular funciona por la inhibición de la reducción del dihidrofolato y /o como un bloque timidina monofosfato (por ejemplo, metotrexato). En un otro aspecto, el inhibidor del ciclo celular funciona causando daños al ADN (por ejemplo, bleomicina). En un otro aspecto, el inhibidor del ciclo celular funciona como un agente de intercalación del ADN y /o en la inhibición de la síntesis del RNA (por ejemplo, doxorubicina, aclarubicina, o detorubicina (ácido acético, dietoxi-, 2-[4-[(3-amina-2,3,6-trideoxi-alfa-L-lixo-hexopiranosil)oxi]-1,2,3,4,6,11-hexahidro-2,5,12-trihidroxi-7-metoxi-6,11-dioxo-2-naftacenil]-2-oxoetil éster, (2S-cis)-)). En un otro aspecto, el inhibidor del ciclo celular funciona por la inhibición de la síntesis de la pirimidina (por ejemplo, N-fosfonoacetil-L-aspartato). En un otro aspecto, el inhibidor del ciclo celular funciona por la inhibición de ribonucleótidos (por ejemplo, hidroxiurea). En un otro aspecto, el inhibidor del ciclo celular funciona por la inhibición de la timidina monofosfato (por ejemplo, 5-flúorouracil). En un otro aspecto, el inhibidor del ciclo celular funciona por la inhibición de la síntesis del ADN (por ejemplo, citarabina). En un otro aspecto, el inhibidor del ciclo celular funciona causando una formación de adución del ADN (por ejemplo, compuestos de platino). En un otro aspecto, el inhibidor del ciclo celular funciona por la inhibición de la síntesis de proteínas (por ejemplo, L-asparginasa). En un otro aspecto, el inhibidor del ciclo celular funciona por la inhibición de la función microtúbulo (por ejemplo, taxanos). En un otro aspecto, el inhibidor del ciclo celular actúa en una o más etapas en el camino biológico que está mostrado en la FIG. 1.

[0367] Inhibidores del ciclo celular adicionales útiles en la presente invención, así como una discusión de los mecanismos de acción, pueden ser encontrados en Hardman J.G., Limbird L.E. Molinoff R.B.,

Ruddon R W., Gilman A.G. editors, Chemoutroapy of Neoplastic Diseases in Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics Ninth Edition, McGraw-Hill Health Professions Division, Nueva York, 1996, pages 1225-1287. Ver también las Patentes EE.UU. N° 3.387.001; 3.808.297; 3.894.000; 3.991.045; 4.012.390; 4.057.548; 4.086.417; 4.144.237; 4.150.146; 4.210.584; 4.215.062; 4.250.189; 4.258.052; 4.259.242; 4.296.105; 4.299.778; 4.367.239; 4.374.414; 4.375.432; 4.472.379; 4.588.831; 4.639.456; 4.767.855; 4.828.831; 4.841.045; 4.841.085; 4.908.356; 4.923.876; 5.030.620; 5.034.320; 5.047.528; 5.066.658; 5.166.149; 5.190.929; 5.215.738; 5.292.731; 5.380.897; 5.382.582; 5.409.915; 5.440.056; 5.446.139; 5.472.956; 5.527.905; 5.552.156; 5.594.158; 5.602.140; 5.665.768; 5.843.903; 6.080.874; 6.096.923; y RE030561.

[0368] En una otra configuración, el inhibidor del ciclo celular es la camptotecina, mitoxantrona, etoposida, 5-fluor-uracil, doxorubicina, metotrexato, pelorusida A, mitomicina C, o un inhibidor CDK-2 o un análogo o derivado de cualquier miembro de la clase de compuestos listados.

[0369] En una otra configuración, el inhibidor del ciclo celular es HTI-286, plicamicina; o mitramicina, o un análogo o derivado de la misma.

[0370] Otros ejemplos de inhibidores del ciclo celular también incluyen, por ejemplo, 7-hexanoiltaxol (QP-2), citochalasina A, lantrunculina D, actinomicina-D, Ro-31-7453 (3-(6-nitro-1-metil-3-indolil)-4-(1-metil-3-indolil)pirrol-2,5-diona), PNU-151807, brostalicina, C2-ceramida, citarabina octofosfato (2(1H)-pirimidinona, 4-amina-1-(5-O-(hidroxi(octadeciloxi)fosfinil)-ß-D-arabinofuranosil)-, sal monosódico), paclitaxel (5ß,20-epóxi-1,2 alfa,4,7ß,10ß,13 alfa-hexahidroxitax-11-en-9-ona-4,10-diacetato-2-benzoato-13-(alfa-fenil-hipurato)), doxorubicina (5,12-naftacenediona, 10-((3-amina-2,3,6-trideoxi-alfa-L-lixo-hexopiranosil)oxi)-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-8-(hidroxiacetil)-1-metoxi-, (8S)-cis-), daunorubicina (5,12-naftacenediona, 8-acetil-10-((3-amina-2,3,6-trideoxi-alfa-L-lixo-hexopiranosil)oxi)-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-, (8S-cis)-), gemcitabina hidrocloruro (citidina, 2'-deoxi-2', 2'-difluor-, monohidrocloruro), nitacrina (1,3-propanodiamina, N,N-dimetil-N'-(1-nitro-9-acridinil)-), carboplatin (platino, diamina(1,1-ciclobutanodicarboxilato(2-))-, (SP-4-2)-), altretamina (1,3,5-triazina-2,4,6-triamina, N,N,N',N',N",N"-hexametil-), teniposida (furo(3',4':6,7)nafto(2,3-d)-1,3-dioxol-6(5aH)-ona, 5,8,8a,9-tetrahidro-5-(4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil)-9-((4,6-O-(2-tienilmetileno)-ß-D-glucopiranosil)oxi)-, (5R-(5alfa,5aß,8aAlfa,9ß(R*)))-), eptaplatin (platino, ((4R,5R)-2-(1-metiletil)-1,3-dioxolana-4,5-dimetanamina-kapa N4,kapa N5)(propanedioato(2-)-kapa O1, kapa O3)-, (SP-4-2)-), anrubicina hidrocloruro (5,12-naftacenodiona, 9-acetil-9-amina-7-((2-deoxi-ß-D-eritro-pentopiranosil)oxi)-7,8,9,10-tetrahidro-6,11-dihidroxi-, hidrocloruro, (7S-cis)-), ifosfamida (2H-1,3,2-oxazafosforina-2-amina, N,3-bis(2-cloroetil)tetrahidro-,2-óxido), cladribina (adenosina, 2-cloro-2'-deoxi-), mitobronitol (D-manitol, 1,6-dibromo-1,6-dideoxi-), fludaribina fosfato (9H-purin-6-amina, 2-fluoro-9-(5-O-fosfono-ß-D-arabinofuranosil)-), enocitabina (docosanamida, N-(1-ß-D-arabinofuranosil-1,2-dihidro-2-oxo-4-pirimidinil)-), vindesina (vincaleucoblastina, 3-(aminocarbonil)-O4-deacetil-3-de(metoxicarbonil)-), idarubicina (5,12-naftacenodiona, 9-acetil-7-((3-amina-2,3,6-trideoxi-alfa-L-lixo-hexopiranosil)oxi)-7,8,9,10-tetrahidro-6,9,11-trihidroxi-, (7S-cis)-), zinostatina (neocarzinostatina), vincristina (vincaleucoblastina, 22-oxo-), tegafur (2,4(1H,3H)-pirimidinadiona, 5-fluoro-1-(tetrahidro-2-furanil)-), razoxana (2,6-piperazinediona, 4,4'-(1-metil-1,2-etanodiil)bis-), metotrexato (ácido L-glutámico, N-(4-(((2,4-diamino-6-pteridinil)metil)metilamino)benzoil)-), raltitrexado (ácido L-glutámico,

N-((5-(((1,4-dihidro-2-metil-4-oxo-6-quinazolinil)metil)metilamino)-2-tienil)carbonil)-), oxaliplatin (platino, (1,2-ciclohexanodiamina-N,N')(etanodioato(2-)-O,O')-, (SP-4-2-(1R-trans))-), doxifluridina (uridina, 5'-deoxi-5-fluoro-), mitolactol (galactitol, 1,6-dibromo-1,6-dideoxi-), piraubicina (5,12-naftacenodiona, 10-((3-amina-2,3,6-trideoxi-4-O-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-alfa-L-lixo-hexopiranosil)oxi)-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-8-(hidroxiacetil)-1-metoxi-, (8S-(8 alfa, 10 alfa(S*)))-), docetaxel ((2R,3S)-N-carboxi-3-fenilisoserin\, N-tert-butil éster, 13-éster con 5ß,20-epóxi-1,2 alfa,4,7ß,10ß,13 alfa-hexahidroxitax-11-en-9-ona 4-acetato 2-benzoato-), capecitabina (citidina, 5-deoxi-5-fluoro-N-((pentiloxi)carbonil)-), citarabina (2(1H)-pirimidona, 4-amina-1-ß-D-arabino furanosil-), valrubicina (ácido pentanoico, 2-(1,2,3,4,6,11-hexahidro-2,5,12-trihidroxi-7-metoxi-6,11-dioxo-4-((2,3,6-trideoxi-3-((trifluoroacetil)amina)-alfa-L-lixo-hexopiranosil)oxi)-2-naftacenil)-2-oxoetil éster (2S-cis)-), trofosfamida (3-2-(cloroetil)-2-(bis(2-cloroetil)amina)tetrahidro-2H-1,3,2-oxazafosforina 2-óxido), prednimustina (pregna-1,4-dieno-3,20-diona, 21-(4-(4-(bis(2-cloroetil)amina)fenil)-1-oxobutoxi)-11,17-dihidroxi-, (11ß)-), lomustina (urea, N-(2-cloroetil)-N'-ciclohexil-N-nitroso-), epirubicina (5,12-naftacenodiona, 10-((3-amina-2,3,6-trideoxi-alfa-L-arabino-hexopiranosil)oxi)-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-8-(hidroxiacetil)-1-metoxi-, (8S-cis)-), o un análogo o derivado del mismo).

7. INHIBIDORES DE LA QUINASA DE PROTEÍNA DEPENDIENTE DE LA CICLINA

[0371] En una otra configuración, el compuesto farmacológicamente activo es un inhibidor de la quinasa de proteína dependiente de la ciclina (por ejemplo, R-roscovitina, CYC-101, CYC-103, CYC-400, MX-7065, alvocidib (4H-1-Benzopiran-4-ona, 2-(2-clorofenil)-5,7-dihidroxi-8-(3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil)-, cis-(-)-), SU-9516, AG-12275, PD-0166285, CGP-79807, fascaplisina, GW-8510 (bencenosulfonamida, 4-(((Z)-(6,7-dihidro-7-oxo-8H-pirrol(2,3-g)benzotiazol-8-ilideno)metil)amina)-N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-), GW-491619, Indirubina 3' monoxima, GW8510, AZD-5438, ZK-CDK o un análogo o derivado del mismo).

8. INHIBIDORES DE LA QUINASA DE RECEPTOR EGF (FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO)

[0372] En una otra configuración, el compuesto farmacológicamente activo es un inhibidor de la quinasa de EGF (factor de crecimiento epidérmico) (por ejemplo, erlotiniba (4-quinazolinamina, N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-, monohidrocloruro), erbstatina, BIBX-1382, gefitinib (4-quinazolinamina, N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-(4-morfolinil)propoxi)), o un análogo o derivado del mismo).

9. INHIBIDORES DE LA ELASTASA

[0373] En una otra configuración, el compuesto farmacológicamente activo es un inhibidor de la elastasa (por ejemplo, ONO-6818, sivelestat hidrato sódico (glicina, N-(2-(((4-(2,2-dimetil-1-oxopropoxi)fenil)sulfonil)amina)benzoil)-), erdosteina (ácido acético, ((2-oxo-2-((tetrahidro-2-oxo-3-tienil)amina)etil)tio)-), MDL-100948A, MDL-104238 (N-(4-(4-morfolinilcarbonil)benzoil)-L-valil-N'-(3,3,4,4,4-pentafluor-1-(1-metiletil)-2-oxobutil)-L-2-azetamida), MDL-27324 (L-prolinamida, N-((5-(dimetilamino)-1-naftalenil)sulfonil)-L-alanil-L-alanil-N-(3,3,3-trifluoro-1-(1-metiletil)-2-oxopropil)-, (S)-), SR-26831 (tieno(3,2-c)piridinio, 5-((2-clorofenil)metil)-2-(2,2-dimetil-1-oxopropoxi)-4,5,6,7-tetrahidro-5-hidroxi-), Win-68794, Win-63110, SSR-69071 (2-(9(2-piperidinoetoxi)-4-oxo-4H-pirido(1,2-a)pirimidin-2-iloximetil)-4-(1-metiletil)-6-metioxi-1,2-benzisotiazol-3(2H)-ona-1,1-dióxido), (N(Alfa)-

(1-adamantilsulfonil)N(epsilon)-succinil-L-lisil-L-prolil-L-valinal), Ro-31-3537 (N alfa-(1-adamantanesulfonil)-N-(4-carboxibenzoil)-L-lisil-alanil-L-valinal), R-665, FCE-28204, ((6R,7R)-2-(benzoiloxi)-7-metoxi-3-metil-4-pivaloil-3-cefem 1,1-dióxido), 1,2-benzisotiazol-3(2H)-ona, 2-(2,4-dinitrofenil)-, 1,1-dióxido, L-658758 (L-prolina, 1-((3-((acetiloxi)metil)-7-metoxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo(4.2.0)oct-2-en-2-il)carbonil)-, S,S-dióxido, (6R-cis)-), L-659286 (pirrolidina, 1-((7-metoxi-8-oxo-3-(((1,2,5,6-tetrahidro-2-metil-5,6-dioxo-1,2,4-triazin-3-il)tio)metil)-5-tia-1-azabiciclo(4.2.0)oct-2-en-2-il)carbonil)-, S,S-dióxido, (6R-cis)-), L-680833 (ácido bencenoacético, 4-((3,3-dietil-1-(((1-(4-metilfenil)butil)amina)carbonil)-4-oxo-2-azetidinil)oxi)-, (S-(R*,S*))-), FK-706 (L-prolinamida, N-[4-[[(carboximetil)amina]carbonil]benzoil]-L-valil-N-[3,3,3-trifluoro-1-(1-metiletil)-2-oxopropil]-, sal monosódico), Roche R-665, o un análogo o derivado del mismo).

10. INHIBIDORES DEL FACTOR XA

[0374] En una otra configuración, el compuesto farmacológicamente activo es un inhibidor del factor Xa (por ejemplo, CY-222, fondaparinux sódico (alfa-D-glucopiranósido, metil O-2-deoxi-6-O-sulfo-2-(sulfoamino)-alfa-D-glucopiranosil-(1-4)-O-ß-D-glucopiranuronosil-(1-4)-O-2-deoxi-3,6-di-O-sulfo-2-(sulfoamino)-alfa-D-glucopiranosil-(1-4)-O-2-O-sulfo-alfa-L-idopiranuronosil-(1-4)-2-deoxi-2-(sulfoamino)-, 6-(hidrogênio sulfato)), danaparoide sódico, o un análogo o derivado del mismo).

11. INHIBIDORES DE LA FARNESILTRANSFERASA

[0375] En una otra configuración, o compuesto farmacológicamente activo es un inhibidor de la farnesiltransferasa (por ejemplo, diclorobenzoprima (2,4-diamino-5-(4-(3,4-diclorobenzilamino)-3-nitrofenil)-6-etilpirimidina), B-581, B-956 (N-(8(R)-amina-2(S)-benzil-5(S)-isopropil-9-sulfanil-3(Z),6(E)-nonadienoil)-L-metionina), OSI-754, alcohol perílico (1-ciclohexeno-1-metanol, 4-(1-metiletenil)-, RPR-114334, lonafarnib (1-piperidinocarboxamida, 4-(2-(4-((11R)-3,10-dibromo-8-cloro-6,11-dihidro-5H-benzo(5,6)ciclohepta(1,2-b)piridin-11-il)-1-piperidinil)-2-oxoetil)-), Sch-48755, Sch-226374, (7,8-dicloro-5H-dibenzo(b,e)(1,4)diazepin-11-il)-piridin-3-ilmetilamina, J-104126, L-639749, L-731734 (pentanamida, 2-((2-((2-amina-3-mercaptopropil)amina)-3-metilpentil)amina)-3-metil-N-(tetrahidro-2-oxo-3-furanil)-, (3S-(3R*(2R*(2R*(S*),3S*),3R*)))-), L-744832 (ácido butanoico, 2-((2-((2-((2-amina-3-mercaptopropil)amina)-3-metilpentil)oxi)-1-oxo-3-fenilpropil)amina)-4-(metilsulfonil)-, 1-metiletil éster, (2S-(1(R*(R*)),2R*(S*),3R*))-), L-745631 (1-piperazinopropanotiol, ß-amina-2-(2-metoxietil)-4-(1-naftalenilcarbonil)-, (8R,2S)-), N-acetil-N-naftilmetil-2(S)-((1-(4-cianobenzil)-1H-imidazol-5-il)acetil)amina-3(S)-metilpentamina, (2alfa)-2-hidroxi-24,25-dihidroxilonost-8-en-3-ona, BMS-316810, UCF-1-C (2,4-decadienamida, N-(5-hidroxi-5-(7-((2-hidroxi-5-oxo-1-ciclopenten-1-il)amina-oxo-1,3,5-heptatrienil)-2-oxo-7-oxabiciclo(4.1.0)hept-3-en-3-il)-2,4,6-trimetil-, (1S-(1alfa,3(2E,4E,6S*),5 alfa, 5(1E,3E,5E), 6 alfa))-), UCF-116-B, ARGLABIN (3H-oxireno[8,8a]azuleno[4,5-b]furan-8(4aH)-ona, 5,6,6a,7,9a,9b-hexahidro-1,4a-dimetil-7-metileno-, (3aR,4aS,6aS,9aS,9bR)-) de la ARGLABIN - Paracure, Inc. (Virginia Beada, VA, EUA), o un análogo o derivado del mismo).

12. ANTAGONISTAS DEL FIBRINÓGENO

[0376] En una otra configuración, el compuesto farmacológicamente activo es un antagonista del fibrinógeno (por ejemplo, ácido 2(S)-((p-toluenosulfonil)amina)-3-(((5,6,7,8,-tetrahidro-4-oxo-5-(2-(piperidin-4-il)etil)-4H-pirazolo-(1,5-a)(1,4)diazepin-2-il)carbonil)-amina)propiónico, estreptoquinasa

(quinasa (activado r de enzima), strepto-), uroquinasa (quinasa (activado r de enzima), uro-), activado r de plasminógeno, pamiteplasa, monteplasa, heberquinasa, anistreplasa, alteplasa, pro-uroquinasa, picotamida (1,3-bencenodicarboxamida, 4-metoxi-N,N'-bis(3-piridinilmetil)-), o un análogo o derivado del mismo).

13. ESTIMULANTES DEL GUANILATO CICLASA

[0377] En una otra configuración, el compuesto farmacológicamente activo es un estimulante de la guanilato ciclasa (por ejemplo, isosorbeto-5-mononitrato (D-glucitol, 1,4:3,6-dianidro-, 5-nitrato), o un análogo o derivado del mismo).

14. ANTAGONISTAS DE LA PROTEÍNA DE CHOQUE TÉRMICO 90

[0378] En una otra configuración, el compuesto farmacológicamente activo es un antagonista de la proteína de choque térmico 90 (por ejemplo, geldanamicina; NSC-33050 (17-alilaminogeldanamicina; 17-AAG), rifabutina (rifamicina XIV, 1',4-didehidro-1-deoxi-1,4-dihidro-5'-(2-metilpropil)-1-oxo-), 17-DMAG, o un análogo o derivado del mismo).

15. INHIBIDORES DE LA HMGCOA REDUCTASA

[0379] En una otra configuración, el compuesto farmacológicamente activo es un inhibidor de la HMGCoA reductasa (por ejemplo, BCP-671, BB-476, fluvastatina (ácido 6-heptenoico, 7-(3-(4-fluorofenil)-1-(1-metiletil)-1H-indol-2-il)-3,5-dihidroxi-, sal monosódico, (R*,S*-(E))-(±)-), dalvastatina (2H-piran-2-ona, 6-(2-(2-(2-(4-fluoro-3-metilfenil)-4,4,6,6-tetrametil-1-ciclohexen-1-il)etenil)tetrahidro)-4-hidroxi-, (4alfa,6ß(E))-(+/-)-), glenvastatina (2H-piran-2-ona, 6-(2-(4-(4-fluorofenil)-2-(1-metiletil)-6-fenil-3-piridinil)etenil)tetrahidro-4-hidroxi-, (4R-(4alfa,6ß(E)))-), S-2468, N-(1-oxododecil)-4Alfa,10-dimetil-8-aza-trans-decal-3ß-ol, atorvastatina cálcica (ácido 1H-Pirrol-1-heptanoico, 2-(4-fluorofenil)-ß,delta-dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-((fenilamino)carbonil)-, sal cálcico (R-(R*,R*))-), CP-83101 (ácido 6,8-nonadienoico, 3,5-dihidroxi-9,9-difenil-, metil éster, (R*,S*-(E))-(+/-)-), pravastatina (ácido 1-naftalenoheptanoico, 1,2,6,7,8,8a-hexahidro-ß,delta,6-trihidroxi-2-metil-8-(2-metil-1-oxobutoxi)-, sal monosódico, (1S-(1 alfa(ßS*,deltaS*),2 alfa,6 alfa,8ß(R*),8a alfa))-), U-20685, pitavastatina (ácido 6-heptenoico, 7-(2-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)-3-quinolinil)-3,5-dihidroxi-, sal cálcico (2:1), (S-(R*,S*-(E)))-), N-((1-metilpropil)carbonil)-8-(2-(tetrahidro-4-hidroxi-6-oxo-2H-piran-2-il)etil)-perhidro-isoquinolina, dihidromevinolina (ácido butanoico, 2-metil-, 1,2,3,4,4a,7,8,8a-octahidro-3,7-dimetil-8-(2-(tetrahidro-4-hidroxi-6-oxo-2H-piran-2-il)etil)-1-naftalenil éster(1 alfa(R*), 3 alfa, 4a alfa,7ß,8ß(2S*,4S*),8aß))-), HBS-107, dihidromevinolina (ácido butanoico, 2-metil-, 1,2,3,4,4a,7,8,8a-octahidro-3,7-dimetil-8-(2-(tetrahidro-4-hidroxi-6-oxo-2H-piran-2-il)etil)-1-naftalenil éster(1 alfa(R*), 3 alfa,4a alfa,7ß,8ß(2S*,4S*),8aß))-), L-669262 (ácido butanoico, 2,2-dimetil-, 1,2,6,7,8,8a-hexahidro-3,7-dimetil-6-oxo-8-(2-(tetrahidro-4-hidroxi-6-oxo-2H-piran-2-il)etil)-1-naftalenil(1S-(1Alfa,7ß,8ß(2S*,4S*),8aß))-), simvastatina (ácido butanoico, 2,2-dimetil-, 1,2,3,7,8,8a-hexahidro-3,7-dimetil-8-(2-(tetrahidro-4-hidroxi-6-oxo-2H-piran-2-il)etil)-1-naftalenil éster, (1S-(1alfa, 3alfa,7ß,8ß(2S*,4S*),8aß))-), rosuvastatina cálcica (ácido 6-heptenoico, 7-(4-(4-fluorofenil)-6-(1-metiletil)-2-(metil(metilsulfonil)amina)-5-pirimdinil)-3,5-dihidroxi- sal cálcico (2:1) (S-(R*, S*-(E)))), meglutol (ácido 2-hidroxi-2-metil-1,3-propandicarboxílico), lovastatina (ácido butanoico, 2-metil-, 1,2,3,7,8,8a-hexahidro-3,7-dimetil-8-(2-(tetrahidro-4-hidroxi-6-oxo-2H-piran-2-il)etil)-1-naftalenil éster, (1S-(1 alfa.(R*),3 alfa,7ß,8ß(2S*,4S*),8aß))-), o un análogo o derivado del mismo).

16. INHIBIDORES DEL HIDROOROTATO DEHIDROGENASA

[0380] En una otra configuración, el compuesto farmacológicamente activo es un inhibidor del hidroorotato dehidrogenasa (por ejemplo, leflunomida (4-isoxazolecarboxamida, 5-metil-N-(4-(trifluorometil)fenil)-), laflunimus (2-propenamida, 2-ciano-3-ciclopropil-3-hidroxi-N-(3-metil-4(trifluorometil)fenil)-, (Z)-), o atovaquona (1,4-naftalenodiona, 2-[4-(4-clorofenil)ciclohexil]-3-hidroxi-, trans-, o un análogo o derivado del mismo).

17. INHIBIDORES DEL IKK2

[0381] En una otra configuración, el compuesto farmacológicamente activo es un inhibidor del IKK2 (por ejemplo, MLN-120B, SPC-839, o un análogo o derivado del mismo).

18. ANTAGONISTAS DEL IL-1, ICE E IRAK

[0382] En una otra configuración, el compuesto farmacológicamente activo es un IL-1, ICE o un antagonista del IRAK (por ejemplo, E-5090 (ácido 2-propenoico, 3-(5-etil-4-hidroxi-3-metoxi-1-naftalenil)-2-metil-, (Z)-), CH-164, CH-172, CH-490, AMG-719, iguratimod (N-(3-(formilamino)-4-oxo-6-fenoxi-4H-cromen-7-il) metanosulfonamida), AV94-88, pralnacasana (6H-piridazino(1,2-a)(1,2)diazepina-1-carboxamida, N-((2R,3S)-2-etoxitetrahidro-5-oxo-3-furanil)octahidro-9-((1-isoquinolinilcarbonil)amina)-6,10-dioxo-, (1S,9S)-), ácido (2S-cis)-5-(benziloxicarbonilamino-1,2,4,5,6,7-hexahidro-4-(oxoazepino(3,2,1-hi)indol-2-carbonil)-amina)-4-oxobutanoico, AVE-9488, esonarimod (ácido bencenobutanoico, alfa-((acetiltio)metil)-4-metil-gama-oxo-), pralnacasana (6H-piridazino(1,2-a)(1,2)diazepina-1-carboxamida, N-((2R,3S)-2-etoxitetrahidro-5-oxo-3-furanil)octahidro-9-((1-isoquinolinilcarbonil)amina)-6,10-dioxo-, (1S,9S)-), ácido tranexámico (ácido ciclohexanocarboxílico, 4-(aminombretil)-, trans-), Win-72052, romazarit (Ro-31-3948) (ácido propanoico, 2-((2-(4-clorofenil)-4-metil-5-oxazolil)metoxi)-2-metil-), PD-163594, SDZ-224-015 (L-alaninamida N-((fenilmetoxi)carbonil)-L-valil-N-((1S)-3-((2,6-diclorobenzoil)oxi)-1-(2-etoxi-2-oxoetil)-2-oxopropil)-), L-709049 (L-alaninamida, N-acetil-L-tirosil-L-valil-N-(2-carboxi-1-formiletil)-, (S)-), TA-383 (1H-imidazol, 2-(4-clorofenil)-4,5-dihidro-4,5-difenil-, monohidrocloruro, cis-), EI-1507-1 (6a,12a-epóxibenz(a)antracen-1,12(2H,7H)-diona, 3,4-dihidro-3,7-dihidroxi-8-metoxi-3-metil-), etil 4-(3,4-dimetoxifenil)-6,7-dimetoxi-2-(1,2,4-triazol-1-il metil)quinolina-3-carboxilato, EI-1941-1, TJ-114, anakinra (antagonista del receptor interleuquina 1 (isoforma humana x reduzida), N2-L-metionil-), IX-207-887 (ácido acético, (10-metoxi-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tien-4-ilideno)-), K-832, o un análogo o derivado del mismo).

19. COMBATIENTES DEL IL-4

[0383] En una otra configuración, el compuesto farmacológicamente activo es un combatiente del IL-4 (por ejemplo, acetato de glatiramir (ácido L-glutámico, polímero con L-alanina, L-lisina y L-tirosina, acetato (sal)), o un análogo o derivado del mismo).

20. AGENTES INMUNOMODULATORIOS

[0384] En una otra configuración, el compuesto farmacológicamente activo es un agente inmunomodulatorio (por ejemplo, biolimus, ABT-578, ácido metilsulfámico 3-(2-metoxifenoxi)-2-(((metilamino)sulfonil)oxi)propil éster, sirolimus (también conocido como rapamicina o RAPAMUNE (American Home Products, Inc., Madison, NJ, EUA)), CCI-779 (rapamicina 42-(3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoato)), LF-15-0195, NPC15669 (L-leucina, N-(((2,7-dimetil-9H-fluoren-9-

il)metoxi)carbonil)-), NPC-15670 (L-leucina, N-(((4,5-dimetil-9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-), ácido NPC-16570 (4-(2-(fluoren-9-il)etiloxi-carbonil)aminobenzoico), sufosfamida (etanol, 2-((3-(2-cloroetil)tetrahidro-2H-1,3,2-oxazafosforin-2-il)amina)-, metanosulfonato (éster), P-óxido), tresperimus (2-(N-(4-(3-aminopropilamino)butil)carbamoiloxi)-N-(6-guanidinohexil)acetamida), ácido 4-(2-(fluoren-9-il)etoxicarbonilamino)-benzo-hidroxámico, iaquinimod, PBI-1411, azatioprina (6-((1-Metil-4-nitro-1H-imidazol-5-il)tio)-1H-purina), PBI0032, beclometasona, MDL-28842 (9H-purin-6-amina, 9-(5-deoxi-5-fluoro-ß-D-treo-pent-4-enofuranosil)-, (Z)-), FK-788, AVE-1726, ZK-90695, ZK-90695, Ro-54864, didemnin-B, Illinois (didemnin A, N-(1-(2-hidroxi-1-oxopropil)-L-prolil)-, (S)-), SDZ-62-826 (etanamínio, 2-((hidroxi((1-((octadeciloxi)carbonil)-3-piperidinil)metoxi)fosfinil)oxi)-N,N,N-trimetil-, sal interno), argirin B ((4S,7S,13R,22R)-13-Etil-4-(1H-indol-3-ilmetil)-7-(4-metoxi-1H-indol-3-ilmetil)18,22-dimetil-16-metil-eno-24-tia-3,6,9,12,15,18,21,26-octaazabiciclo(21.2.1)-hexacosa-1(25),23(26)-dieno-2,5,8,11,14,17,20-heptaona), everolimus (rapamicina, 42-O-(2-hidroxietil)-), SAR-943, L-687795, 6-((4-clorofenil)sulfinil)-2,3-dihidro-2-(4-metoxi-fenil)-5-metil-3-oxo-4-piridazinacarbonitrila, 91Y78 (1H-imidazo(4,5-c)piridin-4-amina, 1-ß-D-ribofuranosil-), auranofina (ouro, (1-tio-ß-D-glucopiranose 2,3,4,6-tetraacetato-S)(trietilfosfina)-), 27-0-demetilrapamicina, tipredana (androsta-1,4-dien-3-ona, 17-(etiltio)-9-fluoro-11-hidroxi-17-(metiltio)-, (11ß,17 alfa)-), AI-402, LY-178002 (4-tiazolidinona, 5-((3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil)metileno)-), SM-8849 (2-tiazolamina, 4-(1-(2-fluoro(1,1'-bifenil)-4-il)etil)-N-metil-), piceatanol, resveratrol, triamcinolona acetonida (pregna-1,4-dieno-3,20-diona, 9-fluoro-11,21-dihidroxi-16,17-((1-metiletilideno)bis(oxi))-, (11ß,16 alfa)-), ciclosporina (ciclosporina A), tacrolimus (15,19-epóxi-3H-pirido(2,1-c)(1,4)oxaazaciclotricosina-1,7,20,21(4H,23H)-tetrona, 5,6,8,11,12,13,14,15,16,17,18,19,24,25,26,26a-hexadecahidro-5,19-dihidroxi-3-(2-(4-hidroxi-3-metoxiciclohexil)-1-metiletenil)-14,16-dimetoxi-4,10,12,18-tetrametil-8-(2-propenil)-, (3S-(3R*(E(1S*,3S*,4S*)),4S*,5R*,8S*,9E,12R*,14R*,15S*,16R*,18S*,19S*,26aR*))-), gusperimus (heptanamida, 7-((aminoiminombretil)amina)-N-(2-((4-((3-aminopropil)amina)butil)amina)-1-hidroxi-2-oxoetil)-, (+/-)-), tixocortol pivalato (pregn-4-eno-3,20-diona, 21-((2,2-dimetil-1-oxopropil)tio)-11,17-dihidroxi-, (11ß)-), alefacept (1-92 LFA-3 (antígeno) (humano) proteína de fusión con inmunoglobulina G1 (articulación humana-CH2-CH3 gama1-cadeia), dímero), halobetasol propionato (pregna-1,4-dieno-3,20-diona, 21-cloro-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-17-(1-oxopropoxi)-, (6Alfa,11ß,16ß)-), iloprost trometamol (ácido pentanoico, 5-(hexahidro-5-hidroxi-4-(3-hidroxi-4-metil-1-octen-6-inil)-2(1H)-pentalenilideno)-), ácido beraprost (1H-ciclopenta(b)benzofuran-5-butanoico, 2,3,3a,8b-tetrahidro-2-hidroxi-1-(3-hidroxi-4-metil-1-octen-6-inil)-), rimexolona (androsta-1,4-dien-3-ona,11-hidroxi-16,17-dimetil-17-(1-oxopropil)-, (11ß,16Alfa,17ß)-), dexametasona (pregna-1,4-dieno-3,20-diona,9-fluoro-11,17,21-trihidroxi-16-metil-, (11ß,16alfa)-), ácido sulindac (cis-5-fluoro-2-metil-1-((p-metilsulfinil)benzilideno)indeno-3-acético), proglumetacina (ácido 1H-Indol-3-acético, 1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-, 2-(4-(3-((4-(benzoilamino)-5-(dipropilamino)-1,5-dioxopentil)oxi)propil)-1-piperazinil)etiléster, (+/-)-), alclometasona dipropionato (pregna-1,4-dieno-3,20-diona, 7-cloro-11-hidroxi-16-metil-17,21-bis(1-oxopropoxi)-, (7alfa,11ß,16alfa)-), pimecrolimus (15,19-epóxi-3H-pirido(2,1-c)(1,4)oxaazaciclotricosina-1,7,20,21(4H,23H)-tetrona, 3-(2-(4-cloro-3-metoxiciclohexil)-1-metiletenil)-8-etil-5,6,8,11,12,13,14,15,16,17,18,19,24,25,26,26a-hexadecahidro-5,19-dihidroxi-14,16-dimetoxi-4,10,12,18-tetrametil-,

(3S-(3R*(E(1S*,3S*,4R*)),4S*,5R*,8S*,9E,12R*,14R*,15S*,16R*,18S*,19S*,26aR*))-), hidrocortisona-17-butirato (pregn-4-eno-3,20-diona, 11,21-dihidroxi-17-(1-oxobutoxi)-, (11ß)-), mitoxantrona (9,10-antracenodiona, 1,4-dihidroxi-5,8-bis((2-((2-hidroxietil)amina)etil)amina)-), mizoribina (1H-imidazol-4-carboxamida, 5-hidroxi-1-ß-D-ribofuranosil-), prednicarbato (pregna-1,4-dieno-3,20-diona, 17-((etoxicarbonil)oxi)-11-hidroxi-21-(1-oxopropoxi)-, (11ß)-), iobenzarit (ácido benzoico, 2-((2-carboxifenil)amina)-4-cloro-), glucametacina (D-glucosa, 2-(((1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil)amina)-2-deoxi-), fluocortolona monohidrato ((6 alfa)-fluoro-16alfa-metilpregna-1,4-dien-11ß,21-diol-3,20-diona), ácido fluocortin butil (pregna-1,4-dien-21-óic, 6-fluoro-11-hidroxi-16-metil-3,20-dioxo-, butil éster, (6alfa,11ß,16alfa)-), difluprednato (pregna-1,4-dieno-3,20-diona, 21-(acetiloxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-17-(1-oxobutoxi)-, (6 alfa,11ß)-), diacetato de diflorasona (pregna-1,4-dieno-3,20-diona, 17,21-bis(acetiloxi)-6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-, (6Alfa,11ß,16ß)-), dexametasona valerato (pregna-1,4-dieno-3,20-diona, 9-fluoro-11,21-dihidroxi-16-metil-17-((1-oxopentil)oxi)-, (11ß,16Alfa)-), metilprednisolona, deprodona propionato (pregna-1,4-dieno-3,20-diona, 11-hidroxi-17-(1-oxopropoxi)-, (11.beta.)-), bucillamina (L-cisteína, N-(2-mercapto-2-metil-1-oxopropil)-), amcinonida (ácido bencenoacético, 2-amina-3-benzoil-, sal monosódico, monohidratado), acemetacina (ácido 1H-indol-3-acético, 1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-, carboximetil éster), o un análogo o derivado del mismo).

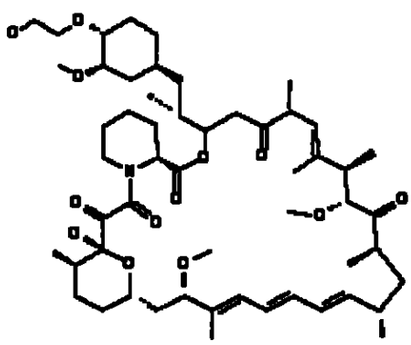
[0385] Además, análogos de la rapamicina incluyen tacrolimus y sus derivados (por ejemplo, EP0184162B1 y la Patente EE.UU. Nº 6.258.823) everolimus y derivados del mismo (por ejemplo, Patente EE.UU. Nº 5.665.772). Ejemplos representativos adicionales de análogos y derivados del sirolimus pueden ser encontrados en las PCT con Nº de Publicación WO 97/10502, WO 96/41807, WO 96/35423, WO 96/03430, WO 96/00282, WO 95/16691, WO 95/15328, WO 95/07468, WO 95/04738, WO 95/04060, WO 94/25022, WO 94/21644, WO 94/18207, WO 94/10843, WO 94/09010, WO 94/04540, WO 94/02485, WO 94/02137, WO 94/02136, WO 93/25533, WO 93/18043, WO 93/13663, WO 93/11130, WO 93/10122, WO 93/04680, WO 92/14737, y WO 92/05179. Entre las Patentes Representativas EE.UU. están incluídas las Patentes EE.UU. de Nº 6.342.507; 5.985.890; 5.604.234; 5.597.715; 5.583.139; 5.563.172; 5.561.228; 5.561.137; 5.541.193; 5.541.189; 5.534.632; 5.527.907; 5.484.799; 5.457.194; 5.457.182; 5.362.735; 5.324.644; 5.318.895; 5.310.903; 5.310.901; 5.258.389; 5.252.732; 5.247.076; 5.225.403; 5.221.625; 5.210.030; 5.208.241; 5.200.411; 5.198.421; 5.147.877; 5.140.018; 5.116.756; 5.109.112; 5.093.338; y 5.091.389.

Las estructuras de sirolimus, everolimus, y tacrolimus son dadas abajo en la Tabela 3:

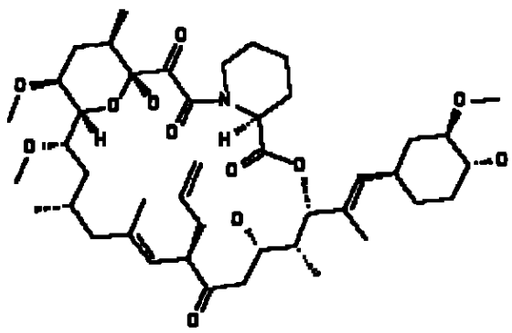
TABLA 3

305
306

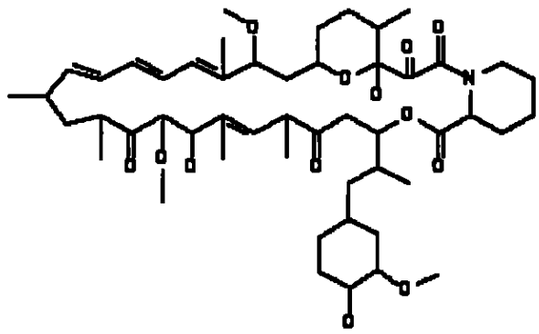
Nombre	Nombre Código	Empresa	Estructura
Everolimus	SAR-943	Novartis	Ver abajo
Sirolimus RAPAMUNE Rapamicina	AY-22989 NSC-226080	Wyeth	Ver abajo
Tacrolimus	FK506	Fujusawa	Ver abajo



Everolimus



Tacrolimus



Sirolimus

[0386] Otros análogos y derivados del sirolimus incluyen el tacrolimus y sus derivados (por ejemplo, EP0184162B1 y la Patente EE.UU. N° 6.258.823) everolimus y sus derivados (por ejemplo, Patente EE.UU. N° 5.665.772). Ejemplos representativos adicionales de análogos y derivados del sirolimus incluyen ABT-578 y otros pueden ser encontrados en las Publicaciones PCT N° WO 97/10502, WO 96/41807, WO 96/35423, WO 96/03430, WO 9600282, WO 95/16691, WO 9515328, WO 95/07468, WO 95/04738, WO 95/04060, WO 94/25022, WO 94/21644, WO 94/18207, WO 94/10843, WO 94/09010, WO 94/04540, WO 94/02485, WO 94/02137, WO 94/02136, WO 93/25533, WO 93/18043, WO 93/13663, WO 93/11130, WO 93/10122, WO 93/04680, WO 92/14737, y WO 92/05179. Patentes representativas EE.UU. incluyen las Patentes EE.UU. N° 6.342.507; 5.985.890; 5.604.234; 5.597.715; 5.583.139; 5.563.172; 5.561.228; 5.561.137; 5.541.193; 5.541.189; 5.534.632; 5.527.907; 5.484.799; 5.457.194; 5.457.182; 5.362.735; 5.324.644; 5.318.895; 5.310.903; 5.310.901; 5.258.389; 5.252.732; 5.247.076; 5.225.403; 5.221.625; 5.210.030; 5.208.241. 5.200.411; 5.198.421; 5.147.877; 5.140.018; 5.116.756; 5.109.112; 5.093.338; y 5.091.389.

[0387] En un aspecto, el agente inhibidor de fibrosis puede ser, *por ejemplo,* rapamicina (sirolimus), everolimus, biolimus, tresperimus, auranofina, 27-0-demetilrapamicina, tacrolimus, gusperimus, pimecrolimus, o ABT-578.

21. Inhibidores de la Inosina Monofosfato Dehidrogenasa

[0388] En una otra configuración, el compuesto farmacológicamente activo es un inhibidor de la inosina monofosfato dehidrogenasa (IMPDH) (por ejemplo, ácido micofenólico, micofenolato mofetil (ácido 4-hexenoico, 6-(1,3-dihidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxo-5-isobenzofuranil)-4-metil-, 2-(4-morfolinil)etil éster, (E)-), ribavirina (1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida, 1-ß-D-ribofuranosil-), tiazofurina (4-tiazolecarboxamida, 2-ß-D-ribofuranosil-), viramidina, aminotiadiazol, tiofenfurina, tiazofurina) o un análogo o derivado de la misma. Ejemplos adicionales representativos son incluidos en la Patente EE.UU. N° 5.536.747, 5.807.876, 5.932.600, 6.054.472, 6.128.582, 6.344.465, 6.395.763, 6.399.773, 6.420.403, 6.479.628, 6.498.178, 6.514.979, 6.518.291, 6.541.496, 6.596.747, 6.617.323, 6.624.184, Publicación de Depósito de Patente N° 2002/0040022A1, 2002/0052513A1, 2002/0055483A1, 2002/0068346A1, 2002/0111378A1, 2002/0111495A1, 2002/0123520A1, 2002/0143176A1, 2002/0147160A1, 2002/0161038A1, 2002/0173491A1, 2002/0183315A1, 2002/0193612A1, 2003/0027845A1, 2003/0068302A1, 2003/0105073A1, 2003/0130254A1, 2003/0143197A1, 2003/0144300A1,

2003/0166201A1, 2003/0181497A1, 2003/0186974A1, 2003/0186989A1, 2003/0195202A1, y Publicación PCT Nº WO 0024725A1, WO 00/25780A1, WO 00/26197A1, WO 00/51615A1, WO 00/56331A1, WO 00/73288A1, WO 01/00622A1, WO 01/66706A1, WO 01/79246A2, WO 01/81340A2, WO 01/85952A2, WO 02/16382A1, WO 02/18369A2, WO 2051814A1, WO 2057287A2, WO2057425A2, WO 2060875A1, WO 2060896A1, WO 2060898A1, WO 2068058A2, WO 3020298A1, WO 3037349A1, WO 3039548A1, WO 3045901A2, WO 3047512A2, WO 3053958A1, WO 3055447A2, WO 3059269A2, WO 3063573A2, WO 3087071A1, WO 90/01545A1, WO 97/40028A1, WO 97/41211A1, WO 98/40381A1, y WO 99/55663A1).

22. INHIBIDORES DEL LEUCOTRIENO

[0389] En una otra configuración, el compuesto farmacológicamente activo es un inhibidor del leucotrieno (*por ejemplo*, ONO-4057 (ácido bencenopropanoico, 2-(4-carboxibutoxi)-6-((6-(4-metoxifenil)-5-hexenil)oxi)-, (E)-), ONO-LB-448, pirodomast 1,8-naftiridin-2(1H)-ona, 4-hidroxi-1-fenil-3-(1-pirrolidinil)-, Sch-40120 (benzo(b)(1,8)naftiridin-5(7H)-ona, 10-(3-clorofenil)-6,8,9,10-tetrahidro-), L-656224 (4-benzofuranol, 7-cloro-2-((4-metoxifenil)metil)-3-metil-5-propil-), MAFP (metil araquidonil fluorofosfonato), ontazolast (2-benzoxazolamina, N-(2-ciclohexil-1-(2-piridinil)etil)-5-metil-, (S)-), amelubant (ácido carbámico, ((4-((3-((4-(1-(4-hidroxifenil)-1-metiletil)fenoxi)metil)fenil)metoxi)fenil)iminombretil)- etil éster), SB-201993 (ácido benzoico, 3-((((6-((1E)-2-carboxietenil)-5-((8-(4-metoxifenil)octil)oxi)-2-piridinil)metil)tio)metil)-), LY-203647 (etanona, 1-(2-hidroxi-3-propil-4-(4-(2-(4-(1H-tetrazol-5-il)butil)-2H-tetrazol-5-il)butoxi)fenil)-), LY-210073, LY-223982 (ácido bencenopropanoico, 5-(3-carboxibenzoil)-2-((6-(4-metoxifenil)-5-hexenil)oxi)-, (E)-), LY-293111 (ácido benzoico, 2-(3-(3-((5-etil-4'-fluoro-2-hidroxi(1,1'-bifenil)-4-il)oxi)propoxi)-2-propilfenoxi)-), SM-9064 (pirrolidina, 1-(4,11-dihidroxi-13-(4-metoxifenil)-1-oxo-5,7,9-tridecatrienil)-, (E,E,E)-), T-0757 (2,6-octadienamida, N-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-3,7-dimetil-, (2E)-), o un análogo o derivado del mismo).

23. ANTAGONISTAS DEL MCP-1

[0390] En una otra configuración, el compuesto farmacológicamente activo es un antagonista del MCP-1 (por ejemplo, nitronaproxen (ácido 2-naftalenoacético, 6-metoxi-alfa-metil 4-(nitrooxi)butil éster (alfa S)-), ácido bindarit (2-(1-benzilindazol-3-ilmetoxi)-2-metilpropanoico), 1-alfa-25 dihidroxi vitamina D_3, o un análogo o derivado del mismo).

24. INHIBIDORES MMP

[0391] En una otra configuración, el compuesto farmacológicamente activo es un inhibidor de la matriz metaloproteinasa (MMP) (por ejemplo, D-9120, doxiciclina (2-naftacenocarboxamida, 4-(dimetilamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,5,10,12,12a-pentahidroxi-6-metil-1,11-dioxo- (4S-(4 alfa, 4a alfa, 5 lpha, 5a alfa, 6 alfa, 12a alfa))-), BB-2827, BB-1101 (2S-alil-N1-hidroxi-3R-isobutil-N4-(1S-metilcarbamoil-2-feniletil)-succinamida), BB-2983, solimastat (N'-(2,2-dimetil-1(S)-(N-(2-piridil)carbamoil)propil)-N4-hidroxi-2(R)-isobutil-3(S)-metoxisuccinamida), batimastat (butanadiamida, N4-hidroxi-N1-(2-(metilamino)-2-oxo-1-(fenilmetil)etil)-2-(2-metilpropil)-3-((2-tieniltio)metil)-, (2R-(1(S*),2R*,3S*))-), CH-138, CH-5902, D-1927, D-5410, EF-13 (gama-linolénico sal ácida de litio),CMT-3 (2-naftacenocarboxamida, 1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,10,12,12a-tetrahidroxi-1,11-dioxo-, (4aS,5aR,12aS)-), marimastat (N-(2,2-dimetil-1(S)-(N-metilcarbamoil)propil)-N,3(S)-dihidroxi-

2(R)-isobutilsuccinamida), TIMP'S,ONO-4817, rebimastat (L-Valinamida, N-((2S)-2-mercapto-1-oxo-4-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)butil)-L-leucil-N,3-dimetil-), PS-508, CH-715, nimesulida (metanosulfonamida, N-(4-nitro-2-fenoxifenil)-), hexahidro-2-(2(R)-(1(RS)-(hidroxicarbamoil)-4-fenilbutil)nonanoil)-N-(2,2,6,6-etrametil-4-piperidinil)-3(S)-piridazina carboxamida, Rs-113-080, Ro-1130830, cipemastat (1-piperidinabutanamida, ß-(ciclopentilmetil)-N-hidroxi-gama-oxo-alfa-((3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)metil)-,(alfa R,ßR)-), ácido 5-(4'-bifenil)-5-(N-(4-nitrofenil)piperazinil)barbitúrico, 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-norharman-1-ácido carboxílico, Ro-31-4724 (L-alanina, N-(2-(2-(hidroxiamino)-2-oxoetil)-4-metil-1-oxopentil)-L-leucil-, etil éster), prinomastat (3-tiomorfolinacarboxamida, N-hidroxi-2,2-dimetil-4-((4-(4-piridiniloxi) fenil)sulfonil)-, (3R)-), AG-3433 (ácido 1H-pirrol-3-propánico, 1-(4'-ciano(1,1'-bifenil)-4-il)-b-((((3S)-tetrahidro-4,4-dimetil-2-oxo-3-furanil)amina)carbonil)-, fenilmetil éster, (bS)-), PNU-142769 (2H-Isoindol-2-butanamida, 1,3-dihidro-N-hidroxi-alfa-((3S)-3-(2-metilpropil)-2-oxo-1-(2-feniletil)-3-pirrolidinil)-1,3-dioxo-, (alfa R)-), (S)-1-(2-((((4,5-dihidro-5-tioxo-1,3,4-tiadiazol-2-il)amina)-carbonil)amina)-1-oxo-3-(pentafluorofenil)propil)-4-(2-piridinil)piperazina, SU-5402 (ácido 1H-pirrol-3-propanoico, 2-((1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil)-4-metil-), SC-77964, PNU-171829, CGS-27023A, N-hidroxi-2(R)-((4-metoxibenceno-sulfonil)(4-picolil)amina)-2-(2-tetrahidrofuranil)-acetamida, L-758354 (ácido (1,1'-bifenil)-4-hexanoico, alfa-butil-gama-(((2,2-dimetil-1-((metilamino)carbonil)propil)amina)carbonil)-4'-fluoro-, (alfa S-(alfa R*, gama S*(R*)))-, GI-155704A, CPA-926, TMI-005, XL-784, o un análogo o derivado del mismo). Ejemplos adicionales representativos son incluidos en las Patentes EE.UU. Nº 5.665.777; 5.985.911; 6.288.261; 5.952.320; 6.441.189; 6.235.786; 6.294.573; 6.294.539; 6.563.002; 6.071.903; 6.358.980; 5.852.213; 6.124.502; 6.160.132; 6.197.791; 6.172.057; 6.288.086; 6.342.508; 6.228.869; 5.977.408; 5.929.097; 6.498.167; 6.534.491; 6.548.524; 5.962.481; 6.197.795; 6.162.814; 6.441.023; 6.444.704; 6.462.073; 6.162.821; 6.444.639; 6.262.080; 6.486.193; 6.329.550; 6.544.980; 6.352.976; 5.968.795; 5.789.434; 5.932.763; 6.500.847; 5.925.637; 6.225.314; 5.804.581; 5.863.915; 5.859.047; 5.861.428; 5.886.043; 6.288.063; 5.939.583; 6.166.082; 5.874.473; 5.886.022; 5.932.577; 5.854.277; 5.886.024; 6.495.565; 6.642.255; 6.495.548; 6.479.502; 5.696.082; 5.700.838; 6.444.639; 6.262.080; 6.486.193; 6.329.550; 6.544.980; 6.352.976; 5.968.795; 5.789.434; 5.932.763; 6.500.847; 5.925.637; 6.225.314; 5.804.581; 5.863.915; 5.859.047; 5.861.428; 5.886.043; 6.288.063; 5.939.583; 6.166.082; 5.874.473; 5.886.022; 5.932.577; 5.854.277; 5.886.024; 6.495.565; 6.642.255; 6.495.548; 6.479.502; 5.696.082; 5.700.838; 5.861.436; 5.691.382; 5.763.621; 5.866.717; 5.902.791; 5.962.529; 6.017.889; 6.022.873; 6.022.898; 6.103.739; 6.127.427; 6.258.851; 6.310.084; 6.358.987; 5.872.152; 5.917.090; 6.124.329; 6.329.373; 6.344.457; 5.698.706; 5.872.146; 5.853.623; 6.624.144; 6.462.042; 5.981.491; 5.955.435; 6.090.840; 6.114.372; 6.566.384; 5.994.293; 6.063.786; 6.469.020; 6.118.001; 6.187.924; 6.310.088; 5.994.312; 6.180.611; 6.110.896; 6.380.253; 5.455.262; 5.470.834; 6.147.114; 6.333.324; 6.489.324; 6.362.183; 6.372.758; 6.448.250; 6.492.367; 6.380.258; 6.583.299; 5.239.078; 5.892.112; 5.773.438; 5.696.147; 6.066.662; 6.600.057; 5.990.158; 5.731.293; 6.277.876; 6.521.606; 6.168.807; 6.506.414; 6.620.813; 5.684.152; 6.451.791; 6.476.027; 6.013.649; 6.503.892; 6.420.427; 6.300.514; 6.403.644; 6.177.466; 6.569.899; 5.594.006; 6.417.229; 5.861.510; 6.156.798; 6.387.931; 6.350.907; 6.090.852; 6.458.822; 6.509.337; 6.147.061; 6.114.568; 6.118.016; 5.804.593; 5.847.153; 5.859.061; 6.194.451; 6.482.827; 6.638.952; 5.677.282; 6.365.630; 6.130.254; 6.455.569; 6.057.369; 6.576.628; 6.110.924;

6.472.396; 6.548.667; 5.618.844; 6.495.578; 6.627.411; 5.514.716; 5.256.657; 5.773.428; 6.037.472; 6.579.890; 5.932.595; 6.013.792; 6.420.415; 5.532.265; 5.691.381; 5.639.746; 5.672.598; 5.830.915; 6.630.516; 5.324.634; 6.277.061; 6.140.099; 6.455.570; 5.595.885; 6.093.398; 6.379.667; 5.641.636; 5.698.404; 6.448.058; 6.008.220; 6.265.432; 6.169.103; 6.133.304; 6.541.521; 6.624.196; 6.307.089; 6.239.288; 5.756.545; 6.020.366; 6.117.869; 6.294.674; 6.037.361; 6.399.612; 6.495.568; 6.624.177; 5.948.780; 6.620.835; 6.284.513; 5.977.141; 6.153.612; 6.297.247; 6.559.142; 6.555.535; 6.350.885; 5.627.206; 5.665.764; 5.958.972; 6.420.408; 6.492.422; 6.340.709; 6.022.948; 6.274.703; 6.294.694; 6.531.499; 6.465.508; 6.437.177; 6.376.665; 5.268.384; 5.183.900; 5.189.178; 6.511.993; 6.617.354; 6.331.563; 5.962.466; 5.861.427; 5.830.869; y 6.087.359.

25. INHIBIDORES DEL NF KAPA B

[0392] En una otra configuración, el compuesto farmacológicamente activo es un inhibidor del NF kapa B (NFKB) (por ejemplo, AVE-0545, Oxi-104 (benzamida, 4-amina-3-cloro-N-(2-(dietilamino)etil)-), dexlipotam, ácido R-flurbiprofeno ((1,1'-bifenil)-4-acético, 2-fluoro-alfa-metil), SP100030 (2-cloro-N-(3,5-di(trifluorometil)fenil)-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxamida), AVE-0545, Viatris, AVE-0547, Bay 11-7082, Bay 11-7085, 15 deoxi-prostailandina J2, bortezomib (ácido borónico, ((1R)-3-metil-1-(((2S)-1-oxo-3-fenil-2-((pirazinilcarbonil)amina)propil)amina)butil)-, derivados de la benzamida y nicotinamida que inhiben la NF-kapa B, tales como aquellos que están descritos en la Patente EE.UU. N° 5.561.161 y 5.340.565 (OxiGene), PG490-88Na, o un análogo o derivado del mismo).

26. COMBATIENTES DEL NO

[0393] En una otra configuración, el compuesto farmacológicamente activo es un combatiente del NO (por ejemplo, NCX-4016 (ácido benzoico, 2-(acetiloxi)-, 3-((nitrooxi)metil)fenil éster, NCX-2216, L-arginina o un análogo o derivado del mismo).

27. INHIBIDORES DE LA QUINASA P38 MAP

[0394] En una otra configuración, el compuesto farmacológicamente activo es un inhibidor de la Quinasa p38 MAP (por ejemplo, GW-2286, CGP-52411, BIRB-798, SB220025, RO-320-1195, RWJ-67657, RWJ-68354, SCIO-469, SCIO-323, AMG-548, CMC-146, SD-31145, CC-8866, Ro-320-1195, PD-98059 (4H-1-benzopiran-4-ona, 2-(2-amina-3-metoxifenil)-), CGH-2466, doramapimod, SB-203580 (piridina, 4-(5-(4-fluorofenil)-2-(4-(metilsulfinil)fenil)-1H-imidazol-4-il)-), SB-220025 ((5-(2-amina-4-pirimidinil)-4-(4-fluorofenil)-1-(4-piperidinil)imidazol), SB-281832, PD169316, SB202190, GSK-681323, EO-1606, GSK-681323, o un análogo o derivado del mismo). Ejemplos adicionales representativos son incluidos en la Patente EE.UU. N° 6.300.347; 6.316.464; 6.316.466; 6.376.527; 6.444.696; 6.479.507; 6.509.361; 6.579.874; 6.630.485, Publicación de Depósito de Patente EE.UU. N° 2001/0044538A1; 2002/0013354A1; 2002/0049220A1; 2002/0103245A1; 2002/0151491A1; 2002/0156114A1; 2003/0018051A1; 2003/0073832A1; 2003/0130257A1; 2003/0130273A1; 2003/0130319A1; 2003/0139388A1; 20030139462A1; 2003/0149031A1; 2003/0166647A1; 2003/0181411A1; y PCT con N° de Publicación WO 00/63204A2; WO 01/21591A1; WO 01/35959A1; WO 01/74811A2; WO 02/18379A2; WO 2064594A2; WO 2083622A2; WO 2094842A2; WO 2096426A1; WO 2101015A2; WO 2103000A2; WO 3008413A1; WO 3016248A2; WO 3020715A1; WO 3024899A2; WO 3031431A1; WO3040103A1; WO 3053940A1; WO 3053941A2; WO 3063799A2;

WO 3079986A2; WO 3080024A2; WO 3082287A1; WO 97/44467A1; WO 99/01449A1; y WO 99/58523A1.

28. INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA

[0395] En una otra configuración, el compuesto farmacológicamente activo es un inhibidor de la fosfodiesterasa (por ejemplo, CDP-840 (piridina, 4-((2R)-2-(3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil)-2-feniletil)-), CH-3697, CT-2820, D-22888 (imidazo(1,5-a)pirido(3,2-e)pirazin-6(5H)-ona, 9-etil-2-metoxi-7-metil-5-propil-), D-4418 (8-metoxiquinolina-5-(N-(2,5-dicloropiridin-3-il))carboxamida), 1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-(2,6-dicloro-4-piridil) etanona oxima, D-4396, ONO-6126, CDC-998, CDC-801, V-11294A (3-(3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibenzil)-6-(etilamino)-8-isopropil-3H-purina hidrocloruro), S,S'-metileno-bis(2-(8-ciclopropil-3-propil-6-(4-piridilmetilamino)-2-tio-3H-purina)) tetrahidrocloruro, rolipram (2-pirrolidinona, 4-(3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil)-), CP-293121, CP-353164 (5-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)piridina-2-carboxamida), oxagrelato (ácido 6-ftalazina carboxílico, 3,4-dihidro-1-(hidroximetil)-5,7-dimetil-4-oxo-, etil éster), PD-168787, ibudilast (1-propanona, 2-metil-1-(2-(1-metiletil)pirazolo(1,5-a)piridin-3-il)-), oxagrelato (ácido 6-ftalazina carboxílico, 3,4-dihidro-1-(hidroximetil)-5,7-dimetil-4-oxo-, etil éster), ácido griseólico (ácido alfa-L-talo-oct-4-enofuranurónico, 1-(6-amina-9H-purin-9-il)-3,6-anhidro-6-C-carboxi-1,5-dideoxi-), KW-4490, KS-506, T-440, roflumilast (benzamida, 3-(ciclopropilmetoxi)-N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-4-(difluorometoxi)-), rolipram, milrinona, triflusinal (ácido benzoico, 2-(acetiloxi)-4-(trifluorometil)-), anagrelida hidrocloruro (imidazo(2,1-b)quinazolin-2(3H)-ona, 6,7-dicloro-1,5-dihidro-, monohidrocloruro), cilostazol (2(1H)-quinolinona, 6-(4-(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)butoxi)-3,4-dihidro-), propentofilina (1H-purina-2,6-diona, 3,7-dihidro-3-metil-1-(5-oxohexil)-7-propil-), citrato de sildenafil (piperazina, 1-((3-(4,7-dihidro-1-metil-7-oxo-3-propil-1H-pirazolo(4,3-d)pirimidin-5-il)-4-etoxifenil)sulfonil)-4-metil, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato- (1:1)), tadalafil (pirazino(1',2':1,6)pirido(3,4-b)indol1,4-diona, 6-(1,3-benzodioxol-5-il)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-, (6R-trans)), vardenafil (piperazina, 1-(3-(1,4-dihidro-5-metil(-4-oxo-7-propilimidazo(5,1-f)(1,2,4)-triazin-2-il)-4-etoxifenil)sulfonil)-4-etil-), milrinona ((3,4'-bipiridina)-5-carbonitrila, 1,6-dihidro-2-metil-6-oxo-), enoximona (2H-imidazol-2-ona, 1,3-dihidro-4-metil-5-(4-(metiltio)benzoil)-), teofilina (1H-purina-2,6-diona, 3,7-dihidro-1,3-dimetil-), ibudilast (1-propanona, 2-metil-1-(2-(1-metiletil)pirazolo(1,5-a)piridin-3-il)-), aminofilina (1H-purina-2,6-diona, 3,7-dihidro-1,3-dimetil-, compuesto con 1,2-etanodiamina (2:1)-), acebrofilina (ácido 7H-purina-7-acético, 1,2,3,6-tetrahidro-1,3-dimetil-2,6-dioxo-, compuesto con trans-4-(((2-amina-3,5-dibromofenil)metil)amina)ciclohexanol (1:1)), plafibrida (propanamida, 2-(4-clorofenoxi)-2-metil-N-(((4-morfolinilmetil)amina)carbonil)-), ioprinona hidrocloruro (3-piridinacarbonitrila, 1,2-dihidro-5-imidazo(1,2-a)piridin-6-il-6-metil-2-oxo-, monohidrocloruro-), fosfosal (ácido benzoico, 2-(fosfonooxi)-), amrinona ((3,4'-bipiridin)-6(1H)-ona, 5-amina-, o un análogo o derivado del mismo).

[0396] Otros ejemplos de inhibidores de la fosfodiesterasa incluyen denbufilina (1H-purina-2,6-diona, 1,3-dibutil-3,7-dihidro-7-(2-oxopropil)-), propentofilina (1H-purina-2,6-diona, 3,7-dihidro-3-metil-1-(5-oxohexil)-7-propil-) and pelrinona (5-pirimidinacarbonitrila, 1,4-dihidro-2-metil-4-oxo-6-[(3-piridinilmetil)amina]-).

[0397] Otros ejemplos de inhibidores de la fosfodiesterasa III incluyen la enoximona (2H-imidazol-2-ona, 1,3-dihidro-4-metil-5-[4-(metiltio)benzoil]-), y saterinona (3-piridinocarbonitrila, 1,2-dihidro-5-[4-[2-hidroxi-3-[4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil]propoxi]fenil]-6-metil-2-oxo-).

[0398] Otros ejemplos de inhibidores de la fosfodiesterasa IV incluyen AWD-12-281, ácido 3-auinolino carboxílico, 1-etil-6-fluoro-1,4-dihidro-7-(4-metil-1-piperazinil)-4-oxo-), tadalafil (pirazino(1',2':1,6)pirido(3,4-b)indol 1,4-diona, 6-(1,3-benzodioxol-5-il)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-, (6R-trans)), y filaminaste (etanona, 1-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-, O-(aminocarbonil)oxima, (1E)-)

[0399] Un otro ejemplo de un inhibidor de la fosfodiesterasa V es el vardenafil (piperazina, 1-(3-(1,4-dihidro-5-metil(-4-oxo-7-propilimidazo(5,1-f)(1,2,4)-triazin-2-il)-4-etoxifenil)sulfonil)-4-etil-).

29. INHIBIDORES DEL TGF BETA

[0400] En una otra configuración, el compuesto farmacológicamente activo es un Inhibidor del TGF beta (por ejemplo, manose-6-fosfato, LF-984, tamoxifeno (etanamina, 2-(4-(1,2-difenil-1-butenil)fenoxi)-N,N-dimetil-, (Z)-), tranilasto, o un análogo o derivado del mismo).

30. ANTAGONISTAS DEL TROMBOXANO A2

[0401] En una otra configuración, el compuesto farmacológicamente activo es un antagonista del tromboxano A2 (por ejemplo, CGS-22652 (ácido 3-piridinoheptanoico, γ-(4-(((4-clorofenil)sulfonil)amina)butil)-, (.+-.)-), ozagrel (ácido 2-propenoico, 3-(4-(1H-imidazol-1-ilmetil)fenil)-, (E)-), argatroban (ácido 2-piperidino carboxílico, 1-(5-((aminoiminombretil)amina)-1-oxo-2-(((1,2,3,4-tetrahidro-3-metil-8-quinolinil)sulfonil)amina)pentil)-4-metil-), ramatroban (ácido 9H-carbazol-9-propanoico, 3-(((4-fluorofenil)sulfonil)amina)-1,2,3,4-tetrahidro-, (R)-), torasemida (3-piridinasulfonamida, N-(((1-metiletil)amina)carbonil)-4-((3-metilfenil)amina)-), ácido gama linolêico (ácido (Z,Z,Z)-6,9,12-octadecatrienoico), seratrodast (ácido bencenoheptanoico, zeta-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxo-1,4-ciclohexadien-1-il)-, (+/-)-, o un análogo o derivado del mismo).

31. ANTAGONISTAS DEL TNFA E INHIBIDORES DEL TACE

[0402] En una otra configuración, el compuesto farmacológicamente activo es un antagonista del TNFa o un inhibidor del TACE (por ejemplo, E-5531 (2-deoxi-6-0-(2-deoxi-3-0-(3(R)-(5(Z)-dodecenoiloxi)-decil)-6-0-metil-2-(3-oxotetradecanamido)-4-O-fosfono-ß-D-glucopiranosil)-3-0-(3(R)-hidroxidecil)-2-(3-oxotetradecanamido)-alfa-D-glucopiranose-1-O-fosfato), AZD-4717, glicofosfopeptical, UR-12715 (B = ácido benzoico, 2-hidroxi-5-((4-(3-(4-(2-metil-1H-imidazol(4,5-c)piridin-1-il)metil)-1-piperidinil)-3-oxo-1-fenil-1-propenil)fenil)azo) (Z)), PMS-601, AM-87, xiloadenosina (9H-purin-6-amina, 9-ß-D-xilofuranosil-), RDP-58, RDP-59, BB2275, benzidamina, E-3330 (ácido undecanoico, 2-((4,5-dimetoxi-2-metil-3,6-dioxo-1,4-ciclohexadien-1-il)metileno)-, (E)-), N-(D,L-2-(hidroxiaminocarbonil)metil-4-metilpentanoil)-L-3-(2'-naftil)alanil-L-alanina, 2-aminoetil amida, CP-564959, MLN-608, SPC-839, ENMD-0997, Sch-23863 ((2-(10,11-dihidro-5-etoxi-5H-dibenzo (a,d) ciclohepten-S-il)-N, N-dimetil-etanamina), SH-636, PKF-241-466, PKF-242-484, TNF-484A, cilomilasto (cis-4-ciano-4-(3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil) ciclohexano-1-ácido carboxílico), GW-3333, GW-4459, BMS-561392, AM-87, cloricromeno (ácido acético, ((8-cloro-3-(2-(dietilamino)etil)-4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il)oxi)-, etil éster), talidomida (1H-Isoindol-1,3(2H)-diona, 2-(2,6-dioxo-3-piperidinil)-), vesnarinona (piperazina, 1-(3,4-dimetoxibenzoil)-4-(1,2,3,4-tetrahidro-2-oxo-6-quinolinil)-), infliximab,

lentinana, etanercepto (proteína de fusión de receptor 1-235-factor de necrosis de tumor (humano) con 236-467-inmunoglobulina G1 (fragmento gama1-cadeia Fc humano)), diacereína (ácido 2-antraceno carboxílico, 4,5-bis(acetiloxi)-9,10-dihidro-9,10-dioxo-, o un análogo o derivado del mismo).

32. INHIBIDORES DE LA TIROSINA QUINASA

[0403] En una otra configuración, el compuesto farmacológicamente activo es un inhibidor de la tirosina quinasa (por ejemplo, SKI-606, ER-068224, SD-208, N-(6-benzotiazolil)-4-(2-(1-piperazinil)pirid-5-il)-2-pirimidina-amina, celastrol (ácido 24,25,26-trinoroleana-1(10),3,5,7-tetraen-29-oico, 3-hidroxi-9,13-dimetil-2-oxo-, (9 beta.,13alfa,14ß,20 alfa)-), CP-127374 (geldanamicina, 17-demetoxi-17-(2-propenilamino)-), CP-564959, PD-171026, CGP-52411 (1H-Isoindol-1,3(2H)-diona, 4,5-bis(fenilamino)-), CGP-53716 (benzamida, N-(4-metil-3-((4-(3-piridinil)-2-pirimidinil)amina)fenil)-), imatinib (4-((metil-1-piperazinil)metil)-N-(4-metil-3-((4-(3-piridinil)-2-pirimidinil)amina)-fenil)benzamida metanosulfonato), NVP-AAK980-NX, KF-250706 (13-cloro,5(R),6(S)-epóxi-14,16-dihidroxi-11-(hidroimino)-3(R)-metil-3,4,5,6,11,12-hexahidro-1H-2-benzoxaciclotetradecin-1-ona), 5-(3-(3-metoxi-4-(2-((E)-2-feniletenil)-4-oxazolilmetoxi)fenil)propil)-3-(2-((E)-2-feniletenil)-4-oxazolilmetil)-2,4-oxazolidinediona, genisteína, NV-06, o un análogo o derivado del mismo).

33. INHIBIDORES DE LA VITRONECTINA

[0404] En una otra configuración, el compuesto farmacológicamente activo es un inhibidor de la vitronectina (por ejemplo, O-(9,10-dimetoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-4-((1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)hidrazono)-8-benz(e)azulenil)-N-((fenilmetoxi)carbonil)-DL-homoserina 2,3-dihidroxipropil éster, (2S)-benzoilcarbonilamino-3-(2-((4S)-(3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)-propil)-2,5-dioxo-imidazolidin-1-il)-acetilamino)-propionato, Sch-221153, S-836, SC-68448 (ß-((2-2-(((3-((aminoiminombretil)amina)-fenil)carbonil)amina)acetil)amina)-3,5-diclorobencenopropanoico ácido), SD-7784, S-247, o un análogo o derivado del mismo).

34. INHIBIDORES DEL FACTOR DE CRECIMIENTO DEL FIBROBLASTO

[0405] En una otra configuración, el compuesto farmacológicamente activo es un inhibidor del factor de crecimiento del fibroblasto (por ejemplo, CT-052923 (((2H-benzo(d)1,3-dioxalan-5-metil)amina)(4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)piperazinil)metano-1-tiona), o un análogo o derivado del mismo).

35. INHIBIDORES DE LA QUINASA DE LA PROTEÍNA

[0406] En una otra configuración, el compuesto farmacológicamente activo es un inhibidor de la quinasa de la proteína (por ejemplo, KP-0201448, NPC15437 (hexanamida, 2,6-diamino-N-((1-(1-oxotridecil)-2-piperidinil)metil)-), fasudil (1H-1,4-diazepina, hexahidro-1-(5-isoquinolinilsulfonil)-), midostaurina (benzamida, N-(2,3,10,11,12,13-hexahidro-10-metoxi-9-metil-1-oxo-9,13-epóxi-1H,9H-diindolo(1,2,3-gh:3',2',1'-lm)pirrolo(3,4-j)(1,7)benzodiazonin-11-il)-N-metil-, (9Alfa,10ß,11ß,13Alfa)-), fasudil (1H-1,4-diazepina, hexahidro-1-(5-isoquinolinilsulfonil)-, dexniguldipina (ácido 3,5-piridinadicarboxílico, 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-, 3-(4,4-difenil-1-piperidinil)propil metil éster, monohidrocloruro, (R)-), LY-317615 (1H-pirol-2,5-diona, 3-(1-metil-1H-indol-3-il)-4-[1-[1-(2-piridinilmetil)-4-piperidinil]-1H-indol-3-il]-, monohidrocloruro), perifosina (piperidínio, 4-[[hidroxi(octadeciloxi)fosfinil]oxi]-1,1-dimetil-, sal interno), LY-333531 (9H,18H-5,21:12,17-dimetenodibenzo(e,k)pirrol(3,4-h)(1,4,13)oxadiazaciclohexadecina-18,20(19H)-diona,9-

((dimetilamino)metil)-6,7,10,11-tetrahidro-, (S)-), Kynac; SPC-100270 (1,3-octadecanodiol, 2-amina-, [S-(R*,R*)]-), Quinacita, o un análogo o derivado del misma).

36. INHIBIDORES DE LA QUINASA DEL RECEPTOR PDGF

[0407] En una otra configuración, el compuesto farmacológicamente activo es un inhibidor de la quinasa del receptor PDGF (por ejemplo, RPR-127963E, o un análogo o derivado del mismo).

37. INHIBIDORES DE LA QUINASA DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL

[0408] En una otra configuración, el compuesto farmacológicamente activo es un inhibidor de la quinasa del receptor del factor de crecimiento endotelial (por ejemplo, CEP-7055, SU-0879 ((E)-3-(3,5-di-tert-butil-4-hidroxifenil)-2-(aminotiocarbonil) acrilonitrila), BIBF-1000, AG-013736 (CP-868596), AMG-706, AVE-0005, NM-3 (3-(2-metilcarboximetil)-6-metoxi-8-hidroxi-isocoumarina), Bay-43-9006, SU-011248, o un análogo o derivado del mismo).

38. ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DEL ÁCIDO RETINOICO

[0409] En una otra configuración, el compuesto farmacológicamente activo es un antagonista del receptor del ácido retinoico (por ejemplo, etaroteno (Ro-15-1570) (naftaleno, 6-(2-(4-(etilsulfonil)fenil)-1-metiletenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,1,4,4-tetrametil-, (E)-), (2E,4E)-3-metil-5-(2-((E)-2-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)etenil)-1-ciclohexen-1-il)-2,4-pentadienoico ácido, tonucleotinato (ácido retinoico, 3,4-dihidro-2,5,7,8-tetrametil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-2H-1-benzopiran-6-il éster, (2R*(4R*,8R*))-(±)-), aliretinoína (ácido retinoico, cis-9, trans-13-), bexaroteno (ácido benzóic, 4-(1-(5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftalenil)etenil)-), tonucleotinato (ácido retinoico, 3,4-dihidro-2,5,7,8-tetrametil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-2H-1-benzopiran-6-il éster, [2R*(4R*,8R*)]-(±)-, o un análogo o derivado del mismo).

39. INHIBIDORES DE LA QUINASA DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO DERIVADO DE PLAQUETAS

[0410] En una otra configuración, el compuesto farmacológicamente activo es un inhibidor de la quinasa del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (por ejemplo, leflunomida (4-isoxazolocarboxamida, 5-metil-N-(4-(trifluorometil)fenil)-, o un análogo o derivado del mismo).

40. ANTAGONISTAS DEL FIBRINÓGENO

[0411] En una otra configuración, el compuesto farmacológicamente activo es un antagonista del fibrinógeno (por ejemplo, picotamida (1,3-bencenodicarboxamida, 4-metoxi-N,N'-bis(3-piridinilmetil)-, o un análogo o derivado del mismo).

41. AGENTES ANTIMICÓTICOS

[0412] En una otra configuración, el compuesto farmacológicamente activo es un agente antimicótico (por ejemplo, miconazol, sulconazol, partenolida, rosconitina, nistatina, isoconazol, fluconazol, cetoconazol, imidazol, itraconazol, terpinafina, elonazol, bifonazol, clotrimazol, conazol, terconazol (piperazina, 1-(4-((2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)-4-(1-metiletil)-, cis-), isoconazol (1-(2-(2-6-diclorobenziloxi)-2-(2-,4-diclorofenil)etil)), griseofulvina (spiro(benzofuran-2(3H),1'-(2)ciclohexano)-3,4'-diona, 7-cloro-2',4,6-trimetoxi-6'metil-, (1'S-trans)-), bifonazol (1H-imidazol, 1-((1,1'-bifenil)-4-ilfenilmetil)-), econazol nitrato (1-(2-((4-clorofenil)metoxi)-2-(2,4-diclorofenil)etil)-1H-imidazol nitrato), croconazol (1H-imidazol, 1-(1-(2-((3-

clorofenil)metoxi)fenil)etenil)-), sertaconazol (1H-Imidazol, 1-(2-((7-clorobenzo(b)tien-3-il)metoxi)-2-(2,4-diclorofenil)etil)-), omoconazol (1H-imidazol, 1-(2-(2-(4-clorofenoxi)etoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-1-metiletenil)-, (Z)-), flutrimazol (1H-imidazol, 1-((2-fluorofenil)(4-fluorofenil)fenilmetil)-), fluconazol (1H-1,2,4-triazol-1-etanol, alfa-(2,4-difluorofenil)-alfa-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-), neticonazol (1H-Imidazol, 1-(2-(metiltio)-1-(2-(pentiloxi)fenil)etenil)-, monohidrocloruro, (E)-), butoconazol (1H-imidazol, 1-(4-(4-clorofenil)-2-((2,6-diclorofenil)tio)butil)-, (+/-)-), clotrimazol (1-((2-clorofenil)difenilmetil)-1H-imidazol, o un análogo o derivado del mismo).

42. BISFOSFONATOS

[0413] En una otra configuración, el compuesto farmacológicamente activo es un bisfosfonato (por ejemplo, clodronato, alendronato, pamidronato, zoledronato, o un análogo o derivado del mismo).

43. INHIBIDORES DE LA FOSFOLIPASA A1

[0414] En una otra configuración, el compuesto farmacológicamente activo es un inhibidor de la fosfolipasa A1 (*por ejemplo*, ioteprednol etabonato (androsta-1,4-dieno-17- ácido carboxílico, 17-((etoxicarbonil)oxi)-11-hidroxi-3-oxo-, clorometil éster, (11ß,17 alfa)-, o un análogo o derivado del mismo).

44. ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR HISTAMINA H1/H2/H3

[0415] En una otra configuración, el compuesto farmacológicamente activo es un antagonista del receptor histamina H1, H2, o H3 (por ejemplo, ranitidina (1,1-etenodiamina, N-(2-(((5-((dimetilamino)metil)-2-furanil)metil)tio)etil)-N'-metil-2-nitro-), niperotidina (N-(2-((5-((dimetilamino)metil)furfuril)tio)etil)-2-nitro-N'-piperonil-1,1-etenodiamina), famotidina (propanimidamida, 3-(((2-((aminoiminombretil)amina)-4-tiazolil)metil)tio)-N-(aminosulfonil)-), roxitadina acetato HCl (acetamida, 2-(acetiloxi)-N-(3-(3-(1-piperidinilmetil)fenoxi)propil)-, monohidrocloruro), lafutidina (acetamida, 2-((2-furanilmetil)sulfinil)-N-(4-((4-(1-piperidinilmetil)-2-piridinil)oxi)-2-butenil)-, (Z)-), nizatadina (1,1-etenodiamina, N-(2-(((2-((dimetilamino)metil)-4-tiazolil)metil)tio)etil)-N'-metil-2-nitro-), ebrotidina (bencenosulfonamida, N-(((2-(((2-((aminoiminombretil)amina)-4-tiazoli)metil)tio)etil)amina)metileno)-4-bromo-), rupatadina (5H-benzo(5,6)ciclohepta(1,2-b)piridina, 8-cloro-6,11-dihidro-11-(1-((5-metil-3-piridinil)metil)-4-piperidinilideno)-, trihidrocloruro-), fexofenadina HCl (ácido bencenoacético, 4-(1-hidroxi-4-(4(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil)butil)-alfa, alfa-dimetil-, hidrocloruro, o un análogo o derivado del mismo).

45. ANTIBIÓTICOS MACROLIDA

[0416] En una otra configuración, el compuesto farmacológicamente activo es un antibiótico macrolida (por ejemplo, diritromicina (eritromicina, 9-deoxo-11-deoxi-9,11-(imino(2-(2-metoxietoxi)etilideno)oxi)-, (9S(R))-), fluritromicina etilsuccinato (eritromicina, 8-fluoro-mono(etil butanedioato) (éster)-), eritromicina estinoprato (eritromicina, 2'-propanoato, compuesto con N-acetil-L-cisteína (1:1)), claritromicina (eritromicina, 6-O-metil-), azitromicina (9-deoxo-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina-A), telitromicina (3-de((2,6-dideoxi-3-C-metil-3-O-metil-alfa-L-ribo-hexopiranosil)oxi)-11,12-dideoxi-6-O-metil-3-oxo-12,11-(oxicarbonil((4-(4-(3-piridinil)-1H-imidazol-1-il)butil)imino))-), roxitromicina (eritromicina, 9-(O-((2-metoxietoxi)metil)oxime)), rokitamicina (leucomicina V, 4B-butanoato 3B-propanoato), RV-11 (eritromicina monopropionato

mercaptosuccinato), acetato de midecamicina (leucomicina V, 3B,9-diacetato 3,4B-dipropanoato), midecamicina (leucomicina V, 3,4B-dipropanoato), josamicina (leucomicina V, 3-acetato 4B-(3-metilbutanoato), o un análogo o derivado del mismo).

46. ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR GPIIb IIIA

[0417] En una otra configuración, el compuesto farmacológicamente activo es un antagonista del receptor GPIIb IIIa (por ejemplo, tirofibana hidrocloruro (L-tirosina, N-(butilsulfonil)-O-(4-(4-piperidinil)butil)-, monohidrocloruro-), eptifibatida (L-cisteinamida, N6-(aminoiminombretil)-N2-(3-mercapto-1-oxopropil)-L-lisilglicil-L-alfa-aspartil-L-triptofil-L-prolil-, cíclico(1->6)-disulfuro), xemilofibano hidrocloruro, o un análogo o derivado del mismo).

47. ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR ENDOTELINA

[0418] En una otra configuración, el compuesto farmacológicamente activo es un antagonista del receptor endotelina (por ejemplo, bosentano (bencenosulfonamida, 4-(1,1-dimetiletil)-N-(6-(2-hidroxietoxi)-5-(2-metoxifenoxi)(2,2'-bipirimidina)-4-il)-, o un análogo o derivado del mismo).

48. COMBATIENTES DEL RECEPTOR ACTIVADO POR PROLIFERADOR DE LA PEROXISOMA

[0419] En una otra configuración, el compuesto farmacológicamente activo es un combatiente del receptor activado por proliferador peroxisoma (por ejemplo, gemfibrozilo (ácido pentanoico, 5-(2,5-dimetilfenoxi)-2,2-dimetil-), fenofibrato (ácido propanoico, 2-(4-(4-clorobenzoil)fenoxi)-2-metil-, 1-metiletil éster), ciprofibrato (ácido propanoico, 2-(4-(2,2-diclorociclopropil)fenoxi)-2-metil-), rosiglitazona maleato (2,4-tiazolidinadiona, 5-((4-(2-(metil-2-piridinilamino)etoxi)fenil)metil)-, (Z)-2-butenedioato (1:1)), pioglitazona hidrocloruro (2,4-tiazolidinadiona, 5-((4-(2-(5-etil-2-piridinil)etoxi)fenil)metil)-, monohidrocloruro (+/-)-), etofilina clofibrato (ácido propanoico, 2-(4-clorofenoxi)-2-metil-, 2-(1,2,3,6-tetrahidro-1,3-dimetil-2,6-dioxo-7H-purin-7-il)etil éster), etofibrato (ácido 3-piridina carboxílico, 2-(2-(4-clorofenoxi)-2-metil-1-oxopropoxi)etil éster), clinofibrato (ácido butanoico, 2,2'-(ciclohexilidenebis(4,1-fenileneoxi))bis(2-metil-)), bezafibrato (ácido propanoico, 2-(4-(2-((4-clorobenzoil)amina)etil)fenoxi)-2-metil-), binifibrato (ácido 3-piridina carboxílico, 2-(2-(4-clorofenoxi)-2-metil-1-oxopropoxi)-1,3-propanediil éster), o un análogo o derivado del mismo).

[0420] En un aspecto, el compuesto farmacológicamente activo es un combatiente alfa del receptor activado por proliferador de la peroxisoma, tales como GW-590735, GSK-677954, GSK501516, pioglitazona hidrocloruro (2,4-tiazolidinadiono, 5-[[4-[2-(5-etil-2-piridinil)etoxi]fenil]metil]-, monohidrocloruro (+/-)-, o un análogo o derivado del mismo).

49. AGENTES DEL RECEPTOR DEL ESTRÓGENO

[0421] En una otra configuración, el compuesto farmacológicamente activo es un agente receptor del estrógeno (por ejemplo, estradiol, 17-β-estradiol, o un análogo o derivado del mismo).

50. ANÁLOGOS DE LA SOMATOSTATINA

[0422] En una otra configuración, el compuesto farmacológicamente activo es un análogo de la somatostatina (por ejemplo, angiopeptina, o un análogo o derivado del mismo).

51. ANTAGONISTAS DE LA NEUROQUININA 1

[0423] En una otra configuración, el compuesto farmacológicamente activo es un antagonista de la neuroquinina 1 (por ejemplo, GW-597599, lanepitante ((1,4'-bipiperidina)-1'-acetamida, N-(2-(acetil((2-metoxifenil)metil)amina)-1-(1H-indol-3-ilmetil)etil)- (R)-), cloruro de nolpitantio (1-

azoniabiciclo[2.2.2]octano, 1-[2-[3-(3,4-diclorofenil)-1-[[3-(1-metiletoxi)fenil]acetil]-3-piperidinil]etil]-4-fenil-, cloruro, (S)-), o saredutante (benzamida, N-[4-[4-(acetilamino)-4-fenil-1-piperidinil]-2-(3,4-diclorofenil)butil]-N-metil-, (S)-), o vofopitante (3-piperidinamina, N-[[2-metoxi-5-[5-(trifluorometil)-1H-tetrazol-1-il]fenil]metil]-2-fenil-, (2S,3S)-, o un análogo o derivado del mismo).

52. ANTAGONISTA DE LA NEUROQUININA 3

[0424] En una otra configuración, el compuesto farmacológicamente activo es un antagonista de la neuroquinina 3 (por ejemplo, talnetant (4-quinolinocarboxamida, 3-hidroxi-2-fenil-N-[(1S)-1-fenilpropil]-, o un análogo o derivado del mismo).

53. ANTAGONISTA DE LA NEUROQUININA

[0425] En una otra configuración, el compuesto farmacológicamente activo es un antagonista de la neuroquinina (por ejemplo, GSK-679769, GSK-823296, SR-489686 (benzamida, N-[4-[4-(acetilamino)-4-fenil-1-piperidinil]-2-(3,4-diclorofenil)butil]-N-metil-, (S)-), SB-223412; SB-235375 (4-quinolinacarboxamida, 3-hidroxi-2-fenil-N-[(1S)-1-fenilpropil]-), UK-226471, o un análogo o derivado del mismo).

54. ANTAGONISTA DEL VLA-4

[0426] En una otra configuración, el compuesto farmacológicamente activo es un antagonista del VLA-4 (por ejemplo, GSK683699, o un análogo o derivado del mismo).

55. INHIBIDOR DEL OSTEOCLASTO

[0427] En una otra configuración, el compuesto farmacológicamente activo es un inhibidor del osteoclasto (por ejemplo, ácido ibandrónico (ácido fosfónico, [1-hidroxi-3-(metilpentilamino) propilideno] bis-), alendronato de sodio, o un análogo o derivado del mismo).

56. INHIBIDOR HIDROLIZANTE DEL ATP DEL ADN TOPOISOMERASA

[0428] En una otra configuración, el compuesto farmacológicamente activo es un inhibidor hidrolizante del ATP del ADN topoisomerasa (por ejemplo, enoxacina (ácido 1,8-naftiridina-3-carboxílico, 1-etil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-7-(1-piperazinil)-), levofloxacina (7H-Pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-ácido carboxílico, 9-fluoro-2,3-dihidro-3-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)-7-oxo-, (S)-), ácido ofloxacina (7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazinae-6-carboxílico, 9-fluoro-2,3-dihidro-3-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)-7-oxo-, (+/-)-), pefloxacina (ácido 3-quinolinecarboxílico, 1-etil-6-fluoro-1,4-dihidro-7-(4-metil-1-piperazinil)-4-oxo-), ácido pipemídico (ácido pirido[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico, 8-etil-5,8-dihidro-5-oxo-2-(1-piperazinil)-), pirarubicina (5,12-naftacenodiona, 10-[[3-amina-2,3,6-trideoxi-4-O-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-alfa-L-lixo-hexopiranosil]oxi]-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-8-(hidroxiacetil)-1-metoxi-, [8S-[8 alfa,10 alfa(S*)]]-), esparfloxacina (ácido 3-quinolinecarboxílico, 5-amina-1-ciclopropil-7-(3,5-dimetil-1-piperazinil)-6,8-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-, cis-), AVE-6971, cinoxacina (ácido [1,3]dioxolo[4,5-g]cinolina-3-carboxílico, 1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-), o un análogo o derivado del mismo).

57, INHIBIDOR DE LA ENZIMA CONVERSORA ANGIOTENSINA I

[0429] En una otra configuración, el compuesto farmacológicamente activo es un inhibidor de la enzima conversora angiotensina I (por ejemplo, ramipril (ácido ciclopenta[b]pirrol-2-carboxílico, 1-[2-[[1-(etoxicarbonil)-3-fenilpropil]amina]-1-oxopropil]octahidro-, [2S-[1[R*(R*)],2 alfa, 3aß, 6aß]]-), trandolapril (ácido 1H-indol-2-carboxílico, 1-[2-[(1-carboxi-3-fenilpropil)amina]-1-oxopropil]octahidro-,

[2S-[1[R*(R*)],2 alfa,3a alfa,7aß]]-), fasidotril (L-alanina, N-[(2S)-3-(acetiltio)-2-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-1-oxopropil]-, fenilmetil éster), cilazapril (6H-piridazino[1,2-a][1,2]diazepina-1-carboxílico, 9-[[1-(etoxicarbonil)-3-fenilpropil]amina]octahidro-10-oxo-, [1S-[1 alfa, 9 alfa(R*)]]-), ramipril (ácido ciclopenta[b]pirrol-2-carboxílico, 1-[2-[[1-(etoxicarbonil)-3-fenilpropil]amina]-1-oxopropil]octahidro-, [2S-[1[R*(R*)], 2 alfa,3aß,6aß]]-, o un análogo o derivado del mismo).

58. ANTAGONISTA DE LA ANGIOTENSINA II

[0430] En una otra configuración, el compuesto farmacológicamente activo es un antagonista de la angiotensina II (por ejemplo, HR-720 (ácido 1H-imidazol-5-carboxílico, 2-butil-4-(metiltio)-1-[[2'-[[[(propilamino)carbonil]amina]sulfonil][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-, sal dipotásica, o un análogo o derivado del mismo).

59. INHIBIDOR DE LA ENCEFALINASA

[0431] En una otra configuración, el compuesto farmacológicamente activo es un inhibidor de la encefalinasa (por ejemplo, Aventis 100240 (ácido pirido[2,1-a][2]benzazepina-4-carboxílico, 7-[[2-(acetiltio)-1-oxo-3-fenilpropil]amina]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxo-, [4S-[4 alfa, 7 alfa(R*),12bß]]-), AVE-7688, o un análogo o derivado del mismo).

60. SENSIBILIZADOR DE LA INSULINA COMBATIENTE DEL RECEPTOR GAMA ACTIVADO POR PROLIFERADOR DE LA PEROXISOMA

[0432] En una otra configuración, el compuesto farmacológicamente activo es un sensibilizador de la insulina combatiente del receptor gama activado por proliferador de la peroxisoma (por ejemplo, maleato de rosiglitazona (2,4-tiazolidinadiona, 5-((4-(2-(metil-2-piridinilamino)etoxi)fenil)metil)-, (Z)-2-butenedioato (1:1), farglitazar (GI-262570, GW-2570, GW-3995, GW-5393, GW-9765), LY-929, LY-519818, LY-674, o LSN-862), o un análogo o derivado del mismo).

61. INHIBIDOR DE LA PROTEÍNA QUINASA C

[0433] En una otra configuración, el compuesto farmacológicamente activo es un inhibidor de la proteína quinasa C, tal como el mesilato de ruboxistaurina (9H,18H-5,21:12,17-dimetenodibenzo(e,k)pirrol(3,4-h)(1,4,13)oxadiazaciclohexadecino-18,20(19H)-diono,9-((dimetilamino)metil)-6,7,10,11-tetrahidro-, (S)-), safingol (1,3-octadecanodiol, 2-amina-, [S-(R*,R*)]-), o enzastaurina hidrocloruro (1H-pirola-2,5-diona, 3-(1-metil-1H-indol-3-il)-4-[1-[1-(2-piridinilmetil)-4-piperidinil]-1H-indol-3-il]-, monohidrocloruro), o un análogo o derivado del mismo.

62. INHIBIDORES ROCK (QUINASA RHO ASOCIADA)

[0434] En una otra configuración, el compuesto farmacológicamente activo es un inhibidor ROCK (quinasa rho asociada), tales como Y-27632, HA-1077, H-1152 y 4-1-(aminoalquil)-N-(4-piridil) ciclohexanocarboxamida o un análogo o derivado del mismo.

63. INHIBIDORES DEL CXCR3

[0435] En una otra configuración, el compuesto farmacológicamente activo es un inhibidor del CXCR3 tal como T-487, T0906487 o análogo o derivado del mismo.

64. INHIBIDORES DEL ITK

[0436] En una otra configuración, el compuesto farmacológicamente activo es un inhibidor del Itk tal como el BMS-509744 o un análogo o derivado del mismo.

65. INHIBIDORES DE LA CITOSÓLICA FOSFOLIPASA A_2-ALFA

[0437] En una otra configuración, el compuesto farmacológicamente activo es un inhibidor de la citosólica fosfolipasa A_2-alfa tal como el efipladib (PLA-902) o un análogo o derivado del mismo.

66. COMBATIENTE DEL PPAR

[0438] En una otra configuración, el compuesto farmacológicamente activo es un combatiente del PPAR (por ejemplo, Metabolex (ácido (-)-bencenoacético, 4-cloro-alfa-[3-(trifluorometil)-fenoxi]-, 2-(acetilamino)etil éster), balaglitazona (5-(4-(3-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il-metoxi)-benzil)-tiazolidina-2,4-diona), ciglitazona (2,4-tiazolidinediona, 5-[[4-[(1-metilciclohexil)metoxi]fenil]metil]-), DRF-10945, farglitazar, GSK-677954, GW-409544, GW-501516, GW-590735, GW-590735, K-111, KRP-101, LSN-862, LY-519818, LY-674, LY-929, muraglitazar; BMS-298585 (Glicina, N-[(4-metoxifenoxi)carbonil]-N-[[4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)etoxi]fenil]metil]-), netoglitazona; isaglitazona (2,4-tiazolidinadiona, 5-[[6-[(2-fluorofenil)metoxi]-2-naftalenil]metil]-), Actos AD-4833; U-72107A (2,4-tiazolidinadiona, 5-[[4-[2-(5-etil-2-piridinil)etoxi]fenil]metil]-, monohidrocloruro (+/-)-), JTT-501; PNU-182716 (3,5-Isoxazolidinadiona, 4-[[4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)etoxi]fenil]metil]-), AVANDIA (de la SB Pharmco Puerto Rico, Inc. (Porto Rico); BRL-48482;BRL-49653;BRL-49653c; NYRACTA y Venvia (ambos de (SmithKline Beecham (Reino Unido)); tesaglitazar (ácido (2S)-2-etoxi-3-[4-[2-[4-[(metilsulfonil)oxi]fenil]etoxi]fenil] propanoico), troglitazona (2,4-Tiazolidinadiona, 5-[[4-[(3,4-dihidro-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopiran-2-il)metoxi]fenil]metil]-), y análogos y derivados de los mismos).

67. INMUNOSUPRESORES

[0439] En una otra configuración, el compuesto farmacológicamente activo es un inmunosupresor (por ejemplo, batebulast (ácido ciclohexanocarboxílico, 4-[[(aminoiminombretil)amina]metil]-, 4-(1,1-dimetiletil)fenil ester, trans-), ciclomunina, exalamida (benzamida, 2-(hexiloxi)-), LYN-001, CCI-779 (rapamicin 42-(3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoate)), 1726; 1726-D; AVE-1726, o un análogo o derivado de los mismos).

68. INHIBIDOR ERB

[0440] En una otra configuración, el compuesto farmacológicamente activo es un inhibidor Erb (por ejemplo, canertinib dihidrocloruro (N-[4-(3-(cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinazolin-6-il]-acrilamida dihidrocloruro), CP-724714, o un análogo o derivado del mismo).

69. COMBATIENTE DE LA APOPTOSIS

[0441] En una otra configuración, el compuesto farmacológicamente activo es un combatiente de la apoptosis (por ejemplo, CEFLATONIN (CGX-635) (de Chemgenex Therapeutics, Inc., Menlo Park, CA, EUA), CHML, LBH-589, metoclopramida (benzamida, 4-amina-5-cloro-N-[2-(dietilamino)etil]-2-metoxi-), patupilona (4,17-dioxabiciclo(14.1.0)heptadecano-5,9-diona, 7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-(1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil, (1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)), AN-9; pivanex (ácido butanoico, (2,2-dimetil-1-oxopropoxi)metil éster), SL-100; SL-102; SL-11093; SL-11098; SL-11099; SL-93; SL-98; SL-99, o un análogo o derivado del mismo).

70. COMBATIENTE DE LA LIPOCORTINA

[0442] En una otra configuración, el compuesto farmacológicamente activo es un combatiente de la lipocortina (por ejemplo, CGP-13774 (9Alfa-cloro-6Alfa-fluoro-11ß,17 alfa-dihidroxi-16Alfa-metil-3-

oxo-1,4-androstadieno-17ß-ácido carboxílico-metiléster-17-propionato), o análogo o derivado del mismo).

71. ANTAGONISTA DEL VCAM-1

[0443] En una otra configuración, el compuesto farmacológicamente activo es un antagonista del VCAM-1 (por ejemplo, DW-908e, o un análogo o derivado del mismo).

72. ANTAGONISTA DEL COLÁGENO

[0444] En una otra configuración, el compuesto farmacológicamente activo es un antagonista del colágeno (por ejemplo, E-5050 (Bencenopropanamida, 4-(2,6-dimetilheptil)-N-(2-hidroxietil)-ß-metil-), lufironil (2,4-Piridinadicarboxamida, N,N'-bis(2-metoxietil)-), o un análogo o derivado del mismo).

73. ANTAGONISTA DEL ALFA 2 INTEGRIN

[0445] En una otra configuración, el compuesto farmacológicamente activo es un antagonista del alfa 2 integrin (por ejemplo, E-7820, o un análogo o derivado del mismo).

74. INHIBIDOR DEL TNF ALFA

[0446] En una otra configuración, el compuesto farmacológicamente activo es un inhibidor del TNF alfa (por ejemplo, etil piruvato, Genz-29155, lentinana (Ajinomoto Co., Inc. (Japón)), linomida (3-quinolinacarboxamida, 1,2-dihidro-4-hidroxi-N,1-dimetil-2-oxo-N-fenil-), UR-1505, o un análogo o derivado del mismo).

75. INHIBIDOR DEL ÓXIDO NÍTRICO

[0447] En una otra configuración, el compuesto farmacológicamente activo es un inhibidor del óxido nítrico (por ejemplo, guanidioetildisulfuro, o un análogo o derivado del mismo).

76. INHIBIDOR DE LA CATEPSINA

[0448] En una otra configuración, el compuesto farmacológicamente activo es un inhibidor de la catepsina (por ejemplo, SB-462795 o un análogo o derivado del mismo).

77. DISTRIBUCIÓN DE CÉLULAS Y GENES

[0449] Las composiciones de la invención también pueden ser usadas para distribuir varios tipos de células vivas o genes hasta un local de administración deseado con el objetivo de formar un nuevo tejido. El término "genes" como usado aquí tiene por finalidad englobar material genético de fuentes naturales, ácidos nucleicos sintéticos, ADN, ADN anti-sentido y ARN. De esa forma, ese aspecto de la invención es un método para la distribución de células vivas o genes, donde la composición también incluye las células de genes a ser distribuidas, y las etapas (a) y (b) son conforme a las descritas para el método de sellado del tejido. La etapa (c) involucraría permitir la formación de una matriz tridimensional y la distribución de células o genes.

[0450] Cuando usado para distribuir células, por ejemplo, las células del vástago mesenquimal pueden ser distribuidas para producir células del mismo tipo que el tejido en que ellas son distribuidas. Las células del vástago mesenquimal no son diferenciadas y por lo tanto pueden diferenciarse para formar varios tipos de nuevas células debido a la presencia de un agente activo o de los efectos (químicos, físicos, etc.) del ambiente del tejido local. Ejemplos de células del vástago mesenquimal incluyen los osteoblastos, condrocitos, y fibroblastos. Los osteoblastos pueden ser distribuidos al local de un defecto óseo para producir un nuevo hueso; los condrocitos pueden ser enviados hasta el local de un defecto de cartílago para producir un nuevo cartílago; los fibroblastos pueden ser distribuidos para producir

colágeno siempre que nuevos tejidos conectivos son necesarios; las células neuroectodérmicas pueden ser distribuidas para formar un tejido nervoso; las células epiteliales pueden ser distribuidas para formar nuevos tejidos epiteliales, tales como del hígado, páncreas, etc.

[0451] Las células o genes pueden ser o alogenéticas o xenogenéticas en origen. Por ejemplo, las composiciones pueden ser usadas para distribuir células o genes de otras especies que fueron genéticamente modificados. Debido al hecho de la composición de la invención no ser fácilmente degradada *in vivo*, las células y los genes presos en el interior de la matriz tridimensional serán aislados de las propias células del paciente, y como tal, no van a provocar una inmunorespuesta en el paciente. A fin de prender las células o genes en el interior de esa matriz, las células o genes son premezclados con los componentes en un ambiente inicial. Con la exposición al ambiente acuoso, una matriz tridimensional es formada, de esa forma prendiendo las células o genes en el interior de la matriz. Como fue discutido arriba para agentes biológicamente activos, cuando usados para distribuir células o genes, los componentes también pueden contener grupos biodegradables, o la composición también puede contener compuestos biodegradables, para auxiliar en la liberación controlada de las células o genes en el local de distribución deseado.

78. BIOADHESIVOS

[0452] Como usados aquí, los términos "bioadhesivo," "adhesivo biológico," y "adhesivo quirúrgico" son usados intercambiablemente para referirse a composiciones biocompatibles capaces de efectuar una fijación temporal permanente entre las superficies de dos tejidos nativos, o entre la superficie de un tejido nativo y/o la superficie de un tejido no nativo o la superficie de un implante sintético.

[0453] En un método general para efectuar la fijación de una primera superficie a una segunda superficie, la composición de la invención es aplicada a la primera superficie, que es entonces puesta en contacto con una segunda superficie para efectuar la adhesión entre ellas. Preferentemente, la composición es expuesta al ambiente acuoso para iniciar la reacción entre los grupos reactivos, entonces es distribuida a la primera superficie antes de la ocurrencia de una reacción sustancial. La primera superficie es entonces puesta en contacto con la segunda superficie, de preferencia, inmediatamente, para efectuar la adhesión. De esa forma, una otra configuración de la invención consiste en un método de bioadhesión entre dos superficies, donde las etapas (a) y (b) son conforme a lo que está descrito para el método de sellado de tejido, y la etapa (c) involucra permitir la formación de una matriz tridimensional y la adherencia de las superficies.

[0454] Las dos superficies pueden ser mantenidas juntas manualmente, o a través de un otro medio apropiado, mientras que la reacción está prosiguiendo en dirección a su conclusión. La reacción está típicamente suficientemente completa para la ocurrencia de la adhesión dentro de cerca de 5 a 60 minutos después de la exposición de la composición al ambiente acuoso; sin embargo, el tiempo exigido para la reacción completa depende de un número de factores, incluyendo el tipo y el peso molecular de cada reactivo componente, el grado de funcionalidad, y la concentración de los componentes (es decir, mayores concentraciones resultan en tiempos de reacción más rápidos).

[0455] Por lo menos una entre la primera y la segunda superficie es de preferencia un tejido de superficie nativo. Como usado aquí, el término "tejido nativo" se refiere a un tejido biológico que es nativo al cuerpo del paciente que está siendo tratado, y tiene por objetivo incluir tejidos biológicos que

fueron elevados o removidos de una parte del cuerpo de un paciente para implante en una otra parte del cuerpo del mismo paciente (tal como autoinjertos óseos, autoinjertos de piel, etc.). Por ejemplo, las composiciones de la invención pueden ser usadas para adherir una pieza de piel del cuerpo de un paciente en una otra parte del cuerpo, como en el caso de una víctima de quemaduras.

[0456] La otra superficie puede ser una superficie de tejido nativa, una superficie de tejido no nativa, o una superficie de un implante sintético. Como usado aquí, el término "tejido no nativo" se refiere a tejidos biológicos que fueron removidos del cuerpo de un paciente donante (que puede o no ser de la especie del paciente receptor) para implante en el cuerpo de un paciente receptor (por ejemplo, transplantes de tejidos y órganos). Por ejemplo, las composiciones de la invención pueden ser usadas para adherirse la córnea de un donante al ojo de un paciente receptor. Como usado aquí, el término "implante sintético" se refiere a cualquier material biocompatible que sirve para la finalidad de implante en el cuerpo de un paciente no englobado por las definiciones arriba para tejidos nativos y tejidos no nativos. Los implantes sintéticos incluyen, por ejemplo, vasos sanguíneos artificiales, válvulas coronarias, órganos artificiales, prótesis óseas, lentes implantables, injertos vasculares, extensiones y combinaciones de extensiones e injertos, etc.

79. APLICACIONES OFTÁLMICAS

[0457] Debido a su claridad óptica, las composiciones de la invención son particularmente muy adecuadas para uso en aplicaciones oftálmicas. Vea, por ejemplo, Margalit et al. (2000) "Bioadesives for Intraocular Use" *Retina* 20:469-477. Por ejemplo, una lente sintética para corrección de la visión puede ser fijada a la capa de Bowman's de la córnea del ojo de un paciente usando los métodos de la presente invención. De una manera semejante a aquella que está descrita en la Patente EE.UU. N° 5.565.519 concedida a Rhee et al., las composiciones pueden ser moldadas de acuerdo con la forma lenticular deseada, o durante o después de la formación de la matriz tridimensional. La lente de colágeno resultante puede entonces ser fijada a la capa de Bowman de una córnea de-epitelizada del ojo de un paciente usando los métodos de la presente invención. Por la aplicación de la composición a la superficie anterior de la córnea, entonces poniendo en contacto la superficie anterior de la córnea con la superficie posterior de la lente antes de haber ocurrido una reacción sustancial, los grupos reactivos (por ejemplo, los grupos electrofílicos) en los componentes también van a conectarse covalentemente a las moléculas de colágeno, tanto en el tejido de la córnea como en la lente, para sujetar firmemente la lente en el local. Alternativamente, la composición puede ser aplicada primero a la superficie posterior de la lente, que es entonces puesta en contacto con la superficie anterior de la córnea.

[0458] De esa forma, una otra configuración de la invención consiste en un método de reparación oftálmica de la córnea, donde las etapas (a) y (b) son aquellas que fueron descritas para el método de sellado de tejido, y la etapa (c) involucra permitir la formación de una matriz tridimensional y la adhesión de una lente a la córnea.

[0459] Las composiciones de la presente invención también son adecuadas para uso en sustitución vítrea. Además de eso, las composiciones de la presente invención pueden ser usadas para la distribución de agente activos.

80. AUMENTO DE TEJIDO

[0460] Las composiciones de la invención también pueden ser usadas para el aumento de tejidos blandos o duros dentro del cuerpo de un objeto mamífero. Como tal, ellos deben ser mejores que los

materiales a base de colágeno actualmente comercializados para el aumento del tejido blando, pues ellos son menos inmunogénicos y más persistentes. Ejemplos de aplicaciones en aumento del tejido blando incluyen el aumento del esfínter (por ejemplo, urinario, anal, esofágico) y el tratamiento de arrugas y cicatrices. Ejemplos de aplicaciones en el aumento del tejido duro incluyen la reparación y /o la sustitución de osos y /o tejidos cartilaginosos. De esa forma, una otra configuración de la invención consiste en un método de aumento de tejido para un local preseleccionado, donde las etapas (a) y (b) son conforme a las descritas para el método de sellado de tejido, y la etapa (c) involucra permitir la formación de una matriz tridimensional en el local preseleccionado.

[0461] Las composiciones son particularmente adecuadas para uso como material de sustitución para el fluido sinovial en articulaciones osteoartríticas, sirviendo para reducir los dolores en las articulaciones y para mejorar la función de la articulación mediante la restauración de una red de hidrogel blando en la articulación. Las composiciones también pueden ser usadas como material de sustitución para el núcleo pulposo de un disco invertebrado dañado. El núcleo pulposo del disco dañado es removido en primer lugar, y la composición es entonces inyectada o de otra forma introducida en el centro del disco. La composición puede o ser expuesta a un ambiente acuoso antes de la introducción en el disco o ser dejada para inter-reaccionar *in situ*.

[0462] En un método general para efectuar el aumento del tejido dentro del cuerpo de un objeto mamífero, la composición es inyectada simultáneamente con exposición al ambiente acuoso, al local de un tejido con necesidad de aumento a través de una aguja de pequeño calibre (por ejemplo, calibre 25-32). Una vez dentro del cuerpo del paciente, los grupos reactivos en los componentes inter-reaccionan uno con el otro para formar una matriz tridimensional *in situ*. Además de eso, en algunas configuraciones de la invención, los grupos reactivos en los componentes pueden reaccionar con el tejido del cuerpo para mejorar todavía más el aumento del tejido. Por ejemplo, algunos de los grupos reactivos electrofílicos también pueden reaccionar con grupos amino primarios en residuos de lisina de las moléculas de colágeno dentro del propio tejido del paciente, proporcionando una "fijación biológica" de la composición al tejido anfitrión.

81. PREVENCIÓN DE LA ADHESIÓN

[0463] Un otro uso de las composiciones de la invención es para recubrir tejidos con el objetivo de prevenir la formación de adhesiones después de cirugías o lesiones en tejidos u órganos internos. Las adhesiones quirúrgicas consisten en bandas anormales y fibrosas de tejido de cicatrización que pueden formarse dentro del cuerpo como un resultado del proceso de cura que sigue cualquier abertura o procedimiento quirúrgico poco invasivo incluyendo cirugías abdominales, ginecológicas, cardiotorácicas, espinales, plásticas, vasculares, ENT, oftalmológicas, urológicas, neurológicas, u ortopédicas. Las adhesiones quirúrgicas son típicamente estructuras del tejido conectivo que se forman entre áreas heridas adyacentes en el interior del cuerpo. De una forma sucinta, las áreas localizadas de lesiones detonan una respuesta inflamatoria y de cura que culmina en la cura y en la formación de un tejido de cicatrización. Si la cicatrización resultar en la formación de bandas de tejido fibroso o en la adherencia de estructuras anatómicas adyacentes (que deberían estar separadas), es dicho haber ocurrido la formación de una adhesión quirúrgica. Las adhesiones pueden variar desde estructuras frágiles, fácilmente separables hasta estructuras fibrosas densas y tenaces que sólo pueden ser separadas por medio de disecación quirúrgica.

Mientras que muchas adhesiones son benignas, algunas pueden causar problemas clínicos significativos y son las principales causas de una intervención quirúrgica repetida.

[0464] Una vez que las intervenciones involucran un cierto grado de trauma a los tejidos operativos, virtualmente cualquier procedimiento (no importa cuán bien hecho él sea ejecutado) posee el potencial para resultar en la formación de una adhesión clínicamente significativa. Las adhesiones pueden ser disparadas por traumas quirúrgicos tales como el corte, la manipulación, la retracción o la sutura, así como de inflamación, infección (por ejemplo, por fungos o micobacterias), sangrado o la presencia de un cuerpo extraño. El trauma quirúrgico también puede resultar de un secado del tejido, de isquemia, o de una lesión térmica. Debido a la etiología diversa de las adhesiones quirúrgicas, existe el potencial para formación independiente de si la cirugía es hecha de una manera conocida como poco invasiva (por ejemplo, terapias a base de un catéter, laparoscopia) o según una técnica abierta estándar involucrando una o más incisiones relativamente grandes. A pesar de una complicación potencial de cualquier intervención quirúrgica, las adhesiones quirúrgicas son particularmente problemáticas en cirugías GI (causando obstrucción del intestino), en cirugías ginecológicas (causando dolores y /o la infertilidad), en reparaciones de los tendones (causando un acortamiento y deformidades en la flexión), en procedimientos de la cápsula de la articulación (causando contracturas capsulares), y en procedimientos de reparaciones de los nervios y músculos (causando una disminución o la pérdida de la función).

[0465] La colocación de dispositivos médicos e implantes también aumenta el riesgo de que ocurra una adhesión quirúrgica. Además de los mecanismos arriba, un dispositivo implantado puede disparar la respuesta de un "cuerpo extraño" donde el sistema inmune reconoce el implante como extraño y dispara una reacción inflamatoria que al final lleva a la formación de tejido de cicatrización. Una forma específica de reacción de cuerpo extraño en respuesta a la colocación de un dispositivo médico es el cierre completo ("*walling off*" o " barrera de tejido") del implante en una cápsula de tejido de cicatrización (encapsulado). El encapsulado de dispositivos que hayan sido implantados e implantes puede complicar cualquier procedimiento, pero el aumento de la mama y cirugías de reconstrucción, cirugía de sustitución de articulaciones, cirugía de reparación de hernia, cirugía de injerto vascular artificial, colocación de extensión y las neurocirugías son particularmente susceptibles a esa complicación. En cada caso, el implante queda encapsulado por una cápsula de tejido conectivo fibroso que compromete o perjudica el funcionamiento de los implantes quirúrgicos (por ejemplo, implante de mama, articulación artificial, malla quirúrgica, injerto vascular, remiendo de extensión o dural).

[0466] Las adhesiones en general empiezan a formarse dentro de los primeros días después de la cirugía. En general, la formación de la adhesión es una reacción inflamatoria donde son liberados factores, que aumentan la permeabilidad vascular y resultan en el influjo de fibrinógeno y en la deposición de fibrina. Ese depósito forma una matriz de proteína que conecta los tejidos limitantes. Los fibroblastos se acumulan, se prenden a la matriz de proteína, depositan colágeno e inducen la angiogénesis. Si esos efectos en cascada pueden ser prevenidos dentro de 4 a 5 días después de la realización de la cirugía, entonces la formación de adhesión puede ser inhibida.

[0467] Las composiciones de la invención pueden ser usadas para prevenir la formación de adhesión en una amplia variedad de procedimientos quirúrgicos incluyendo procedimientos espinales y neuroquirúrgicos (por ejemplo, re-sección quirúrgica abierta de un disco lumbar roto o de la raíz de un

nervio espinal sujetada (laminectomía); disectomías; y escisión del disco micro lumbar (microdisectomía)); procedimientos quirúrgicos ginecológicos (por ejemplo, histerectomía, miomectomía, endometriosis, infertilidad, control de natalidad (por ejemplo, ligamento tubárico), reversión de esterilización, dolor, dismenorrea, sangrado uterino disfuncional, gestación ectópica, tumores ováricos, y tumores malignos ginecológicos); procedimientos quirúrgicos abdominales (por ejemplo, reparación de hernias (abdominal, ventral, inguinal, de incisión), obstrucciones del intestino, enfermedad inflamatoria del intestino (colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn), apendectomía, trauma (lesiones perforantes, trauma de perforaciones), re-sección de tumores, infecciones (abscesos, peritonitis), colecistectomía, gastroplastía (cirugía bariátrica), restricciones del esófago y pilóricas, colostomía, desvío por ileostomía, fístulas anales-rectales, hemorroidectomías, esplenectomía, re-sección de tumores hepáticos, pancreatitis, perforaciones del intestino, sangrados GI superior e inferior, e isquemia intestinal); procedimiento quirúrgico cardíaco (por ejemplo, cirugía de transplante, reparación vascular, injerto de desvío de arteria coronaria (CABG), defectos cardíacos congénitos, y sustituciones de válvulas, procedimientos ensayados y re-operaciones (particularmente cirugía de CABG repetida)); procedimientos quirúrgicos ortopédicos (por ejemplo, intervenciones quirúrgicas realizadas como un resultado de lesiones o traumas (por ejemplo, fracturas (abiertas y cerradas), torsiones, desplazamientos de las articulaciones, lesiones de aplastamientos, rupturas de ligamentos y músculos, lesiones de los tendones, lesiones de los nervios, deformidades congénitas y malformaciones, sustitución total o parcial de articulaciones y lesiones de cartílagos); y procedimientos quirúrgicos cosméticos o reconstructivos (por ejemplo, aumento de la mama, reconstrucción de la mama después de cirugía para tratamiento de cáncer, procedimientos craneofaciales, reconstrucciones después de trauma, reconstrucción craneofacial congénita y procedimientos quirúrgicos oculoplásticos).

[0468] Para ciertas aplicaciones, las composiciones pueden incluir y /o liberar un agente terapéutico capaz de reducir la cicatrización (es decir, un agente inhibidor de fibrosis) en un local quirúrgico, tal como para prevenir o inhibir la formación de adhesiones postoperatorias. Dentro de una configuración de la invención, las composiciones para la prevención de adhesiones quirúrgicas pueden incluir o ser adaptadas para liberar un agente que inhibe uno o más de los cinco componentes generales del proceso de fibrosis (o cicatrización), incluyendo: respuestas inflamatorias e inflamación, migración y proliferación de células de tejidos conectivos (tales como fibroblastos o células musculares lisas), formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis), depósito de matriz extracelular (ECM), y remodelación (maduración y organización del tejido fibroso). Por la inhibición de uno o más componentes de fibrosis (o cicatrización), el súper crecimiento de tejido de cicatrización en un local quirúrgico puede ser inhibido o reducido.

[0469] Ejemplos de agentes inhibidores de fibrosis que pueden ser combinados con las composiciones presentes para prevenir la formación de adhesiones incluyen los siguientes inhibidores del ciclo celular (A) antraciclinas (por ejemplo, doxorubicina y mitoxantrona), (B) taxanos (por ejemplo, paclitaxel, TAXOTERE y docetaxel), y (C) podofilotoxinas (por ejemplo, etoposida); (D) inmunomoduladores (por ejemplo, sirolimus, everolimus, tacrolimus); (E) antagonistas de la proteína de choque térmico 90 (por ejemplo, geldanamicina, 17-AAG, 17-DMAG); (F) inhibidores de la HMGCoA reductasa (por ejemplo, simvastatina); (G) inhibidores de la inosina monofosfato dehidrogenasa (por ejemplo, ácido micofenólico, 1-alfa-25 dihidroxi vitamina D_3); (H) inhibidores de la NF kapa B (por ejemplo, Bay 11-7082); (I)

agentes antimicóticos (por ejemplo, sulconazol) y (J) inhibidores de la p38 MAP quinasa (por ejemplo, SB202190), así como análogos y derivados de los arriba mencionados.

[0470] La dosis de fármaco administrada a partir de las presentes composiciones para la prevención de una adhesión quirúrgica va a depender de una variedad de factores, incluyendo el tipo de formulación, el local del tratamiento y el tipo de condición que está siendo tratado; sin embargo, ciertos principios pueden ser aplicados en la aplicación de esa arte. La dosis del fármaco puede ser calculada como una función de la dosificación por unidad de área (del local de tratamiento), la dosis total de fármaco administrada puede ser medida y las concentraciones de superficie apropiadas del componente activo del fármaco pueden ser determinadas. Los fármacos deben ser usados en concentraciones que varían desde varias veces más que hasta 50%, 20%, 10%, 5%, o mismo menos del 1% de la concentración típicamente usada en la aplicación de una única dosis sistemática. En ciertos aspectos, el agente para evitar la cicatrización es liberado a partir de la composición de polímero en concentraciones efectivas durante un período de tiempo que puede ser medido a partir del momento de infiltración en el interior del tejido adyacente al dispositivo, y que varía desde cerca de menos que 1 día hasta cerca de 180 días. En general, el tiempo de liberación también puede ser desde cerca de menos de 1 día hasta cerca de 180 días; desde cerca de 7 días hasta cerca de 14 días; desde cerca de 14 días hasta cerca de 28 días; desde cerca de 28 días hasta cerca de 56 días; desde cerca de 56 días hasta cerca de 90 días; desde cerca de 90 días hasta cerca de 180 días. En un aspecto, el fármaco es liberado en concentraciones efectivas durante un período que varia entre 1 – 90 días.

[0471] Los ejemplos de agentes antifibrosantes, usados solos o en combinación, deben ser administrados de acuerdo con las siguientes orientaciones de dosificación. La cantidad total (dosis) de agente para evitar la cicatrización en la composición puede ser en el rango de cerca de 0,01 μg - 10 μg, o 10 μg - 10 mg, o 10 mg - 250 mg, o 250 mg - 1000 mg, o 1000 mg - 2500 mg. La dosis (cantidad) de agente para evitar la cicatrización por unidad de área de superficie a la que el agente es aplicado puede estar en el rango de cerca de 0,01 $\mu g/mm^2$ - 1 $\mu g/mm^2$, o 1 $\mu g/mm^2$ - 10 $\mu g/mm^2$, o 10 $\mu g/mm^2$ - 250 $\mu g/mm^2$, 250 $\mu g/mm^2$ - 1000 $\mu g/mm^2$, o 1000 $\mu g/mm^2$ - 2500 $\mu g/mm^2$.

[0472] Están presentados abajo los ejemplos de rangos de dosificación para varios agentes anti-cicatrización que pueden ser usados en combinación con composiciones para el tratamiento o la prevención de adhesiones quirúrgicas de acuerdo con la invención. (A) Inhibidores del ciclo celular incluyendo la doxorubicina y mitoxantrona. Doxorubicina y sus análogos y derivados: la dosis total no debe exceder 25 mg (rango de 0,1 μg a 25 mg); de preferencia, 1 μg a 5 mg. Dosificación por unidad de área de 0,01 μg - 100 μg por mm^2; dosificación preferida de 0,1 $\mu g/mm^2$ – 10 $\mu g/mm^2$. Mitoxantrona y sus análogos y derivados: la dosis total no debe exceder 5 mg (rango de 0,01 μg a 5 mg); de preferencia, 0,1 μg a 1 mg. La dosificación por unidad de área de 0,01 μg - 20 μg por mm^2; de preferencia, una dosis de 0,05 $\mu g/mm^2$ – 3 $\mu g/mm^2$. (B) Inhibidores del ciclo celular incluyendo paclitaxel y sus análogos y derivados (por ejemplo, docetaxel): la dosis total no debe exceder 10 mg (rango de 0,1 μg a 10 mg); de preferencia 1 μg a 3 mg. Dosificación por unidad de área de 0,1 μg - 10 μg por mm^2; dosificación preferida de 0,25 $\mu g/mm^2$ – 5 $\mu g/mm^2$. (C) Inhibidores del ciclo celular tales como podofilotoxinas (por ejemplo, etoposida): la dosis total no debe exceder 10 mg (rango de 0,1 μg a 10 mg); de preferencia 1 μg a 3 mg. Dosificación por unidad de área de 0,1 μg - 10 μg por mm^2; dosificación preferida de 0,25

$\mu g/mm^2$ – 5 $\mu g/mm^2$. (D) Inmunomoduladores incluyendo sirolimus y everolimus. Sirolimus (es decir, rapamicina, RAPAMUNE): la dosis total no debe exceder 10 mg (rango de 0,1 µg a 10 mg); de preferencia 10 µg a 1 mg. Dosificación por unidad de área de 0,1 µg - 100 µg por mm^2; dosis preferida de 0,5 $\mu g/mm^2$ – 10 $\mu g/mm^2$. Everolimus y derivados y análogos del mismo: la dosis total no debe exceder 10 mg (rango de 0,1 µg a 10 mg); de preferencia 10 µg a 1 mg. Dosificación por unidad de área de 0,1 µg - 100 µg por mm^2 de área de superficie; dosificación preferida de 0,3 $\mu g/mm^2$ – 10 $\mu g/mm^2$. (E) Antagonistas de la proteína de choque térmico 90 (por ejemplo, geldanamicina) y sus análogos y derivados: la dosis total no debe exceder 20 mg (rango de 0,1 µg a 20 mg); de preferencia de 1 µg a 5 mg. Dosificación por unidad de área de 0,1 µg - 10 µg por mm^2; dosificación preferida de 0,25 $\mu g/mm^2$ – 5 $\mu g/mm^2$. (F) Inhibidores de la HMGCoA reductasa (por ejemplo, simvastatina) y sus análogos y derivados: la dosis total no debe exceder 2000 mg (rango de 10,0 µg a 2000 mg); de preferencia 10 µg a 300 mg. Dosificación por unidad de área de 1,0 µg - 1000 µg por mm^2; dosis preferida de 2,5 $\mu g/mm^2$ – 500 $\mu g/mm^2$. (G) Inhibidores de la Inosina monofosfato dehidrogenasa (por ejemplo, ácido micofenólico, 1-alfa-25 dihidroxi vitamina D_3) y sus análogos y derivados: la dosis total no debe exceder 2000 mg (rango de 10,0 µg a 2000 mg); de preferencia 10 µg a 300 mg. Dosificación por unidad de área de 1,0 µg - 1000 µg por mm^2; dosis preferida de 2,5 $\mu g/mm^2$ – 500 $\mu g/mm^2$. (H) Inhibidores del NF kapa B (por ejemplo, Bay 11-7082) y sus análogos y derivados: la dosis total no debe exceder 200 mg (rango de 1,0 µg a 200 mg); de preferencia 1 µg a 50 mg. Dosificación por unidad de área de 1,0 µg - 100 µg por mm^2; dosis preferida de 2,5 $\mu g/mm^2$ – 50 $\mu g/mm^2$. (I) Agentes antimicóticos (por ejemplo, sulconazol) y análogos y derivados de los mismos: la dosis total no debe exceder 2000 mg (rango de 10,0 µg a 2000 mg); de preferencia 10 µg a 300 mg. Dosificación por unidad de área de 1,0 µg - 1000 µg por mm^2; dosificación preferida de 2,5 $\mu g/mm^2$ – 500 $\mu g/mm^2$ y (J) inhibidores de la 38 MAP quinasa (por ejemplo, SB202190) y sus análogos y derivados: la dosis total no debe exceder 2000 mg (rango de 10,0 µg a 2000 mg); de preferencia 10 µg a 300 mg. Dosificación por unidad de área de 1,0 µg - 1000 µg por mm^2; dosis preferida de 2,5 $\mu g/mm^2$ – 500 $\mu g/mm^2$.

[0473] En un método para el revestimiento de tejidos para prevenir la formación de adhesiones después de una cirugía, la composición es expuesta a un ambiente acuoso y una fina capa de la composición es entonces aplicada a los tejidos comprendiendo, involucrando y /o adyacentes al local quirúrgico antes de la ocurrencia de una reacción sustancial. La aplicación de la composición al local del tejido puede ser hecha por extrusión, fregado, aspersión (como fue descrito arriba), o por cualquier otro medio conveniente. De esa forma, la invención también se relaciona a un método para prevenir las adhesiones entre los tejidos de un paciente, donde las etapas (a) y (b) son conforme a lo que fue descrito para el método de sellado de tejido, y la etapa (c) involucra permitir la formación de una matriz tridimensional sobre el tejido, y de esa forma prevenir la adhesión del tejido.

[0474] Después de la aplicación de la composición al local de la cirugía, la inter-reacción es permitida continuar *in situ* antes del cierre de la incisión quirúrgica. Una vez que la reacción haya alcanzado su equilibrio, los tejidos que son colocados en contacto con los tejidos revestidos no van a adherirse. El local de la cirugía puede ser entonces cerrado usando medios convencionales tales como por suturas, y así en adelante.

[0475] En general, las composiciones que alcanzan una inter-reacción completa dentro de un período de tiempo relativamente corto (es decir, 5 - 15 minutos después de la exposición de los compuestos multifuncionales al ambiente modificado) son preferidas para uso en la prevención de adhesiones quirúrgicas, ya que el local de la cirugía puede ser cerrado relativamente luego después de la conclusión del procedimiento quirúrgico.

[0476] Ciertos procedimientos quirúrgicos pueden envolver la colocación de un dispositivo médico o un implante en el local de la cirugía, en cuyo caso puede ser deseable aplicar la composición (con o sin un agente terapéutico) a la superficie del implante, a la superficie de la interfaz implante-tejido, y /o al tejido en la vecindad del dispositivo implantado para minimizar la formación de adiciones quirúrgicas postoperatorias, cicatrización indeseada en la vecindad del implante y encapsulado del implante por una cápsula de tejido conectivo fibroso.

[0477] Para la prevención de adhesiones en procedimientos espinales y neuroquirúrgicos, las composiciones por sí o cargadas con un agente terapéutico (por ejemplo, un agente inhibidor de fibrosis) pueden ser aplicadas a la superficie del tejido en el local espinal o neuroquirúrgico o a la superficie de un dispositivo implantado (por ejemplo, remiendos durales, prótesis espinales, discos artificiales, bastones, dispositivos de fijación ósea (por ejemplo, placas de anclaje y tornillos óseos), rellenos inyectables o agentes de formación de volumen para discos, injertos espinales, implantes del núcleo espinal, espaciadores de los discos intervertebrales, estructuras de fusión, o a implantes colocados en el cerebro, tales como drenajes, calces, bombas de alimentación de fármacos, o dispositivos de neuro-estimulación) y /o el tejido involucrando el implante antes, durante o después del procedimiento quirúrgico.

[0478] Para la prevención de adhesiones asociadas a procedimientos ginecológicos, las composiciones por sí o cargadas con un agente terapéutico (por ejemplo, un agente inhibidor de fibrosis) pueden ser aplicadas durante procedimientos quirúrgicos abiertos o endoscópicos ginecológicos al tejido de superficie de la pared lateral pélvica, adnexa, útero y cualesquiera tejidos adyacentes afectados durante el procedimiento quirúrgico o a la superficie de un dispositivo implantado o a un implante (por ejemplo, extensiones genitales-urinarias, agentes de formación de volumen, dispositivos de esterilización (por ejemplo, válvulas, clipes y grapas) e implantes de oclusión tubal y tampones) y /o al tejido que involucra el implante antes, durante o después del procedimiento quirúrgico.

[0479] Para la prevención de adhesiones asociadas a procedimientos quirúrgicos abdominales, las composiciones por sí o cargadas con un agente terapéutico (por ejemplo, un agente inhibidor de fibrosis) pueden ser aplicadas durante cirugías abiertas, endoscópicas, o laparoscópicas abdominales al tejido de superficie de la cavidad peritoneal, peritoneo visceral, órganos abdominales, pared abdominal y cualquier tejido adyacente afectado durante el procedimiento quirúrgico o a la superficie de un dispositivo implantado o implante y /o al tejido que involucra el implante antes, durante, o después del procedimiento quirúrgico. Ejemplos representativos de implantes para uso en procedimientos abdominales incluyen, pero no se limitan a mallas para hernia, dispositivos de restricción para obesidad, sensores implantables, bombas implantables, catéteres de diálisis peritoneal, catéteres de distribución de fármacos peritoneal, tubos GI (gastrointestinales) para drenaje o alimentación, desvíos porto-sistemáticos, desvío para ascitis, gastrostomía o tubos de alimentación percutáneos, tubos endoscópicos de yeyunostomía, dispositivos de colostomía, tubos de drenaje, tubos "T" biliares, implantes hemostáticos, dispositivos de alimentación

enterales, extensiones colónicas y biliares, dispositivos de bajo perfil, implantes de vendaje gástrico, endoscópios de cápsula, dispositivos anti-reflujo y extensiones del esófago.

[0480] Para la prevención de adhesiones asociadas a procedimientos quirúrgicos cardíacos, las composiciones por sí o cargadas con un agente terapéutico (por ejemplo, un agente inhibidor de fibrosis) pueden ser aplicadas durante cirugías cardíacas abiertas o endoscópicas al tejido de superficie del pericardio (o infiltrado en el interior del saco pericardio), corazón, grandes vasos, pleura, pulmones, pared del pectoral y cualesquiera tejidos adyacentes afectados durante el procedimiento quirúrgico o a la superficie de un dispositivo implantado o implante y /o al tejido que involucra el implante antes, durante, o después del procedimiento quirúrgico. Ejemplos representativos de implantes para uso en procedimientos cardíacos incluyen, pero no se limitan a, válvulas cardíacas (porcina, artificial), dispositivos de asistencia ventricular, bombas cardíacas, corazones artificiales, extensiones, injertos de desvío (artificiales y endógenos), remiendos, terminales eléctricos cardíacos, desfibriladores y marcapasos.

[0481] Para la prevención de adhesiones asociadas a procedimientos quirúrgicos ortopédicos, las composiciones por sí o cargadas con un agente terapéutico (por ejemplo, un agente inhibidor de fibrosis) pueden ser aplicadas durante cirugías ortopédicas abiertas o artroscópicas al tejido de superficie del hueso, a la articulación, al músculo, al tendón, a los ligamentos, al cartílago y a cualquier tejido adyacente que haya sido afectado durante el procedimiento quirúrgico o a la superficie de un dispositivo ortopédico implantado o implante y /o al tejido que involucra el implante antes, durante, o después del procedimiento quirúrgico. Ejemplos representativos de implantes para uso en procedimientos ortopédicos incluyen placas, vástagos, tornillos, pinos, hilos, prótesis totales y parciales de articulaciones (caderas artificiales, rodillas, hombros, articulaciones de la falange), remiendos de refuerzo, rellenos de tejidos, rellenos de huesos sintéticos, cementos óseos, material de injerto sintético, material de aloinjerto, material de autoinjerto, discos artificiales, estructuras espinales y vástagos intermedulários.

[0482] Para la prevención de adhesiones asociadas a procedimientos quirúrgicos cosméticos o de reconstrucción, las composiciones por sí o cargadas con un agente terapéutico (por ejemplo, un agente inhibidor de fibrosis) pueden ser aplicadas durante cirugías cosméticas abiertas o endoscópicas a la superficie de implante del tejido blando antes, durante o después del procedimiento de implantación o a la superficie del tejido del bolsón de implantación inmediatamente antes o durante la implantación del implante de tejido blando. Ejemplos representativos de implantes de tejido blando para uso en procedimientos quirúrgicos cosméticos, plásticos y de reconstrucción incluyen los implantes de la cara, de la nariz, de la mama, del mentón, de las nalgas, del pecho, de los labios y de la mejilla o a la superficie del implante de tejido blando y /o al tejido que involucra el implante antes, durante o después de la implantación del implante de tejido blando.

82. Implantes y Materiales de Revestimiento para Implantes

[0483] Las composiciones de la invención también pueden ser formadas como un implante sólido, un término que es usado aquí para referirse a cualquier objeto sólido que sea proyectado para inserción y uso dentro del cuerpo, e incluye implantes de huesos y cartílagos (por ejemplo, articulaciones artificiales, pinos de retención, placas craneales, y así en adelante, de metal, de plástico y /o de otro material), implantes de seno (por ejemplo, sobres de gel de silicona, moldes de espuma, y así en adelante), catéteres

y cánulas para uso de largo plazo (además de cerca de tres días) en el local, órganos y vasos artificiales (por ejemplo, corazones, páncreas, riñes, vasos sanguíneos artificiales, y así en adelante), dispositivos para la distribución de fármacos (incluyendo implantes monolíticos, bombas y dispositivos de liberación controlada, tales como mini-bombas Alzet® (DURECT Corporation, Cupertino, California, EUA), paletas de esteróides para crecimiento anabólico o contracepción, y así en adelante), suturas para uso dérmico o interno, membranas periodontales, barreras oftálmicas, lentes córneas, y así en adelante.

[0484] Un otro uso de las composiciones es como un material de revestimiento para un implante (por ejemplo, implantes sintéticos).

83. Implantes médicos Combinados con Agentes Fibrosantes

[0485] En un aspecto, los implantes médicos pueden contener y /o son adaptados para liberar un agente que induce o promueve la adhesión entre el implante y el tejido o una reacción fibrótica. La performance clínica de numerosos dispositivos médicos puede ser mejorada a través del anclaje del dispositivo de una manera efectiva en el tejido vecino o para proporcionar soporte estructural o para facilitar la cicatrización y la cura. La fijación efectiva del dispositivo en el tejido vecino, sin embargo, no es siempre obtenida de inmediato. Una razón para la fijación no efectiva es que los dispositivos médicos implantables son en general compuestos por materiales que son altamente biocompatibles y proyectados para reducir la respuesta del tejido anfitrión. Esos materiales (por ejemplo, acero inoxidable, aleaciones a base de titanio, fluor-polímeros y cerámicas) típicamente no proporcionan un buen substrato para la fijación del tejido anfitrión y el crecimiento interno durante el proceso de cicatrización. Como un resultado de la mala fijación entre el dispositivo y el tejido anfitrión, los dispositivos pueden presentar una tendencia en migrar dentro del vaso o tejido donde son implantados. La extensión a la cual un tipo particular de dispositivo médico puede moverse o migrar después de la implantación depende de una variedad de factores que incluyen el tipo y el proyecto del dispositivo, el (los) material(les) a partir del (de los) cual(les) el dispositivo es formado, los atributos mecánicos (por ejemplo, flexibilidad y habilidad en conformarse con la geometría de la vecindad en el local de implantación), las propiedades de la superficie y la porosidad del dispositivo o de la superficie del dispositivo. La tendencia de un dispositivo en aflojarse después de la implantación también depende del tipo de tejido y de la geometría en el local de tratamiento, donde la habilidad del tejido en conformarse alrededor del dispositivo puede en general ayudar a sujetar el dispositivo en el local de implantación. La migración del dispositivo puede resultar en la falla del dispositivo y, dependiendo del tipo y del local del dispositivo, puede llevar a una fuga, a una oclusión del vaso, y /o a daño del tejido vecino. La incorporación de un agente inductor de fibrosis con las composiciones de la invención puede proveer un método efectivo, de larga duración y biocompatible para el anclaje de dispositivos médicos implantables en el interior o sobre un tejido biológico.

[0486] En ciertas configuraciones, el implante médico, cuando es colocado en el interior de un tejido, libera un agente que induce o promueve la adhesión entre el implante y el tejido o la reacción fibrótica. En otras configuraciones, el implante médico contiene o está hecho de un agente fibrosante, pero no libera el agente fibrosante. En tales configuraciones, el agente fibrosante contenido en el implante médico induce o promueve la fibrosis por el contacto directo del agente con el tejido donde el implante es colocado.

[0487] Alternativamente, o en adición, la cavidad del tejido en el interior de la cual el dispositivo o el implante es colocado puede ser tratada con un agente inductor de fibrosis antes, durante o después del procedimiento de implantación. Eso puede ser obtenido, por ejemplo, a través de la aplicación tópica de la composición que comprende un agente fibrosante o por la aspersión de la composición en el espacio anatómico donde el dispositivo puede ser colocado o en la interfaz entre el implante y la superficie del tejido.

[0488] Ejemplos representativos de implantes médicos de utilidad particular para uso en la combinación con un agente inductor de fibrosis incluyen, pero no están restrictos a, implantes ortopédicos (articulaciones, ligamentos y tendones artificiales, tornillos, placas, y otras piezas implantables), implantes dentales, implantes intravasculares (particularmente dispositivos e implantes de oclusión arterial y venosa; implantes vasculares destructivos), contraceptivos masculinos y femeninos o dispositivos e implantes de esterilización, implantes de velo del paladar, dispositivos de embolización, mallas quirúrgicas (por ejemplo, mallas para reparaciones de hernia, andamios de tejidos), tratamientos de fístulas, implantes espinales (por ejemplo, discos intervertebrales artificiales, injertos de extensión, dispositivos de fusión espinal, etc.).

[0489] Como los implantes médicos son hechos en una variedad de configuraciones y tamaños, la dosis exacta administrada puede variar con la cantidad inyectada o con el tamaño del dispositivo, el área de superficie y el proyecto; sin embargo, ciertos principios pueden ser aplicados en la aplicación de esa arte. La dosis del fármaco puede ser calculada como una función de la dosificación por unidad de área (de la fracción del dispositivo que está siendo revestido), la dosis de fármaco total administrada puede ser medida, y las concentraciones apropiadas del componente activo en la superficie pueden ser determinadas. Debe quedar prontamente evidente a una persona con habilidad en el arte que cualquier uno de los agentes inductores de fibrosis descritos anteriormente o derivados o análogos de los mismos puede ser utilizado con las presentes composiciones sin desviar del espíritu y del alcance de la invención.

[0490] Independiente del método de aplicación del fármaco al implante, los ejemplos de agentes fibrosantes, usados en separado o en combinación, deben ser administrados de acuerdo con las siguientes orientaciones de dosificación:

[0491] Utilizando el talco como un ejemplo de agente inductor de fibrosis, la cantidad total de talco distribuida a un implante o revestida sobre la superficie de un implante no debe exceder 100 mg (rango de 1 µg a 100 mg). En una configuración, la cantidad total de talco liberado del implante debe estar en el rango de 10 µg a 50 mg. La dosificación por unidad de área del dispositivo (es decir, la dosificación de talco como una función del área de superficie de la porción del dispositivo al cual el fármaco es aplicado y /o incorporado) debe quedar dentro del rango de 0,05 µg - 10 µg por mm^2 de área de superficie revestida. En una otra configuración, el talco debe ser aplicado a la superficie de un implante según una dosificación de 0,05 $\mu g/mm^2$ – 10 $\mu g/mm^2$ de área de superficie revestida.

[0492] Utilizando la seda como un ejemplo de agente inductor de fibrosis, la cantidad total de seda distribuida de un implante o revestida sobre la superficie de un implante no debe exceder 100 mg (rango de 1 µg a 100 mg). En una configuración, la cantidad total de seda liberada de la prótesis debe estar en el rango de 10 µg a 50 mg. La dosificación por unidad de área del dispositivo (es decir, la dosificación de seda como una función del área de superficie de la porción del dispositivo al cual el fármaco es aplicado y

/o incorporado) debe quedar dentro del rango de 0,05 µg - 10 µg por mm^2 de área de superficie revestida. En una otra configuración, la seda debe ser aplicada a un implante según una dosificación de 0,05 $\mu g/mm^2$ – 10 $\mu g/mm^2$ de área de superficie revestida.

[0493] Utilizando chitosan como un ejemplo de agente inductor de fibrosis, la cantidad total de chitosan distribuida de un implante o revestida sobre la superficie de un implante, no debe exceder 100 mg (rango de 1 µg a 100 mg). En una configuración, la cantidad total de chitosan distribuida a partir de un implante debe estar en el rango de 10 µg a 50 mg. La dosificación por unidad de área del dispositivo (es decir, la dosificación de chitosan como una función del área de superficie de la porción del dispositivo al cual el fármaco es aplicado y /o incorporado) debe quedar dentro del rango de 0,05 µg - 10 µg por mm^2 de área de superficie revestida. En una otra configuración, el chitosan debe ser aplicado a la superficie de un implante según una dosificación de 0,05 $\mu g/mm^2$ – 10 $\mu g/mm^2$ de área de superficie revestida.

[0494] Utilizando la polilisina como un ejemplo de agente inductor de fibrosis, la cantidad total de polilisina distribuida de un implante o revestida sobre la superficie de un implante no debe exceder 100 mg (rango de 1 µg a 100 mg). En una configuración, la cantidad total de polilisina liberada de un implante debe estar en el rango de 10 µg a 50 mg. La dosificación por unidad de área del dispositivo (es decir, la dosificación de polilisina como una función del área de superficie de la porción del dispositivo al cual el fármaco es aplicado y /o incorporado) debe quedar dentro del rango de 0,05 µg - 10 µg por mm^2 de área de superficie revestida. En una otra configuración, la polilisina debe ser aplicada a una superficie de implante en una dosificación de 0,05 $\mu g/mm^2$ – 10 $\mu g/mm^2$ de área de superficie revestida.

[0495] Utilizando la fibronectina como un ejemplo de agente inductor de fibrosis, la cantidad total de fibronectina distribuida de un implante o revestida sobre la superficie de un implante, no debe exceder 100 mg (rango de 1 µg a 100 mg). En una configuración, la cantidad total de fibronectina liberada de la prótesis debe estar en el rango de 10 µg a 50 mg. La dosificación por unidad de área del dispositivo (es decir, la dosificación de fibronectina como una función del área de superficie de la porción del dispositivo al cual el fármaco es aplicado y /o incorporado) debe quedar dentro del rango de 0,05 µg - 10 µg por mm^2 de área de superficie revestida. En una otra configuración, el talco debe ser aplicado a una superficie de implante según una dosificación de 0,05 $\mu g/mm^2$ – 10 $\mu g/mm^2$ de área de superficie revestida.

[0496] Utilizando la bleomicina como un ejemplo de agente inductor de fibrosis, la cantidad total de bleomicina distribuida de un implante, o revestida sobre la superficie de un implante, no debe exceder 100 mg (rango de 0,01 µg a 100 mg). En una configuración, la cantidad total de bleomicina liberada del implante debe estar en el rango de 0,10 µg a 50 mg. La dosificación por unidad de área del dispositivo (es decir, la dosificación de bleomicina como una función del área de superficie de la porción del dispositivo al cual el fármaco es aplicado y /o incorporado) debe quedar dentro del rango de 0,005 µg - 10 µg por mm^2 de área de superficie revestida. En una otra configuración, la bleomicina debe ser aplicada a una superficie de implante según una dosificación de 0,005 $\mu g/mm^2$ – 10 $\mu g/mm^2$ de área de superficie revestida. En una configuración, la bleomicina es liberada de la superficie de un implante tal que la fibrosis en el tejido es promovida durante un período que varia desde varias horas hasta varios meses.

[0497] Utilizando el CTGF como un ejemplo de agente inductor de fibrosis, la cantidad total de CTGF distribuida de un implante o revestida sobre la superficie de un implante no debe exceder 100 mg (rango de 0,01 µg a 100 mg). En una configuración, la cantidad total de CTGF liberada del implante debe estar

en el rango de 0,10 µg a 50 mg. La dosificación por unidad de área del dispositivo (es decir, la dosificación de CTGF como una función del área de superficie de la porción del dispositivo al cual el fármaco es aplicado y /o incorporado) debe quedar dentro del rango de 0,005 µg - 10 µg por mm^2 de área de superficie revestida. En una otra configuración, el CTGF debe ser aplicado a una superficie de implante según una dosificación de 0,005 $\mu g/mm^2$ – 10 $\mu g/mm^2$ de área de superficie revestida.

[0498] El agente fibrosante (*por ejemplo*, talco, seda, chitosan, polilisina, fibronectina, bleomicina, CTGF) puede ser liberado de la superficie del implante de modo que la fibrosis en el tejido sea promovida durante un período que varia desde varias horas hasta varios meses. Por ejemplo, el agente fibrosante puede ser liberado en concentraciones efectivas durante un período que varia entre 1 hora – 30 días. Debe quedar evidente de inmediato que consideradas las discusiones aquí suministradas, análogos y derivados del agente fibrosante (por ejemplo, análogos y derivados del talco, seda, chitosan, polilisina, fibronectina, bleomicina, CTGF, conforme a los previamente descritos) con actividad funcional semejante pueden ser utilizados a los fines de esa invención; los parámetros de dosificación arriba son entonces ajustados de acuerdo con la potencia relativa del análogo o derivado en comparación al compuesto pariente (por ejemplo, un compuesto dos veces más potente que el agente es administrado según mitad de los parámetros arriba, un compuesto con mitad de la potencia del agente es administrado dos veces en relación con los parámetros arriba, etc.).

[0499] Como está descrito arriba, el dispositivo puede comprender adicionalmente una citoquina inflamatoria (por ejemplo, TGFβ, PDGF, VEGF, bFGF, TNFα, NGF, GM-CSF, IGF-a, IL-1, IL-1-β, IL-8, IL-6, y hormona del crecimiento) y /o una proteína morfogénica ósea (BMP) (por ejemplo, BMP-2, BMP-3, BMP-4, BMP-5, BMP-6, o BMP-7 o un análogo o derivado del mismo).

[0500] La (s) proteína(s) morfogénica(s) ósea(s) (por ejemplo, BMP-2, BMP-3, BMP-4, BMP-5, BMP-6, o BMP-7 o un análogo o derivado de la misma) debe(n) ser usada(s) en formulaciones en concentraciones que varían desde 0,001 µg/ml hasta cerca de 20 mg/ml dependiendo de la aplicación clínica específica, del tipo de formulación (*por ejemplo*, gel, líquido, sólido, semi-sólido), de la química de la formulación, de la duración exigida para la aplicación, del tipo de interfaz del dispositivo médico y del volumen de la formulación y /o de la cobertura del área de superficie exigida. De preferencia, la proteína morfogénica ósea es liberada en concentraciones efectivas durante un período que varia entre 1 – 180 días. La dosificación total para una única aplicación es típicamente tal que no excede 500 mg (rango de 0,001 µg a 500 mg); de preferencia 1 µg a 250 mg. Cuando usado como un dispositivo de revestimiento, la dosificación se da por unidad de área de 0,001 µg - 1000 µg por mm^2; con una dosificación preferida de 0,01 $\mu g/mm^2$ – 200 $\mu g/mm^2$. La concentración mínima de 10^{-9} - 10^{-4} M de proteína morfogénica ósea debe ser mantenida sobre la superficie del dispositivo.

[0501] Las citoquinas inflamatorias deben ser usadas en las formulaciones en concentraciones que varían desde 0,0001 µg/ml hasta cerca de 20 mg/ml dependiendo de la aplicación clínica específica, del tipo de formulación (por ejemplo, gel, líquido, sólido, semi-sólido), de la química de la formulación, de la duración exigida para la aplicación, del tipo de interfaz del dispositivo médico y del volumen de la formulación y/o cobertura del área de superficie exigida. De preferencia, la citoquina inflamatoria es liberada en concentraciones efectivas durante un período que varia entre 1 – 180 días. Una dosificación total para una única aplicación es típicamente tal que no excede 500 mg (rango de 0,0001 µg a 100 mg);

de preferencia 0,001 µg a 50 mg. Cuando usada como un dispositivo de revestimiento, la dosificación se da por unidad de área de 0,0001 µg - 500 µg por mm^2; con una dosificación preferida de 0,001 $\mu g/mm^2$ – 200 $\mu g/mm^2$. La concentración mínima de 10^{-10} - 10^{-4} g/ml de inflamatorio citoquina debe ser mantenida sobre la superficie del dispositivo.

[0502] Además de eso, el dispositivo puede por sí o adicionalmente comprender un agente que estimula la proliferación celular. Ejemplos incluyen: dexametasona, isotretinoína (ácido 13-cis retinoico), 17-β-estradiol, estradiol, 1-α-25 dihidroxivitamina D_3, dietilstilbestrol, ciclosporina A, L-NAME, ácido todo-trans retinoico (ATRA), y análogos y derivados de los mismos. Las dosis usadas son aquellas concentraciones que demuestran estimular la proliferación celular. Los agentes proliferativos deben ser usados en las formulaciones en concentraciones que varían desde 0,1 ng/ml hasta 25 mg/ml dependiendo de la aplicación clínica específica, del tipo de formulación, de la química de la formulación, de la duración exigida para la aplicación, del tipo de interfaz del dispositivo médico y del volumen de la formulación y /o cobertura del área de superficie exigida. De preferencia, el agente proliferativo es liberado en concentraciones efectivas durante un período que varia entre 1 – 180 días. La dosificación total para una única aplicación es típicamente tal que no excede 500 mg (rango de 0,0001 µg a 200 mg); de preferencia 0,001 µg a 100 mg. Cuando usado como un dispositivo de revestimiento, la dosificación se da por unidad de área de 0,00001 µg - 500 µg por mm^2; con una dosificación preferida de 0,0001 $\mu g/mm^2$ – 200 $\mu g/mm^2$. La concentración mínima de 10^{-11} - 10^{-6} M de agente proliferativo debe ser mantenida sobre la superficie del dispositivo.

84. IMPLANTES MÉDICOS COMBINADOS CON UN AGENTE INHIBIDOR DE FIBROSIS

[0503] En un otro aspecto, los implantes médicos pueden ser revestidos con, o de otra forma adaptados, para liberar o incorporar un agente que inhibe la formación de un tejido de cicatrización reactivo sobre o alrededor de la superficie del dispositivo o implante. Las composiciones que incluyen un agente inhibidor de fibrosis pueden ser usadas en combinación con una variedad de implantes médicos para hacerlos resistentes al supercrecimiento en la implantación de tejidos inflamatorios y de cicatrización fibroso. Las composiciones y los métodos son descritos para el revestimiento por dispositivos médicos e implantes con composiciones de distribución de fármacos tal que el agente farmacéutico es distribuido en niveles terapéuticos a lo largo de un período de tiempo suficiente para permitir la ocurrencia de una cura normal.

[0504] Con la implantación, el crecimiento excesivo del tejido de cicatrización puede ocurrir alrededor de todo o de partes del implante, que puede llevar a una reducción en la performance de esos dispositivos. En ciertos casos, un dispositivo implantado puede ser combinado con un agente terapéutico (por ejemplo, un agente antifibrótico) para minimizar la formación de adhesiones quirúrgicas post-operatorias, cicatrización indeseada en la vecindad del implante y el encapsulado del implante por una cápsula de tejido conectivo fibroso.

[0505] Los ejemplos de dispositivos médicos de utilidad particular para uso en la combinación con un agente inhibidor de fibrosis incluyen, pero no están restrictos a extensiones vasculares, extensiones gastrointestinales, extensiones de la traquea / bronquios, extensiones genitales-urinarias, extensiones ENT, lentes intraoculares, implantes para cicatrices y queloides hipertróficos, injertos vasculares, dispositivos conectores anastomóticos, barreras a la adhesión quirúrgica, dispositivos para drenaje de

glaucoma, películas o mallas, válvulas coronarias prostéticas, tubos para timpanostomía, implantes de pene, tubos endotraqueales y de traqueotomía, catéteres para diálisis peritoneal, monitores de la presión intracraneal, filtros para vena cava, catéteres venosos centrales, dispositivos de asistencia ventricular (por ejemplo, LVAD's), prótesis espinales y tubos de drenaje gastrointestinal.

[0506] En un aspecto, el dispositivo médico puede ser un dispositivo eléctrico (por ejemplo, un dispositivo que posee componentes eléctricos que pueden ser colocados en contacto con el tejido en un anfitrión animal y puede proveer excitación eléctrica a tejidos nervosos o musculares). Los dispositivos eléctricos pueden generar impulsos eléctricos y pueden ser usados para tratar muchas disfunciones corpóreas y desordenes mediante el bloqueo, el enmascarado o el estímulo de señales eléctricos en el interior del cuerpo. Los dispositivos médicos eléctricos de utilidad particular en la presente invención incluyen, pero no están restrictos a los dispositivos usados en el tratamiento de anormalidades del ritmo cardíaco, en la liberación de dolor, en epilepsia, junto al Mal de Parkinson, en desordenes del movimiento, en obesidad, en depresión, en ansiedad y en la pérdida de la audición. Otros ejemplos de dispositivos eléctricos incluyen los dispositivos neuro-estimuladores y de neuro-estimulación (por ejemplo, dispositivos eléctricos para la excitación eléctrica del sistema nervoso central, autónomo o periférico), dispositivo de estímulo cardíaco tales como dispositivos de gerencia del ritmo cardíaco, desfibriladores cardíacos implantables (ICD - *Implantable Cardiac Defibrillators*) y otros dispositivos eléctrico para la excitación eléctrica del tejido del músculo cardíaco (incluyendo las células musculares cardíacas especializadas que componen los caminos conductores del corazón). Los dispositivos eléctricos también incluyen terminales eléctricos que son usados como un conductor para conducir señales eléctricas desde el generador hasta los tejidos. El terminal eléctrico puede ser un hilo o un otro material que transmite impulsos eléctricos desde un generador (por ejemplo, un marcapasos, un desfibrilador, o un otro neuro-estimulador). Los terminales eléctricos pueden ser unipolares, en cuyo caso ellos están adaptados para proveer una terapia efectiva con sólo un electrodo. Terminales multipolares también están disponibles, incluyendo terminales bipolares, tripolares y cuadripolares.

[0507] En un otro aspecto, el dispositivo médico puede ser un sensor implantable (es decir, un dispositivo médico que es implantado en el cuerpo para detectar los niveles de un producto químico particular en la sangre o en tejidos (por ejemplo, glucosa, electrólitos, fármacos, hormonas) y /o cambios en la química del cuerpo, en los metabolitos, en el funcionamiento, presión, flujo, estructura física, actividad eléctrica o en otro parámetro variable). Ejemplos representativos de sensores implantables incluyen, los monitores de glucosa en la sangre / tejido, los sensores electrolíticos, sensores de constituyentes de la sangre, sensores de temperatura, sensores de pH, sensores ópticos, sensores de amperaje, sensores de presión, biosensores, sensores transponderes, sensores de tensión, sensores de actividad y sensores magnetorresistivos.

[0508] En un otro aspecto, el dispositivo médico puede ser una bomba para la distribución de fármacos (es decir, un dispositivo médico que incluye una bomba que está configurada para distribuir un agente biológicamente activo (por ejemplo, un fármaco) según una dosis regulada). Esos dispositivos son implantados en el interior del cuerpo y pueden incluir un transmisor externo para programar la liberación controlada del fármaco, o alternativamente, pueden incluir un sensor implantable que suministra el disparo para la bomba de distribución de fármaco para liberar el fármaco conforme a las exigencias

fisiológicas. Las bombas de distribución de fármacos pueden ser usadas para distribuir virtualmente cualquier agente, pero ejemplos específicos incluyen la insulina para el tratamiento de diabetes, medicamentos para el alivio de dolores, quimioterapia para el tratamiento de cáncer, agentes antiespasmódicos para el tratamiento de desordenes musculares y del movimiento, o antibióticos para el tratamiento de infecciones. Ejemplos representativos de bombas para la distribución de fármacos para uso en la práctica de la invención incluyen, sin limitarse, bombas de fármaco con flujo constante, bombas programables para la distribución de fármacos, bombas intratecales, bombas implantables para la distribución de insulina, bombas osmóticas implantables, bombas e implantes para la distribución de fármacos oculares, sistemas dosificadores, bombas peristálticas (de rodamiento), bombas con accionamiento eléctrico, bombas elastoméricas, bombas de contracción por resorte, bombas accionadas a gas (por ejemplo, inducidas por célula electrolítica o reacción química), bombas hidráulicas, bombas dependientes de pistón y bombas independientes de pistón, cámaras de dosificación, bombas de infusión, bombas pasivas, bombas de infusión y dosificadores de fluido por accionamiento osmótico.

[0509] En un otro aspecto, el dispositivo médico puede ser un implante de tejido blando. Los implantes de tejido blando consisten en dispositivos médicos que pueden incluir un material de sustitución de volumen para el aumento o la reconstrucción, para sustituir la totalidad o una parte de una estructura viva. Los implantes de tejido blando son usados para la reconstrucción de vacíos en el tejido que fueron creados quirúrgicamente o por traumas, para el aumento de tejidos u órganos, para el contorno de tejidos, para la restauración del volumen a tejidos que están envejeciendo, y para la corrección de doblas o pliegues en tejidos blandos (arrugas). Los implantes de tejido blando pueden ser usados para el aumento de tejido para mejorías cosméticas (estética) o en asociación a una cirugía reconstructiva después de una enfermedad o un re-sección quirúrgica. Ejemplos representativos de implantes de tejidos blandos incluyen los implantes de senos, los implantes de mentón, los implantes de barriga de la perna, los implantes de mejilla y otros implantes faciales, implantes de las nalgas e implantes nasales.

[0510] Los implantes de tejido blando que liberan un agente terapéutico para la reducción de la cicatrización en la interfaz implante-tejido pueden ser usados para mejorar la apariencia, aumentar la longevidad, reducir la necesidad por cirugías de corrección o por procedimientos de repetición, disminuir la incidencia de dolor y de otros síntomas, y mejorar la función clínica de un implante. De una manera correspondiente, la presente invención prevé implantes de tejidos blandos que son recubiertos o que de otra forma incorporan un agente para evitar la cicatrización o una composición que incluye un agente para evitar la cicatrización.

[0511] De acuerdo con la presente invención, cualquier agente inhibidor de fibrosis descrito arriba puede ser utilizado en la práctica de esa configuración. Dentro de una configuración de la invención, los implantes médicos pueden ser adaptados para liberar un agente que inhibe uno o más de los cuatro componentes generales del proceso de fibrosis (o cicatrización), incluyendo: la formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis), la migración y la proliferación de células de tejido conectivo (tales como fibroblastos o células musculares lisas), la deposición de matriz extracelular (ECM), y el remodelado (maduración y organización del tejido fibroso). Por la inhibición de uno o de más de los componentes de fibrosis (o cicatrización), el supercrecimiento del tejido de granulación puede ser inhibido o reducido.

[0512] Varios ejemplos de agentes para uso con implantes médicos incluyen los siguientes: inhibidores del ciclo celular incluyendo (A) antraciclinas (por ejemplo, doxorubicinas y mitoxantrona), (B) taxanos (por ejemplo, paclitaxel, TAXOTERE y docetaxel), y (C) podofilotoxinas (por ejemplo, etoposida); (D) inmunomoduladores (por ejemplo, sirolimus, everolimus, tacrolimus); (E) antagonistas de la proteína de choque térmico 90 (por ejemplo, geldanamicina); (F) inhibidores de la HMGCoA reductasa (por ejemplo, simvastatina); (G) inhibidores inosina monofosfato dehidrogenasa (por ejemplo, ácido micofenólico, 1-alfa-25 dihidroxi vitamina D_3); (H) inhibidores NF kapa B (por ejemplo, Bay 11-7082); (I) agentes antimicóticos (por ejemplo, sulconazol), (J) inhibidores de la p38 MAP quinasa (por ejemplo, SB202190), y (K) inhibidor de angiogénesis (por ejemplo, bromuro de halofuginona), así como análogos y derivados de los mencionados arriba.

[0513] Independiente del método de aplicación del fármaco al dispositivo, los ejemplos de agente anti-fibrosantes, usados por sí o en combinación, deben ser administrados de acuerdo con las siguientes orientaciones de dosificación. La cantidad total (dosis) de agente para evitar la cicatrización en el o sobre el dispositivo puede estar en el rango de cerca de 0,01 µg - 10 µg, o 10 µg - 10 mg, o 10 mg - 250 mg, o 250 mg - 1000 mg, o 1000 mg - 2500 mg. La dosis (cantidad) de agente anti-cicatrización por unidad de área de superficie del dispositivo al cual el agente es aplicado puede estar en el rango de cerca de 0,01 $\mu g/mm^2$ - 1 $\mu g/mm^2$, o 1 $\mu g/mm^2$ - 10 $\mu g/mm^2$, o 10 $\mu g/mm^2$ - 250 $\mu g/mm^2$, 250 $\mu g/mm^2$ - 1000 $\mu g/mm^2$, o 1000 $\mu g/mm^2$ - 2500 $\mu g/mm^2$.

[0514] Los implantes médicos son hechos en una variedad de configuraciones y tamaños, las dosis exactas administradas van a variar con el tamaño del dispositivo, el área de superficie y el design; sin embargo, ciertos principios pueden ser aplicados en la aplicación de esa arte. La dosis de fármaco puede ser calculada como una función de la dosificación por unidad de área (de la porción del dispositivo que está siendo revestida), la dosis de fármaco total administrada y las concentraciones de superficie apropiadas del componente activo del fármaco pueden ser determinadas. Los fármacos deben ser usados en concentraciones que varían desde varias veces más hasta 10%, 5%, o incluso menos que el 1% de la concentración usada típicamente en la aplicación de una única dosis sistémica quimioterapéutica. De preferencia, el fármaco es liberado en concentraciones efectivas durante un período que varia entre 1 – 90 días.

[0515] Abajo son dados ejemplos de rangos de dosificaciones para varios agentes para evitar la cicatrización que pueden ser usados en conjunción con los implantes médicos de acuerdo con la invención. A) inhibidores del ciclo celular incluyendo doxorubicina y mitoxantrona. Doxorubicina y sus análogos y derivados: la dosis total no debe exceder 25 mg (rango de 0,1 µg a 25 mg); de preferencia 1 µg a 5 mg. Dosificación por unidad de área de 0,01 µg - 100 µg por mm^2; dosis preferida de 0,1 $\mu g/mm^2$ – 10 $\mu g/mm^2$. Mitoxantrona y sus análogos y derivados: la dosis total no debe exceder 5 mg (rango de 0,01 µg a 5 mg); de preferencia 0,1 µg a 1 mg. Dosificación por unidad de área o de dispositivo de 0,01 µg - 20 µg por mm^2; dosis preferida de 0,05 $\mu g/mm^2$ – 3 $\mu g/mm^2$. B) inhibidores del ciclo celular incluyendo paclitaxel y sus análogos y derivados (por ejemplo, docetaxel): la dosis total no debe exceder 10 mg (rango de 0,1 µg a 10 mg); de preferencia 1 µg a 3 mg. Dosificación por unidad de área del dispositivo de 0,1 µg - 10 µg por mm^2; dosis preferida de 0,25 $\mu g/mm^2$ – 5 $\mu g/mm^2$. (C) inhibidores del ciclo celular tales como podofilotoxinas (por ejemplo, etoposida): la dosis total no debe exceder 10 mg (rango de 0,1

µg a 10 mg); de preferencia 1 µg a 3 mg. La dosificación por unidad de área del dispositivo de 0,1 µg - 10 µg por mm^2; dosis preferida de 0,25 µg/mm^2 – 5 µg/mm^2. (D) Inmunomoduladores incluyendo sirolimus y everolimus. Sirolimus (es decir, rapamicina, RAPAMUNE): la dosis total no debe exceder 10 mg (rango de 0,1 µg a 10 mg); de preferencia 10 µg a 1 mg. La dosificación por unidad de área de 0,1 µg - 100 µg por mm^2; dosis preferida de 0,5 µg/mm^2 – 10 µg/mm^2. Everolimus y sus derivados y análogos: la dosis total no debe exceder 10 mg (rango de 0,1 µg a 10 mg); de preferencia 10 µg a 1 mg. La dosificación por unidad de área de 0,1 µg - 100 µg por mm^2 de área de superficie; dosis preferida de 0,3 µg/mm^2 – 10 µg/mm^2. (E) Antagonistas de la proteína de choque térmico 90 (por ejemplo, geldanamicina) y sus análogos y derivados: la dosis total no debe exceder 20 mg (rango de 0,1 µg a 20 mg); de preferencia 1 µg a 5 mg. La dosificación por unidad de área del dispositivo de 0,1 µg - 10 µg por mm^2; dosis preferida de 0,25 µg/mm^2 – 5 µg/mm^2. (F) inhibidores de la HMGCoA reductasa (por ejemplo, simvastatina) y sus análogos y derivados: la dosis total no debe exceder 2000 mg (rango de 10,0 µg a 2000 mg); de preferencia 10 µg a 300 mg. Dosificación por unidad de área del dispositivo de 1,0 µg - 1000 µg por mm^2; dosis preferida de 2,5 µg/mm^2 – 500 µg/mm^2. (G) inhibidores de la Inosina monofosfato dehidrogenasa (por ejemplo, ácido micofenólico, 1-alfa-25 dihidroxi vitamina D_3) y sus análogos y derivados: la dosis total no debe exceder 2000 mg (rango de 10,0 µg a 2000 mg); de preferencia 10 µg a 300 mg. Dosificación por unidad de área del dispositivo de 1,0 µg - 1000 µg por mm^2; dosis preferencia de 2,5 µg/mm^2 – 500 µg/mm^2. (H) inhibidores de la NF kapa B (por ejemplo, Bay 11-7082) y sus análogos y derivados: la dosis total no debe exceder 200 mg (rango de 1,0 µg a 200 mg); de preferencia 1 µg a 50 mg. La dosificación por unidad de área del dispositivo de 1,0 µg - 100 µg por mm^2; dosis preferida de 2,5 µg/mm^2 – 50 µg/mm^2. (I) Agentes antimicóticos (por ejemplo, sulconazol) y sus análogos y derivados: la dosis total no debe exceder 2000 mg (rango de 10,0 µg a 2000 mg); de preferencia 10 µg a 300 mg. La dosificación por unidad de área del dispositivo de 1,0 µg - 1000 µg por mm^2; dosis preferida de 2,5 µg/mm^2 – 500 µg/mm^2. (J) inhibidores de la p38 MAP Quinasa (por ejemplo, SB202190) y sus análogos y derivados: la dosis total no debe exceder 2000 mg (rango de 10,0 µg a 2000 mg); de preferencia 10 µg a 300 mg. Dosificación por unidad de área del dispositivo de 1,0 µg - 1000 µg por mm^2; dosis preferida de 2,5 µg/mm^2 – 500 µg/mm^2. (K) Agentes antiangiogénicos (por ejemplo, bromuro de halofuginona) y sus análogos y derivados: la dosis total no debe exceder 10 mg (rango de 0,1 µg a 10 mg); de preferencia 1 µg a 3 mg. Dosificación por unidad de área del dispositivo de 0,1 µg - 10 µg por mm^2; dosis preferida de 0,25 µg/mm^2 – 5 µg/mm^2.

[0516] Además de aquellos que fueron descritos arriba (por ejemplo, sirolimus, everolimus, y tacrolimus), varios otros ejemplos de inmunomoduladores y rangos de dosificación apropiados para uso con implantes médicos incluyen los siguientes: (A) Biolimus y derivados y análogos del mismo: la dosis total no debe exceder 10 mg (rango de 0,1 µg a 10 mg); de preferencia 10 µg a 1 mg. Dosificación por unidad de área de 0,1 µg - 100 µg por mm^2 de área de superficie; de preferencia una dosis de 0,3 µg/mm^2 – 10 µg/mm^2. (B) Tresperimus y sus derivados y análogos: la dosis total no debe exceder 10 mg (rango de 0,1 µg a 10 mg); de preferencia 10 µg a 1 mg. Dosificación por unidad de área de 0,1 µg - 100 µg por mm^2 de área de superficie; de preferencia una dosis de 0,3 µg/mm^2 – 10 µg/mm^2. (C) Auranofina y sus derivados y análogos: la dosis total no debe exceder 10 mg (rango de 0,1 µg a 10 mg); de preferencia 10 µg a 1 mg. Dosificación por unidad de área de 0,1 µg - 100 µg por mm^2 de área de superficie; de

preferencia una dosis de 0,3 μg/mm^2 – 10 μg/mm^2. (D) 27-0-Demetilrapamicina y sus derivados y análogos: la dosis total no debe exceder 10 mg (rango de 0,1 μg a 10 mg); de preferencia 10 μg a 1 mg. Dosificación por unidad de área de 0,1 μg - 100 μg por mm^2 de área de superficie; de preferencia una dosis de 0,3 μg/mm^2 – 10 μg/mm^2. (E) Gusperimus y sus derivados y análogos: la dosis total no debe exceder 10 mg (rango de 0,1 μg a 10 mg); de preferencia 10 μg a 1 mg. Dosificación por unidad de área de 0,1 μg - 100 μg por mm^2 de área de superficie; de preferencia una dosis de 0,3 μg/mm^2 – 10 μg/mm^2. (F) Pimecrolimus y sus derivados y análogos: la dosis total no debe exceder 10 mg (rango de 0,1 μg a 10 mg); de preferencia 10 μg a 1 mg. Dosificación por unidad de área de 0,1 μg - 100 μg por mm^2 de área de superficie; de preferencia una dosis de 0,3 μg/mm^2 – 10 μg/mm^2. E (G) ABT-578 y sus análogos y derivados: la dosis total no debe exceder 10 mg (rango de 0,1 μg a 10 mg); de preferencia 10 μg a 1 mg. Dosificación por unidad de área de 0,1 μg - 100 μg por mm^2 de área de superficie; de preferencia una dosis de 0,3 μg/mm^2 – 10 μg/mm^2.

[0517] En un método general para el revestimiento de una superficie de un implante sintético, la composición es expuesta a un ambiente acuoso, y una fina capa de la composición es entonces aplicada a una superficie del implante antes de la ocurrencia de una inter-reacción sustancial. En una configuración, con el objetivo de minimizar la reacción celular y fibrosa con el implante revestido, los componentes son seleccionados de modo que resulte en una matriz que posee una carga neutra. La aplicación de la composición a la superficie del implante puede ser hecha por extrusión, fregado, aspersión (conforme a lo descrito arriba), o por cualquier otro medio conveniente. Siguiendo la aplicación de la composición a la superficie del implante, la inter-reacción es permitida continuar hasta la su conclusión y la matriz tridimensional haber sido formada.

[0518] Aunque ese método pueda ser usado para recubrir la superficie de cualquier tipo de implante sintético, él es particularmente útil para implantes donde una trombogenicidad reducida es una consideración importante, tal como en vasos sanguíneos artificiales y válvulas cardíacas, injertos vasculares, extensiones vasculares y combinaciones de extensión e injerto. El método también puede ser usado para recubrir membranas quirúrgicas implantables (por ejemplo, polipropileno monofilamento) o mallas (por ejemplo, para el uso en reparaciones de hernia). Implantes de mama también pueden ser revestidos usando el método arriba con el objetivo de minimizar la contractura capsular.

[0519] Las composiciones de la invención también pueden ser revestidas con un material fibroso adecuado, que puede entonces envolver un hueso para proveer integridad estructural al hueso. El término "material fibroso adecuado" como usado aquí se refiere a un material fibroso que es sustancialmente insoluble en agua, es no inmunogénico, biocompatible e inmiscible con las composiciones de la invención capaz de hacer enlaces cruzados. El material fibroso puede comprender cualquier uno entre una variedad de materiales que poseen esas características y puede estar combinado con las composiciones capaces de hacer enlaces cruzados aquí con el objetivo de formar y /o suministrar integridad estructural a varios implantes o dispositivos usados en conexión con usos médicos y farmacéuticos.

[0520] Las composiciones de la presente invención también pueden ser usadas para recubrir lente s, las cuales son hechas a partir de polímeros de ocurrencia natural o de polímeros sintéticos.

85. TRATAMIENTO DE ANEURISMA

[0521] Las composiciones pueden ser extrudidas o moldadas en forma de un hilo o de una espiral, entonces deshidratados. El hilo o espiral deshidratada resultante puede ser distribuido a través de un catéter al local de una mala formación vascular, tal como un aneurisma, a los fines de oclusión vascular y, por fin, reparar la mala formación. El hilo o espiral deshidratada puede ser distribuida en tamaño compacto y va a rehidratarse dentro del vaso sanguíneo, hinchándose en tamaño varias veces en comparación a su estado deshidratado, a la vez que mantiene su forma original.

[0522] De esa forma, una otra configuración de la invención consiste en un método para tratar un aneurisma, donde las etapas (a) y (b) son conforme a lo que fue descrito para el método de sellado de tejido, y la etapa (c) involucra permitir la formación de una matriz tridimensional con la forma deseada, siendo esta distribuida hasta el local de interés y permitiendo que la matriz se rehidrate *in situ*.

86. Otros Usos

[0523] Como discutido en la Patente EE.UU. Nº 5.752.974 concedida a Rhee et al., las composiciones pueden ser usadas para bloquear o para rellenar varios lúmenes y vacíos en el cuerpo de un objeto mamífero. Las composiciones también pueden ser usadas como un bioagente de selladores para sellar fisuras o ranuras en el interior de un tejido o estructura (tales como un vaso), o junciones entre tejidos o estructuras adyacentes, para prevenir la fuga de sangre o de otro fluido biológico. Las composiciones también pueden ser usadas para sellar o para cerrar una fístula, donde un agente promotor de cicatrización o un agente esclerosante, por ejemplo, la seda, puede ser incluido en la composición para promover el cierre del tejido.

[0524] Las composiciones también pueden ser usadas como un gran dispositivo para el relleno de espacios para el desplazamiento de órganos en una cavidad del cuerpo durante procedimientos quirúrgicos o de radiación, por ejemplo, para proteger los intestinos durante un curso de radiación planificado para la pelvis.

[0525] Las composiciones también pueden ser recubiertas sobre la superficie interior de un lumen fisiológico, tal como un vaso sanguíneo o un tubo de Falopio, de esa forma sirviendo como un agente de sellado para prevenir la restenosis del lumen después de un tratamiento médico, tal como, por ejemplo, la cateterización en balón remover depósitos de placa arterial de la superficie interior de un vaso sanguíneo, o la remoción de tejido de cicatrización o tejido endometrial del interior de un tubo de Falopio. Una fina capa de la composición es aplicada de preferencia a la superficie interior del vaso (por ejemplo, vía un catéter) inmediatamente después de la exposición al ambiente acuoso. Una vez que las composiciones de la invención no son inmediatamente degradables *in vivo*, el potencial para una restenosis debido a una degradación del revestimiento es minimizado. El uso de una matriz tridimensional que posee una carga líquida neutra minimiza todavía más el potencial de una restenosis.

Experimental

[0526] Los siguientes ejemplos son colocados a fin de proporcionar a aquellos con habilidades ordinarias en el arte una completa divulgación y descripción de cómo hacer y usar los compuestos de la invención, y no tienen por objetivo limitar el alcance de lo que los inventores consideran como siendo su invención. Fueron realizados esfuerzos para asegurar la precisión con relación a los números (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.) pero algunos errores y desvíos deben ser tenidos en cuenta. A

menos que indicado de un modo opuesto, las partes son partes en peso, la temperatura está en °C y la presión es la presión atmosférica o está cerca de ella.

EJEMPLO 1

GELACIÓN DEL NHS-PEG TETRA FUNCIONAL, 10.000 DE PESO MOLECULAR (NHS-PEG) CON TETRA-SULFIDRIL PEG, 10.000 DE PESO MOLECULAR (HS-PEG)

[0527] Una mezcla homogénea de pentaeritritol tetrakis [1-(1'-oxo-5-succimidilpentanoato)-2-poli(oxietileno) éter ("NHS-PEG," 10.000 de peso molecular, Aldrich Chemical Co., (Milwaukee, WI, EE.UU.)) con (pentaeritritol tetrakis [mercaptoetil poli(oxietileno) éter ("HS-PEG," Aldrich Chemical (Milwaukee, WI, EE.UU.)) fue obtenida por la mezcla de cantidades aproximadamente iguales de los dos polvos en peso. Una solución a 40% (p/v) de aquel polvo de PEG fue entonces preparada por la disolución del polvo en HCl diluido. La solución obtenida (pH = 2,1) fue entonces co-asperjada con un igual volumen de un buffer a 300 mM de fosfato de sodio / carbonato de sodio (pH 9,6). La gelación ocurrió casi inmediatamente (< 3 seg) y el gel obtuvo sus propiedades de un sólido firme y engomado en menos de un minuto.

EJEMPLO 2

RED DE FORMACIÓN DE ENLACES CRUZADOS DE UN NHS-PEG TETRA FUNCIONAL Y UN MC CONTENIENDO GRUPOS AMINO

[0528] 10% p/v de NHS-PEG tetra funcional fue mezclado con un colágeno metilado ("MC") conteniendo grupos amino y teniendo una concentración de 22 mg/ml y pH 3 - 4 para formar una solución ácida estable homogénea. Esa solución formó espontáneamente un matriz tridimensional cuando fue mezclada con solución 0,3 M de fosfato / carbonato a pH 9,6. Esa solución básica activó las aminas del MC que entonces reaccionaron con los grupos SG para formar los enlaces amida. La gelificación ocurrió en segundos para formar un fuerte biomaterial que se adhirió bien al tejido y no hinchó después de 24 horas de inmersión en solución salina.

EJEMPLO 3

HIDROGELES SEPARADOS EN FASES DE TA-PEG 912 CON 3-SH

[0529] Los hidrogeles separados en fases conteniendo el 40 %p de agua fueron preparados a partir de acrilato-PEG tri-funcional ("TA-PEG 912," 912 g/mol, Aldrich Chemicals, Milwaukee, WI, EE.UU.)) y TP70 3-mercaptopropionato ("3-SH," 711 g/mol, Perstorp Polioles, Perstorp, Suecia). TA-PEG 912 (0,64 g) fue mezclado con 3-SH (0,50g), según una razón molar de 1:1 con relación a los grupos funcionales. Una solución ácida diluida (0,60g) fue adicionada a la mezcla usando un mezclador vortex, que formó un látex. Un buffer acuoso básico (0,16 g) (pH 9,6) fue entonces añadido, que hizo que la mezcla se solidificara dentro de unos pocos segundos a través de la formación de enlaces tiol-éter. El hidrogel formado se hizo bastante firme en un minuto o menos.

EJEMPLO 4

FORMULACIÓN GELIFICANTE PRE-MEZCLADA (PREMIX) I

[0530] Una jeringa de 1 ml (jeringa 1) equipada con un conector de mezcla con trabamiento fue rellenada con una mezcla de polietileno glicol succinimidil glutarato tetra funcional PEG-SG4 (50 mg) (Sunbio, Inc) y PEG-SH4 (polietileno glicol tiol tetra funcional) (50 mg) (Sunbio, Inc.) (conocido como "premix"). Una jeringa con tapa de 1 ml (jeringa 2) fue rellenada con 0,25 ml de solución 6,3 mM HCl (pH 2,1). Una jeringa con tapa de 1 ml (jeringa 3) fue rellenada con 0,25 ml de buffer 0,12 M de fosfato de sodio monobásico y 0,2 M de carbonato de sodio (pH 9,7). El tenor de sólidos de la jeringa 1 y la solución ácida de la jeringa 2 fueron mezclados a través de un conector de mezcla mediante la transferencia repetida del contenido de una jeringa a la otra. Después de la conclusión de la mezcla, toda la mezcla fue empujada hacia adentro de una de las seringas. La jeringa conteniendo la mezcla fue entonces fijada a una entrada de un aplicador (aplicador en spray asistido por aire de MICROMEDICS (Modelo SA-6105)). La jeringa 3 conteniendo la solución con pH 9,7 fue fijada sobre la otra entrada del aplicador. La formulación fue aplicada a la superficie de un tejido conforme a lo especificado por el fabricante del aplicador.

EJEMPLO 5

ÁCIDO MICOFENÓLICO EN PREMIX

[0531] Una jeringa de 1 ml (jeringa 1) equipada con un conector de mezcla con trabamiento fue rellenada con una mezcla de PEG-SH4 (50 mg), PEG-SG4 (50 mg), y MPA (100 mg, filtrado < 100 micra). Una jeringa con tapa de 1 ml (jeringa 2) fue rellenada con 0,25 ml de solución 6,3mM de HCl (pH 2,1). Una jeringa con tapa de 1 ml (jeringa 3) fue rellenada con 0,35 ml de solución buffer 0,24 M de fosfato de sodio monobásico y 0,4 M de carbonato de sodio (pH 10,0). Los componentes fueron mezclados y aplicados a una superficie de tejido usando el procedimiento que está descrito en el Ejemplo 4.

EJEMPLO 6

ÁCIDO MICOFENÓLICO Y SAL DISÓDICA DE MPA (Na_2MPA) EN PREMIX

[0532] Una jeringa de 1 ml (jeringa 1) equipada con un conector de mezcla con trabamiento fue rellenada con una mezcla de PEG-SG4 (50 mg) y PEG-SH4 (50 mg). Una jeringa con tapa de 1 ml (jeringa 2) fue rellenada con 0,25 ml de solución 6,3 mM HCl (pH 2,1). Una jeringa con tapa de 1 ml (jeringa 3) fue rellenada con 0,25 ml de buffer 0,12 M de fosfato monobásico de sodio y 0,2 M de carbonato de sodio (pH 9,7). Una jeringa de 1 ml(jeringa 4) equipada con un conector de mezcla con trabamiento fue rellenada con MPA (5 mg) y Na_2MPA (95 mg), ambos filtrados hasta < 100 micra. Los contenidos de la jeringa 4 y de la jeringa 2 fueron mezclados a través de un conector de mezcla mediante la transferencia repetida de los contenidos de una jeringa a la otra. Esa solución fue entonces usada para reconstituir los sólidos en la jeringa 1. Después de la mezcla completa, toda la formulación fue colocada en el interior de una de la seringas que fue entonces fijada a una entrada de un aplicador (aplicador en spray asistido por aire de la MICROMEDICS (Modelo SA-6105)). La Jeringa 3 conteniendo la solución a pH 9,7 fue sujetada a la otra entrada del aplicador. La formulación fue aplicada a la superficie de un tejido conforme a lo especificado por el fabricante del aplicador.

EJEMPLO 7

CLORPROMAZINA EN PREMIX

[0533] Una jeringa de 1 ml (jeringa 1) equipada con un conector de mezcla con trabamiento fue rellenada con una mezcla de PEG-SG4 (50 mg), PEG-SH4 (50 mg), y CPZ (5 o 10 mg). Una jeringa con tapa de 1 ml (jeringa 2) fue rellenada con 0,25 ml de solución 6,3 mM HCl (pH 2,1). Una jeringa con tapa de 1 ml (jeringa 3) fue rellenada con 0,25 ml de buffer 0,12 M de fosfato monobásico de sodio y 0,2 M de carbonato de sodio (pH 9,7). Los componentes fueron mezclados y aplicados a la superficie de un tejido usando el procedimiento que está descrito en el Ejemplo 4.

EJEMPLO 8

MICROESFERAS CARGADAS CON PACLITAXEL EN PREMIX

[0534] Una jeringa de 1 ml (jeringa 1) equipada con un conector de mezcla con trabamiento fue rellenada con una mezcla de PEG-SG4 (50 mg), PEG-SH4 (50 mg), y microesferas de MePEG5000-PDLLA (65:35) cargadas con el 10% PTX preparadas en *spray-dryer* (0,5 o 2 mg) (preparadas usando el procedimiento que está descrito en el Ejemplo 11). Una jeringa con tapa de 1 ml (jeringa 2) fue rellenada con 0,25 ml de solución 6,3 mM HCl (pH 2,1). Una jeringa con tapa de 1 ml (jeringa 3) fue rellenada con 0,25 ml de buffer 0,12 M de fosfato monobásico de sodio y 0,2 M de carbonato de sodio (pH 9,7). Los componentes fueron mezclados y aplicados a la superficie de un tejido usando el procedimiento que está descrito en el Ejemplo 4.

EJEMPLO 9

MICROESFERAS CARGADAS CON CPZ EN PREMIX

[0535] Una jeringa de 1 ml (jeringa 1) equipada con un conector de mezcla con trabamiento fue rellenada con una mezcla de PEG-SG4 (50 mg), PEG-SH4 (50 mg), y microesferas de MePEG5000-PDLLA (65:35) cargadas con el 10% CPZ preparadas en *spray dryer* (50 o 100 mg) (preparadas usando el procedimiento que está descrito en el Ejemplo 11). Una jeringa con tapa de 1 ml (jeringa 2) fue rellenada con 0,25 ml de solución 6,3 mM HCl (pH 2,1). Una jeringa con tapa de 1 ml (jeringa 3) fue rellenada con 0,25 ml de buffer 0,12 M de fosfato monobásico de sodio y 0,2 M de carbonato de sodio (pH 9,7). Los componentes fueron mezclados y aplicados a la superficie de un tejido usando el procedimiento que está descrito en el Ejemplo 4.

EJEMPLO 10

MICROESFERAS CARGADAS CON MPA EN PREMIX

[0536] Una jeringa de 1 ml (jeringa 1) equipada con un conector de mezcla con trabamiento fue rellenada con una mezcla de PEG-SG4 (50 mg), PEG-SH4 (50 mg), y microesferas de MePEG5000-PDLLA 65:35 cargadas con el 10% MPA preparadas en spray dryer (25 o 75 mg) (preparadas usando el procedimiento que está descrito en el Ejemplo 11). Una jeringa con tapa de 1 ml (jeringa 2) fue rellenada con 0,25 ml de solución 6,3 mM HCl (pH 2,1). Una jeringa con tapa de 1 ml (jeringa 3) fue rellenada con 0,35 ml de buffer 0,24 M de fosfato monobásico de sodio y 0,4 M de carbonato de sodio (pH 10,0). Los

componentes fueron mezclados y aplicados a la superficie de un tejido usando el procedimiento que está descrito en el Ejemplo 4.

EJEMPLO 11

PREPARACIÓN DE MICROESFERAS CARGADAS CON FÁRMACO EN *SPRAY DRYER*

[0537] 3,6 gramos de metoxi polietileno glicol 5000-bloque -(poli (DL-láctido)) (razón másica de 65:35 MePEG:PDLLA) fueron disueltos en 200 ml de cloruro de metileno. 400 mg de un fármaco (ácido micofenólico (MPA), clorpromazina (CPZ) o paclitaxel (PTX)) fueron añadidos y la solución resultante fue secada en un *spray dryer* (*spray dryer* Buchi modelo B191). Temperatura de entrada 50°C, temperatura de salida < 39°C, aspirador 100%, flujo 700 l/hr. Las microesferas colectadas fueron secadas bajo vacío a temperatura ambiente a lo largo de la noche para producir partículas uniformes y esféricas con rangos de tamaño de menos de 10 micra (típicamente cerca de 0,5 a 2 micra).

EJEMPLO 12

MICROESFERAS CARGADAS CON MPA (< 10 MICRA) POR EL PROCESO DE EMULSIÓN W/O/W

[0538] 100 ml de solución de alcohol polivinílico (PVA) a 10% recientemente preparada y 10 ml de solución de ácido acético a pH 3 saturado con MPA fueron añadidos a un vaso de precipitado de 600 ml. La solución de PVA acidificada fue agitada a 2000 rpm durante 30 minutos. Mientras tanto, una solución de 400 mg MPA y 800 mg MePEG5000-PDLLA (65:35) en 20 ml diclorometano fue preparada. La solución de polímero / diclorometano fue añadida gota a gota a la solución de PVA mientras se agitaba a 2000 rpm con un agitador Fisher DYNA-MIX. Después de la conclusión de la adición, la solución fue dejada bajo agitación durante más 45 minutos. La solución de microesfera fue transferida para varios tubos de centrífuga cónicos graduados desechables de polipropileno, fue lavada con solución de ácido acético pH 3 saturada con MPA y fue centrifugada a 2600 rpm durante 10 minutos. La capa acuosa fue decantada y las etapas de lavado, centrifugación y decantación fueron repetidas 3 veces. Las microesferas lavadas combinadas fueron secadas por congelamiento bajo vacío para remover cualquier exceso de agua.

EJEMPLO 13

MICROESFERAS CONTENIENDO MPA (50 - 100 MICRA) POR EL PROCESO DE EMULSIÓN W/O/W

[0539] Microesferas conteniendo un tamaño medio de cerca de 50 - 100 micra fueron preparadas usando una solución de PVA a 1% y agitación de 500 rpm usando el mismo procedimiento que fue descrito en el Ejemplo 12.

EJEMPLO 14

MICROESFERAS CONTENIENDO CPZ Y PTX POR EL PROCESO DE EMULSIÓN W/O/W

[0540] Microesferas conteniendo Paclitaxel (PTX) y clorpromazina (CPZ) fueron preparadas usando el procedimiento que está descrito en el Ejemplo 12 a excepción de que la solución de PVA y la solución de lavado no necesitan ser acidificadas y saturadas con el fármaco. Microesferas cargadas con PTX y CPZ fueron incorporadas en premix como está descrito en el Ejemplo 17.

EJEMPLO 15

MICELAS CONTENIENDO PACLITAXEL

[0541] MePEG2000 (41 g) y MePEG2000-PDLLA (60:40) (410 g) fueron combinados en un recipiente y calentados a 75°C bajo agitación. Después de los polímeros haber sido completamente derretidos y mezclados, la temperatura fue reducida a 55°C. Mientras tanto, una solución de PTX en tetrahidrofurano (46 g/200 ml) fue preparada y vertida en la solución de polímero bajo constante agitación. La agitación prosiguió durante más una hora. Las micelas conteniendo PTX fueron secadas a 50°C bajo vacío para remover el solvente y fueron molidas en una tela con abertura de 2 mm después de enfriamiento.

EJEMPLO 16

INCORPORACIÓN DE MICELAS CARGADAS CON PTX EN PREMIX

[0542] Una jeringa de 1 ml (jeringa 1) equipada con un conector de mezcla con trabamiento fue rellenada con una mezcla de PEG-SG4 (50 mg) y PEG-SH4 (50 mg). Un frasco de suero de 2 ml fue relleno con 1,5 ml de solución 6,3 mM HCl (pH 2,1). Una jeringa con tapa de 1 ml (jeringa 2) fue rellenada con 0,25 ml de buffer 0,12 M de fosfato monobásico de sodio y 0,2 M de carbonato de sodio (pH 9,7). Un frasco de suero de 2 ml fue relleno con micelas cargadas con el 10% PTX (2 mg o 8 mg) (preparada como en el Ejemplo 15) y reconstituida con 1 ml de la solución a pH 2,1. 0,25 ml de la solución de micelas fue removido con una jeringa de 1 ml seringa; la jeringa fue sujetada a la jeringa 1 conteniendo los sólidos PEG-SG4 y PEG-SH4; y los componentes fueron mezclados a través del conector de mezcla mediante la transferencia repetida del contenido de una jeringa a la otra. Después de la mezcla completa, toda la mezcla fue colocada en el interior de una de las seringas, que fue entonces sujetada a una entrada de un aplicador (Aplicador en spray asistido por aire de la MICROMEDICS (Modelo SA-6105)). La jeringa 3 conteniendo la solución con pH 9,7 fue sujetada a la otra entrada del aplicador. La formulación fue aplicada a la superficie de un tejido conforme a lo especificado por el fabricante del aplicador.

EJEMPLO 17

MICROESFERAS CARGADAS CON MPA EN PREMIX

[0543] Una jeringa de 1 ml (jeringa 1) equipada con un conector de mezcla con trabamiento fue rellenada con una mezcla de PEG-SG4 (50 mg), PEG-SH4 (50 mg), y microesferas de MePEG5000-PDLLA (65:35) cargadas con el 10% PTX (0,5 o 2 mg) (preparadas usando el procedimiento que está descrito en los Ejemplos 12 y 13). Una jeringa con tapa de 1 ml (jeringa 2) fue rellenada con 0,25 ml de solución 6,3 mM HCl (pH 2,1). Una jeringa con tapa de 1 ml (jeringa 3) fue rellenada con 0,25 ml de buffer 0,12 M de fosfato monobásico de sodio y 0,2 M de carbonato de sodio (pH 9,7). Los componentes fueron mezclados y aplicados a la superficie de un tejido usando el procedimiento que está descrito en el Ejemplo 4.

EJEMPLO 18

FORMULACIÓN GELIFICANTE (PREMIX) II

[0544] Una jeringa de 3 ml (jeringa 1) equipada con un conector de mezcla con trabamiento fue rellenada con una mezcla de PEG-SG4 (200mg) y PEG-SH4 (200 mg). Una jeringa con tapa de 3 ml (jeringa 2) fue rellenada con 1,0 ml de solución 6,3 mM HCl (pH 2,1). Una jeringa con tapa de 3 ml (jeringa 3) fue rellenada con 1 ml de buffer 0,12 M de fosfato monobásico de sodio y 0,2 M de carbonato de sodio (pH 9,7). Los componentes fueron mezclados y aplicados a la superficie de un tejido usando el procedimiento que está descrito en el Ejemplo 4.

EJEMPLO 19

PREMIX CARGADO CON MPA

[0545] Una jeringa de 3 ml (jeringa 1) equipada con un conector de mezcla con trabamiento fue rellenada con una mezcla de PEG-SG4 (200mg), PEG-SH4 (200 mg), y MPA (200 mg o 400 mg). Una jeringa con tapa de 3 ml (jeringa 2) fue rellenada con 1 ml de solución 6,3 mM HCl (pH 2,1). Una jeringa con tapa de 3 ml (jeringa 3) fue rellenada con 1,5 ml de buffer 0,24 M de fosfato monobásico de sodio y 0,4 M de carbonato de sodio (pH 10). Los componentes fueron mezclados y aplicados a la superficie de un tejido usando el procedimiento que está descrito en el Ejemplo 4.

EJEMPLO 20

MODELO DE ADHESIONES QUIRÚRGICAS PARA EVALUAR AGENTES INHIBIDORES DE FIBROSIS EN RATONES

[0546] El modelo de pared lateral cecal de ratones es usado para evaluar la capacidad antifibrótica de formulaciones *in vivo*. Ratones Sprague Dawley son anestesiados con halotano. Usando precauciones asépticas, el abdomen es abierto vía una incisión en la línea central. El intestino ciego es expuesto y levantado para fuera de la cavidad abdominal. Los aspectos dorsal y ventral del intestino ciego son sucesivamente raspados un total de 45 veces sobre el terminal 1,5 cm usando una lámina de bisturí #10. El ángulo de la lámina y la presión son controlados para producir un sangrado puntuado a la vez en que se evita un daño severo al tejido. El lado izquierdo del abdomen es retraído y revirado para exponer una sección de la pared peritoneal que se encuentra cerca del intestino ciego. La capa superficial de músculo (*transverses abdominis*) es cortada a lo largo de una área de 1 X 2 cm^2, dejando atrás fibras rasgadas de la segunda capa de músculo (músculo oblicuo interno). Las superficies raspadas son presionadas con algodón hasta la parada del sangrado. El intestino ciego raspado es entonces posicionado sobre la herida en la pared lateral y sujetado por dos suturas. La formulación es aplicada sobre ambos los lados del intestino ciego raspado y sobre la pared lateral peritoneal raspada. Dos nuevas suturas son colocadas para sujetar el intestino ciego a la pared lateral herida, usando un total de 4 suturas y la incisión del abdomen es cerrada en dos capas. Después de 7 días, los animales son evaluados *post mortem* con la extensión y la gravedad de las adhesiones siendo graduadas tanto cuantitativamente como cualitativamente.

EJEMPLO 21

MODELO DE ADHESIONES QUIRÚRGICAS PARA EVALUAR AGENTES INHIBIDORES DE FIBROSIS EN CONEJOS

[0547] El modelo de la trompa uterina de conejos es usado para evaluar la capacidad antifibrótica de formulaciones *in vivo*. Hembras Maduras de Conejos Blancos de Nueva Zelanda (NZW - *New Zealand White*) son colocadas bajo anestesia general. Usando precauciones asépticas, el abdomen es abierto en dos capas en la línea central para exponer el útero. Ambas trompas uterinas son levantadas para fuera de la cavidad abdominal y evaluadas para su tamaño en la Escala Francesa de catéteres. Las trompas clasificadas entre #8 y #14 en la Escala Francesa (2,5 - 4,5 mm de diámetro) son consideradas adecuadas para ese modelo. Ambas trompas uterinas y la pared peritoneal opuesta son raspadas con una lámina de bisturí #10 en un ángulo de 45° sobre un área de 2,5 cm de longitud y 0,4 cm de ancho hasta ser observado un sangrado puntuado. Las superficies raspadas son presionadas con algodón hasta la parada del sangrado. Las trompas individuales son entonces colocadas en oposición a la pared peritoneal y son sujetadas por medio de dos suturas que son colocadas 2 mm más allá de las aristas del área raspada. La formulación es aplicada y el abdomen es cerrado en tres capas. Después de 14 días, los animales son evaluados *post mortem* con la extensión y la gravedad de las adhesiones siendo graduadas tanto cuantitativamente como cualitativamente.

EJEMPLO 22

MODELO DE ADHESIONES QUIRÚRGICAS ESPINALES PARA EVALUAR AGENTES INHIBIDORES DE FIBROSIS EN CONEJOS

[0548] Ocurre con frecuencia una extensa formación de cicatrices y adhesiones después de cirugías espinales lumbares involucrando las vértebras. El tejido fibroso denso y espeso que se adhiere a la espina y a los músculos adyacentes debe ser removido por cirugía. Desafortunadamente, las adhesiones fibrosas generalmente se reforman después de la cirugía secundaria. Las adhesiones son formadas por la proliferación y migración de fibroblastos del tejido vecino en el local de la cirugía. Esas células son responsables de la respuesta de cura después de la herida del tejido. Una vez que ellas hayan migrado a la herida, ellas liberan proteínas tales como colágeno para reparar el tejido ferido. La súper proliferación y la secreción por esas células inducen la obstrucción, compresión y contracción locales de los tejidos vecinos con los efectos colaterales que lo acompañan.

[0549] El modelo de adhesión espinal por laminectomía en ratones aquí descrito es usado para investigar la prevención de adhesión espinal por la liberación local lenta de fármacos antifibróticos.

[0550] Cinco a seis animales son incluidos en cada grupo experimental para permitir un análisis estadístico significativo. Las formulaciones con varias concentraciones de fármacos antifibróticos son probadas en comparación con animales de control para evaluar la inhibición a la formación de adhesiones.

[0551] Los conejos son anestesiados con una inyección IM de ketamina / zilazina. Un tubo endotraqueal es insertado para el mantenimiento de la anestesia con halotano. El animal es colocado postrado sobre la mesa de operación arriba de una manta calentada y la piel sobre la mitad inferior de las costas es raspada y preparada para una cirugía estéril. Una incisión longitudinal en la línea central de la piel es hecha desde L-1 a L-5 y hacia abajo en la fascia lumbosacral. La fascia es cortada para exponer las extremidades de los procesos espinales. Los músculos paraespinosos son disecados y retraídos del proceso espinoso y lámina de L-4. Una laminectomía es realizada en L-4 por la remoción del proceso

espinal a través de una cuidadosa escisión bilateral de las láminas, de esa forma creando un pequeño defecto de laminectomía .de 5 x 10 mm. La hemostasis es obtenida con Gelfoam. Las formulaciones de prueba son aplicadas al local de la herida y el mismo es cerrado en capas con sutura de Vicryl. Los animales son colocados en una incubadora hasta la recuperación de la anestesia y entonces son devueltos a su jaula.

[0552] Dos semanas después de la cirugía, los animales son anestesiados usando procedimientos similares a aquellos que fueron descritos arriba. Los animales son eutanizados con Eutanil. Después de la incisión en la piel, el local de la laminectomía es analizado por disección y la cantidad de adhesión es graduada usando sistemas de graduación publicados en la literatura científica para ese tipo de herida.

EJEMPLO 23

MODELO DE ADHESIONES QUIRÚRGICAS DEL TENDÓN PARA EVALUAR AGENTES INHIBIDORES DE FIBROSIS EN CONEJOS

[0553] Ese modelo es usado para investigar si la adhesión de los tendones puede ser prevenida por la liberación lenta local de fármacos que reconocidamente inhiben la fibrosis. Las formulaciones poliméricas son cargadas con fármacos e implantadas alrededor de los tendones heridos en conejos. En los animales sin fibrosis – formulaciones inhibidoras, las adhesiones se desarrollan dentro de 3 semanas con un herida del tendón flexor si la inmovilización del tendón es mantenida durante aquel período. Una ventaja de los conejos es que la anatomía de sus tendones y el comportamiento celular durante la cura de los tendones son semejantes a aquellos del hombre, excepto por la tasa de cura, que es mucho más rápida en los conejos.

[0554] Los conejos son anestesiados y la piel sobre el miembro posterior derecho es raspada y preparada para una cirugía estéril. La cirugía estéril es realizada con el auxilio de un microscopio quirúrgico. Una incisión longitudinal en la línea de centro de la piel es hecha sobre el aspecto volvar de la falange proximal en los dedos 2 y 4. El revestimiento sinovial de los tendones es expuesto cuidadosamente y cortado transversalmente para evaluar la distancia del flexor profundo de los dedos a la bifurcación del flexor superficial de los dedos. La herida del tendón es hecha mediante una elevación suave del flexor profundo de los dedos con un fórceps curvado y la incisión transversal a través de mitad de su sustancia. La formulación conteniendo la formulación del fármaco de prueba es aplicada alrededor de los tendones en el revestimiento de uno de los dos dedos seleccionado al azar. El otro dedo es dejado sin tratamiento y es usado como un control. El revestimiento es entonces reparado con sutura 6-0 nylon. Una sutura de inmovilización 6-0 nylon es insertada a través del ligamento metacarpal trasversal en el interior del complejo tensión / revestimiento para inmovilizar el tendón y el revestimiento con una única unidad para propiciar la formación de adhesión. La herida es cerrada con suturas 4-0 interrumpidas. Un vendaje es aplicado alrededor de la pata posterior para aumentar la inmovilización de los dedos y asegurar confort y cuidado de los animales. Los animales son recuperados y devueltos a sus jaulas.

[0555] Tres semanas después de la cirugía, los animales son anestesiados. Después del corte de la piel, el plano del tejido alrededor del revestimiento sinovial es sometido a una disección y el complejo tendón - revestimiento es colectado en bloque y transferido en formaldehído tamponado con el 10% de fosfato para análisis por histopatología. Los animales son entonces eutanizados. Después del recubrimiento con

parafina, secciones transversales en serie con 5 micra de espesor son cortadas a cada 2 mm a través del complejo de revestimiento y tendón. Las secciones son manchadas con manchas de H&E y Movat para evaluar el crecimiento de la adhesión. Cada foto es digitalizada usando una computadora conectada a una cámara de microscopio digital (cámara enfriada Nikon Micropublisher). El análisis morfométrico es entonces realizado usando un software de análisis de imágenes (ImagePro). El espesor y el área de la adhesión definidos como la sustancia que estrangula el espacio sinovial son medidas y comparadas entre los animales tratados con la formulación y de control.

[0556] Debe ser comprendido que mientras la invención fue descrita en conjunto con configuraciones preferidas específicas de la misma, la descripción anterior, así como los ejemplos que son presentados arriba, tienen por objetivo ilustrar y no limitar el alcance de la invención. Otros aspectos, ventajas y modificaciones quedarán aparentes para aquellos con habilidades en el arte con que la invención se relaciona.

REIVINDICACIONES:

1. Una composición de polvo seco comprendiendo:

un primer componente que posee un núcleo sustituido con m grupos nucleofílicos, donde $m \geq 2$; y

un segundo componente que posee un núcleo sustituido con n grupos electrofílicos, donde $n \geq 2$ y $m + n > 4$;

donde los grupos nucleofílicos y electrofílicos son no reactivos en un ambiente seco pero se tornan reactivos mediante su exposición a un ambiente acuoso tal que los componentes inter-reaccionan en el ambiente acuoso para formar una composición tridimensional.

2. La composición de la reivindicación 1 donde los grupos nucleofílicos y electrofílicos son sometidos a una reacción de sustitución nucleofílica, una reacción de adición nucleofílica, o a ambas.

3. La composición de la reivindicación 1 donde los grupos nucleofílicos son seleccionados entre $-NH_2$, $-NHR^1$, $-N(R^1)_2$, -SH, -OH, -COOH, $-C_6H_4-OH$, -H, $-PH_2$, $-PHR^1$, $-P(R^1)_2$, $-NH-NH_2$, $-CO-NH-NH_2$, y $-C_5H_4N$, donde R^1 es un grupo hidrocarbilo, y cada R^1 puede ser el mismo o diferente.

4. La composición de la reivindicación 1 donde los grupos electrofílicos son seleccionados entre -CO-Cl, -(CO)-O-(CO)-R (donde R es un grupo alquilo), -CH=CH-CH=O y $-CH=CH-C(CH_3)=O$, halo, -N=C=O, -N=C=S, $-SO_2CH=CH_2$, $-O(CO)-C=CH_2$, $-O(CO)-C(CH_3)=CH_2$, $-S-S-(C_5H_4N)$, $-O(CO)-C(CH_2CH_3)=CH_2$, -CH=CH-C=NH, -COOH, $-(CO)O-N(COCH_2)_2$, -CHO, $-(CO)O-N(COCH_2)_2-S(O)_2OH$, y $-N(COCH)_2$.

5. La composición de la reivindicación 1 donde los grupos nucleofílicos son grupos amino y los grupos electrofílicos son grupos reactivos con aminas.

6. La composición de la reivindicación 5 donde los grupos reactivos con aminas contienen un grupo carbonilo electrofilicamente reactivo susceptible a un ataque nucleofílico por una amina primaria o secundaria.

7. La composición de la reivindicación 5 donde los grupos reactivos con aminas son seleccionados entre ésteres de ácidos carboxílicos, grupos cloruros ácidos, anhídridos, cetona, aldehídos, halo, isocianato, tioisocianato, epóxidos, grupos hidroxilos activados, olefinas, carboxilo, succinimidil éster, sulfosuccinimidil éster, maleimido, epóxi y etenosulfonil.

8. La composición de la reivindicación 1 donde los grupos nucleofílicos son grupos sulfidrilo y los grupos electrofílicos son grupos reactivos con sulfidrilo.

9. La composición de la reivindicación 8 donde los grupos reactivos con sulfidrilo son seleccionados de modo que formen un tioéster, imido-tioéster, tioéter, o un enlace disulfuro al reaccionar con los grupos sulfidrilo.

10. La composición de la reivindicación 9 donde los grupos reactivos con sulfidrilo forman un enlace disulfuro y poseer la estructura -S-S-Ar donde Ar es un grupo funcional heteroaromático conteniendo nitrógeno, sustituido o no sustituido, o un grupo aromático no-heterocíclico sustituido con un grupo funcional que retira electrones.

11. La composición de la reivindicación 9 donde los grupos reactivos con sulfidrilo forman un enlace tioéter y ser seleccionados entre maleimido, maleimido sustituido, haloalquilo, epóxi, imino, aziridino, olefinas, y aldehídos y cetonas α,β-insaturados.

12. La composición de la reivindicación 8 donde los grupos reactivos con sulfidrilo son seleccionados entre anhídridos mixtos; derivados de ésteres de fósforo; ésteres derivados de p-nitrofenol, p-nitrotiofenol y pentafluorofenol; ésteres de hidroxilaminas substituidas, incluyendo ésteres de N-hidroxiftalimida, ésteres de N-hidroxisuccinimida, ésteres de N-hidroxisulfosuccinimida, y ésteres de N-hidroxiglutarimida; ésteres de 1-hidroxibenzotriazola; 3-hidroxi-3,4-dihidro-benzotriazin-4-ona; 3-hidroxi-3,4-dihidro-quinazolina-4-ona; derivados de la carbonilimidazola; cloruros ácidos; cetenos; e isocianatos.

13. La composición de la reivindicación 1 donde el número de grupos nucleofílicos en la mezcla son aproximadamente igual al número de grupos electrofílicos en la mezcla.

14. La composición de la reivindicación 13 donde la razón de moles de grupos nucleofílicos para moles de grupos electrofílicos es de cerca de 2:1 a 1:2.

15. La composición de la reivindicación 14 donde la razón es de 1:1.

16. La composición de la reivindicación 1 donde el núcleo es seleccionado entre polímeros hidrofílicos, polímeros hidrofóbicos, polímeros anfifílicos, hidrocarbilos C_{2-14}, y hidrocarbilos C_{2-14} conteniendo heteroátomos.

17. La composición de la reivindicación 16 donde el núcleo es un polímero hidrofílico sintético o de ocurrencia natural.

18. La composición de la reivindicación 17 donde el polímero hidrofílico es un polímero lineal, ramificado, dendrimérico, hiper-ramificado, o en estrella.

19. La composición de la reivindicación 17 donde el polímero hidrofílico es seleccionado entre óxidos de polialquileno; polioles; dioles y polioles sustituidos por polioxialquileno; sorbitol polioxietilado; glucosa polioxietilada; ácidos poliacrílicos y análogos y copolímeros de los mismos; ácidos polimaléicos; poliacrilamidas; alcoholes poliolefínicos; poli(N-vinil lactamas); polioxazolinas; polivinilaminas; y copolímeros de los mismos.

20. La composición de la reivindicación 19 donde el polímero hidrofílico es un óxido de polialquileno o polioles seleccionados entre polietileno glicol y copolímeros de óxido de polietileno-óxido de polipropileno.

21. La composición de la reivindicación 19 donde el polímero hidrofílico es un poliol seleccionado entre el glicerol, poliglicerol y propileno glicol.

22. La composición de la reivindicación 19 donde el polímero hidrofílico es un poliol sustituido con polioxialquileno seleccionado entre glicerol mono-, di- y tri-polioxietilado, propileno glicol mono- y di-polioxietilado, y trimetileno glicol mono- y di- polioxietilado.

23. La composición de la reivindicación 19 donde el polímero hidrofílico es un ácido poliacrílico, un análogo o copolímero del mismo seleccionado entre ácido poliacrílico, ácido polimetacrílico, poli(hidroxietilmetacrilato, poli(hidroxietilacrilato), poli(metilalquilsulfóxido acrilatos), y poli(metilalquilsulfóxido metacrilatos).

24. La composición de la reivindicación 19 donde el polímero hidrofílico es una poliacrilamida seleccionada entre poliacrilamida, poli(metacrilamida), poli(dimetilacrilamida), poli(N-isopropilacrilamida), y copolímeros de los mismos.

25. La composición de la reivindicación 19 donde el polímero hidrofílico es un alcohol poliolefínico seleccionado entre alcoholes polivinílicos y copolímeros de los mismos.

26. La composición de la reivindicación 19 donde el polímero hidrofílico es una poli(N-vinil lactama) seleccionada entre polivinil pirrolidonas, polivinil caprolactamas, y copolímeros de los mismos.

27. La composición de la reivindicación 19 donde el polímero hidrofílico es una polioxazolina seleccionada entre polimetiloxazolina y polietiloxazolina.

28. La composición de la reivindicación 17 donde el polímero hidrofílico es seleccionado entre proteínas, polisacáridos carboxilados, polisacáridos aminados y polisacáridos activados.

29. La composición de la reivindicación 28 donde el polímero hidrofílico es seleccionado entre colágeno y glicosaminoglicanas.

30. La composición de la reivindicación 16 donde el núcleo es un polímero hidrofóbico seleccionado entre ácido poliláctico y ácido poliglicólico.

31. La composición de la reivindicación 16 donde el núcleo es un polímero anfifílico.

32. La composición de la reivindicación 16 donde el núcleo es un hidrocarbilo C_{2-14} seleccionado entre alcanos, dióis, polioles, y poliácidos.

33. La composición de la reivindicación 16 donde el núcleo es un hidrocarbilo C_{2-14} conteniendo heteroátomos seleccionados entre di- y poli-electrófilos.

34. La composición de la reivindicación 1,

donde el primer componente posee la estructura de fórmula (I)

$$(I) \qquad [X(L^1)_p]_m\text{-}R$$

y el segundo componente posee la estructura de fórmula (II)

$$(II) \qquad [Y\text{-}(L^2)_q]_n\text{-}R',$$

donde m y n son números enteros entre 2-12 y $m + n > 4$; R y R' son seleccionados independientemente entre polímeros hidrofílicos, polímeros hidrofóbicos, polímeros anfifílicos, hidrocarbilos C_{2-14}, y hidrocarbilos C_{2-14} conteniendo heteroátomos; X es un grupo nucleofílico; Y es un grupo eletrofílico; L^1 y L^2 son grupos de enlace; y p y q son números enteros entre 0-1.

35. La composición de la reivindicación 1 donde los componentes inter-reaccionam para formar enlaces covalentes, enlaces no covalentes, o ambos.

36. La composición de la reivindicación 35 donde los enlaces no covalentes son enlaces iónicos, enlaces de hidrógeno, o la asociación de segmentos moleculares hidrofóbicos.

37. La composición de la reivindicación 36 donde todos los segmentos moleculares son los mismos.

38. La composición de la reivindicación 1 también comprendiendo un agente biológicamente activo.

39. La composición de la reivindicación 38 también comprendiendo un vehículo o transportador farmacéuticamente aceptable.

40. La composición de la reivindicación 39 donde el vehículo o transportador farmacéuticamente aceptable es una micela.

41. La composición de la reivindicación 39 donde el vehículo o transportador farmacéuticamente aceptable es una microesfera.

42. La composición de la reivindicación 41 donde la microesfera comprende un polímero degradable.

43. La composición de la reivindicación 42 donde el polímero degradable es un poliéster.

44. La composición de la reivindicación 43 donde el poliéster es un copolímero glicólido / láctido.

45. La composición de la reivindicación 42 donde el polímero degradable comprende residuos de uno o más monómeros seleccionados entre el grupo que consiste en láctido, ácido láctico, glicólido, ácido glicólico, e-caprolactona, gama-caprolactona, ácido hidroxivalérico, ácido hidroxibutírico, beta-butirolactona, gama-butirolactona, gama-valerolactona, γ-decanolactona, δ-decanolactona, trimetileno carbonato, 1,4-dioxano-2-ona o 1,5-dioxepan-2ona.

46. La composición de la reivindicación 39 donde el vehículo o transportador farmacéuticamente aceptable es una nanosfera.

47. La composición de la reivindicación 46 donde la nanosfera comprende un polímero degradable.

48. La composición de la reivindicación 47 donde el polímero degradable es un poliéster.

49. La composición de la reivindicación 48 donde el poliéster es un copolímero glicólido / láctido.

50. La composición de la reivindicación 47 donde el polímero degradable comprende residuos de uno o más monómeros seleccionados entre el grupo que consiste en láctido, ácido láctico, glicólido, ácido glicólico, e-caprolactona, gama-caprolactona, ácido hidroxivalérico, ácido hidroxibutírico, beta-butirolactona, gama-butirolactona, gama-valerolactona, γ-decanolactona, δ-decanolactona, trimetileno carbonato, 1,4-dioxano-2-ona o 1,5-dioxepan-2ona.

51. La composición de la reivindicación 38 donde el agente biológicamente activo es un agente antifibrótico

52. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico inhibe la regeneración celular.

53. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico inhibe la angiogénesis.

54. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico inhibe la migración de fibroblastos.

55. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico inhibe la proliferación de fibroblastos.

56. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico inhibe el depósito de matriz extracelular.

57. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico inhibe el remodelado del tejido.

58. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un inhibidor de angiogénesis.

59. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un inhibidor o antagonista de la 5-lipoxigenasa.

60. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un antagonista del receptor quimoquina.

61. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un inhibidor del ciclo celular.

62. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un taxano.

63. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un agente anti-microtúbulo.

64. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es el paclitaxel.

65. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un análogo o derivado del paclitaxel.

66. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un vinca alcalóide.

67. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es la camptotecina o un análogo o derivado de la misma.

68. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es una podofilotoxina.

69. La composición de la reivindicación 68 donde la podofilotoxina es la etoposida o un análogo o derivado de la misma.

70. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es una antraciclina.

71. La composición de la reivindicación 70 donde la antraciclina es la doxorubicina o un análogo o derivado de la misma.

72. La composición de la reivindicación 70 donde la antraciclina es la mitoxantrona o un análogo o derivado de la misma.

73. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un compuesto a base de platino.

74. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es una nitrosourea.

75. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un nitroimidazol.

76. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un antagonista del ácido fólico.

77. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un análogo de la citidina.

78. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un análogo de la pirimidina.

79. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un análogo de la fluoropirimidina.

80. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un análogo de la purina.

81. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es una mostaza de nitrógeno o un análogo o derivado de la misma.

82. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es una hidroxiurea.

83. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es una mitomicina o un análogo o derivado de la misma.

84. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un alquil sulfonato.

85. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es una benzamida o un análogo o derivado de la misma.

86. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es una nicotinamida o un análogo o derivado de la misma.

87. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un azúcar halogenado o un análogo o derivado del mismo.

88. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un agente alquilante del ADN.

89. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un agente anti-microtúbulo.

90. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un inhibidor de la topoisomerasa.

91. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un agente de fragmentación del ADN.

92. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un antimetabolito.

93. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico inhibe la adenosina deaminasa.

94. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico inhibe la síntesis del anillo de purina.

95. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un inhibidor de la interconversión de nucleótidos.

96. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico inhibe la reducción del dihidrofolato.

97. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico bloquea la timidina monofosfato.

98. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico causa daños al ADN.

99. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un agente de intercalación del ADN.

100. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un inhibidor de la síntesis del ARN.

101. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un inhibidor de la síntesis de la pirimidina.

102. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico inhibe la síntesis o el funcionamiento de ribonucleótidos.

103. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico inhibe la síntesis o el funcionamiento de la timidina monofosfato.

104. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico inhibe la síntesis del ADN.

105. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico causa la formación de aducción del ADN.

106. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico inhibe la síntesis de proteínas.

107. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico inhibe la función microtúbulo.

108. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un inhibidor de la quinasa de proteína dependiente de la ciclina.

109. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un inhibidor de la quinasa del factor de crecimiento epidérmico.

110. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un inhibidor de la elastasa.

111. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un inhibidor del factor Xa.

112. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un inhibidor de la farnesiltransferasa.

113. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un antagonista del fibrinógeno.

114. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un estimulante del guanilato ciclasa.

115. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un antagonista de la proteína de choque térmico 90.

116. La composición de la reivindicación 115 donde el antagonista de la proteína de choque térmico 90 es la geldanamicina o un análogo o derivado de la misma.

117. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un estimulante del guanilato ciclasa.

118. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un inhibidor de la HMGCoA reductasa.

119. La composición de la reivindicación 118 donde el inhibidor de la HMGCoA reductasa es la simvastatina o un análogo o derivado de la misma.

120. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un inhibidor del hidro-orotato dehidrogenasa.

121. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un inhibidor del IKK2.

122. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un antagonista del IL-1.

123. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un antagonista del ICE.

124. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un antagonista del IRAK.

125. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un combatiente del IL-4.

126. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un agente inmuno modulatório.

127. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es el sirolimus o un análogo o derivado de la mismo.

128. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es el everolimus o un análogo o derivado del mismo.

129. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es el tacrolimus o un análogo o derivado del mismo.

130. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es el biolmus o un análogo o derivado del mismo.

131. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es el tresperimus o un análogo o derivado del mismo.

132. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es la auranofina o un análogo o derivado de la misma.

133. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es la 270 demetilrapamicina o un análogo o derivado de la misma.

134. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es el gusperimus o un análogo o derivado del mismo.

135. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es el pimecrolimus o un análogo o derivado del mismo.

136. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es el ABT-578 o un análogo o derivado del mismo.

137. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un inhibidor de la inosina monofosfato dehidrogenasa (IMPDH).

138. La composición de la reivindicación 137 donde el inhibidor de la IMPDH es el ácido micofenólico o un análogo o derivado del mismo.

139. La composición de la reivindicación 137 donde el inhibidor del IMPDH es la 1-alfa-25-dihidroxi vitamina D_3 o un análogo o derivado de la misma.

140. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un inhibidor del leucotrieno.

141. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un antagonista del MCP-1.

142. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un inhibidor del MMP.

143. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un inhibidor del NF kapa B.

144. La composición de la reivindicación 143 donde el inhibidor del NF kapa B es el Bay 11-7082.

145. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un antagonista del NO.

146. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un inhibidor de la p38 MAP quinasa.

147. La composición de la reivindicación 146 donde el inhibidor de la p38 MAP quinasa es el SB 202190.

148. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un inhibidor de la fosfodiesterasa.

149. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un inhibidor de la TGF beta.

150. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un antagonista del tromboxano A2.

151. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un antagonista de la TNF alfa.

152. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un inhibidor del TACE.

153. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un inhibidor de la tirosina quinasa.

154. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un inhibidor de la vitronectina.

155. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un inhibidor del factor de crecimiento de fibroblastos.

156. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un inhibidor de la proteína quinasa.

157. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un inhibidor de la quinasa del receptor del PDGF.

158. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un inhibidor de la quinasa del receptor del factor de crecimiento endotelial.

159. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un antagonista del receptor del ácido retinoico.

160. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un inhibidor de la quinasa del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas.

161. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un antagonista del fibrinógeno.

162. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un agente antimicótico.

163. La composición de la reivindicación 162 donde el agente antimicótico es el sulconizol.

164. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un bisfosfonato.

165. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un inhibidor de la fosfolipasa A1.

166. La composición de la reivindicación51 donde el agente antifibrótico es un antagonista del receptor de la histamina H1/H2/H3.

167. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un antibiótico macrólido.

168. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un antagonista del receptor del GPIIb/IIIa.

169. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un antagonista del receptor de la endotelina.

170. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un combatiente del receptor activado por el proliferador peroxisoma.

171. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un agente receptor del estrógeno.

172. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un análogo de la somatostatina.

173. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un antagonista de la neuroquinina 1.

174. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un antagonista de la neuroquinina 3.

175. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un antagonista del VLA-4.

176. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un inhibidor del osteoclasto.

177. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un inhibidor de la hidrolización del ATP de la ADN topoisomerasa.

178. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un inhibidor de la enzima conversora de angiotensina I.

179. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un antagonista de la angiotensina II.

180. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un inhibidor de la encefalinasa.

181. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un sensibilizador de la insulina gama combatiente del receptor activado por el proliferador de la peroxisoma.

182. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un inhibidor de la proteína quinasa C.

183. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un inhibidor del ROCK (quinasa rho asociada).

184. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un inhibidor del CXCR3.

185. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un inhibidor del Itk.

186. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un inhibidor de la fosfolipasa A_2-alfa citosólica.

187. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un combatiente del PPAR.

188. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un inmunosupresor.

189. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un inhibidor del Erb.

190. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un combatiente del apoptosis.

191. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un combatiente de la lipocortina.

192. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un antagonista del VCAM-1.

193. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un antagonista del colágeno.

194. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un antagonista de la alfa 2 integrina.

195. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un inhibidor de la TNF alfa.

196. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un inhibidor del óxido nítrico.

197. La composición de la reivindicación 51 donde el agente antifibrótico es un inhibidor de la catepsina.

198. La composición de la reivindicación 38 donde el agente biológicamente activo es un agente formador de fibrosis.

199. La composición de la reivindicación 198 donde el agente formador de fibrosis promueve la regeneración.

200. La composición de la reivindicación 198 donde el agente formador de fibrosis promueve la angiogénesis.

201. La composición de la reivindicación 198 donde el agente formador de fibrosis promueve la migración de fibroblastos.

202. La composición de la reivindicación 198 donde el agente formador de fibrosis promueve la proliferación de fibroblastos.

203. La composición de la reivindicación 198 donde el agente formador de fibrosis promueve el depósito de matriz extracelular (ECM - *extracellular matrix*).

204. La composición de la reivindicación 198 donde el agente formador de fibrosis promueve el remodelado del tejido.

205. La composición de la reivindicación 198 donde el agente formador de fibrosis es un irritante de la pared del vaso arterial.

206. La composición de la reivindicación 198 donde el agente formador de fibrosis es o comprende la seda.

207. La composición de la reivindicación 198 donde el agente formador de fibrosis es o comprende la seda del gusano de seda.

208. La composición de la reivindicación 198 donde el agente formador de fibrosis es o comprende la seda de araña.

209. La composición de la reivindicación 198 donde el agente formador de fibrosis es o comprende seda recombinante.

210. La composición de la reivindicación 198 donde el agente formador de fibrosis es o comprende la seda cruda.

211. La composición de la reivindicación 198 donde el agente formador de fibrosis es o comprende seda hidrolizada.

212. La composición de la reivindicación 198 donde el agente formador de fibrosis es o comprende seda tratada con ácido.

213. La composición de la reivindicación 198 donde el agente formador de fibrosis es o comprende seda acilada.

214. La composición de la reivindicación 198 donde el agente formador de fibrosis es o comprende partículas minerales.

215. La composición de la reivindicación 198 donde el agente formador de fibrosis es o comprende el talco.

216. La composición de la reivindicación 198 donde el agente formador de fibrosis es o comprende el chitosan.

217. La composición de la reivindicación 198 donde el agente formador de fibrosis es o comprende la polilisina.

218. La composición de la reivindicación 198 donde el agente formador de fibrosis es o comprende la fibronectina.

219. La composición de la reivindicación 198 donde el agente formador de fibrosis es o comprende la bleomicina.

220. La composición de la reivindicación 198 donde el agente formador de fibrosis es o comprende el CTGF.

221. La composición de la reivindicación 198 donde el agente formador de fibrosis esta en la forma de un particulado.

222. La composición de la reivindicación 221 donde el particulado es un particulado biodegradable.

223. La composición de la reivindicación 222 donde el particulado biodegradable comprende un material seleccionado entre el grupo que consiste en poliéster, polianhidrido, poli(anhidrido éster), poli(éster-amida), poli(éster-urea), poliortoéster, polifosfoéster, polifosfazina, policianoacrilato, colágeno, chitosan, ácido hialurónico, tripa de gato crómica, alginato, almidón, celulosa y éster de celulosa.

224. La composición de la reivindicación 221 donde el particulado es no biodegradable.

225. La composición de la reivindicación 224 donde el particulado no biodegradable comprende un material seleccionado entre el grupo que consiste en poliéster, poliuretano, silicona, polietileno, polipropileno, poliestireno, poliacrilato, polimetacrilato y seda.

226. La composición de la reivindicación 221 donde el particulado es una forma particulada de un miembro seleccionado entre los grupos que consisten en seda, talco, almidón, vidrio, silicato, sílice, fosfato de calcio, sulfato de calcio, carbonato de calcio, hidroxiapatita, mineral sintético, polimetilmetacrilato, nitrato de plata, cerámica y otras partículas inorgánicas.

227. La composición de la reivindicación 38 donde el agente biológicamente activo promueve el crecimiento óseo.

228. La composición de la reivindicación 198 donde el agente formador de fibrosis promueve el crecimiento óseo.

229. La composición de la reivindicación 228 donde el agente formador de fibrosis que promueve crecimiento óseo es una proteína morfogénica ósea.

230. La composición de la reivindicación 228 donde el agente formador de fibrosis que promueve el crecimiento óseo es un factor de crecimiento osteogénico.

231. La composición de la reivindicación 230 donde el factor de crecimiento osteogénico es seleccionado entre factores de crecimiento por transformación, factores de crecimiento derivados de plaquetas y factores de crecimiento por fibroblastos.

232. La composición de la reivindicación 198 donde la composición comprende también un agente farmacéutico que induce la esclerosis (un esclerosante).

233. La composición de la reivindicación 232 donde el esclerosante es seleccionado entre el grupo que consiste en etanol, dimetilsulfóxido, sacarosa, cloruro de sodio, dextrosa, glicerina, minociclina, tetraciclina, doxiciclina, polidocanol, tetradecil sulfato de sodio, morruato de sodio y sotradecol.

234. La composición de la reivindicación 232 donde el esclerosante es un agente surfactante.

235. La composición de la reivindicación 198 donde la composición comprende también una citoquina inflamatoria.

236. La composición de la reivindicación 235 donde la citoquina inflamatoria es seleccionada entre el grupo que consiste en TGFβ, PDGF, VEGF, bFGF, TNFα, NGF, GM-CSF, IGF-a, IL-1, IL-1-β, IL-8, IL-6, y hormona del crecimiento.

237. La composición de la reivindicación 198 donde la composición comprende también un agente que estimula la proliferación celular.

238. La composición de la reivindicación 237 donde el agente que estimula la proliferación celular es seleccionado entre el grupo que consiste en dexametasona, isotretinoína (ácido 13-cis retinoico), 17-β-estradiol, estradiol, 1-α-25 dihidroxivitamina D_3, dietilstibesterol, ciclosporina A, L-NAME, ácido todo-trans retinoico (ATRA), y análogos y derivados de los mismos.

239. La composición de la reivindicación 38 donde el agente biológicamente activo es mezclado con el primero y el segundo componentes para formar una mezcla.

240. La composición de la reivindicación 38 donde el agente biológicamente activo esta químicamente acoplado al primer componente o al segundo componente.

241. Un método para formar una matriz tridimensional comprendiendo las etapas de:

(a) proveer la composición de polvo seco de la reivindicación 1; y

(b) hacer los grupos nucleofílicos y electrofílicos reactivos mediante la exposición de la composición a un ambiente acuoso para efectuar la inter-reacción; donde la dicha exposición comprende:

(i) disolución de la composición en una primera solución buffer que posee un pH dentro del rango de cerca de 1,0 a 5,5 para formar una solución homogénea , y

(ii) adición de una segunda solución buffer que posee un pH dentro del rango de cerca de 6,0 a 11,0 a la solución homogénea; y

(c) permitir la formación de una composición tridimensional.

242. El método de la reivindicación 241 donde la composición es formada sin la alimentación de cualquier energía externa.

243. El método de la reivindicación 241 donde la composición es formada por polimerización.

244. El método de la reivindicación 241 donde el pH de la primera solución buffer es seleccionado para retardar la reactividad de los grupos nucleofílicos en el primer componente por hacer los grupos nucleofílicos relativamente no nucleofílicos.

245. El método de la reivindicación 244 donde la segunda solución buffer neutraliza el efecto de la primera solución buffer, de modo que los grupos nucleofílicos del primer componente readquieren su naturaleza nucleofílica y inter-reaccionan con los grupos electrofílicos del segundo componente.

246. El método de la reivindicación 241 donde la composición, de la primera solución buffer y de la segunda solución buffer están alojadas separadamente en un sistema de jeringa con múltiples compartimentos poseyendo múltiples tambores, una cabeza de mezcla , y un orificio de salida; la etapa (b)(i) comprende la adición de la primera solución buffer a la carcasa del tambor que aloja la composición para disolver la composición y formar una solución homogénea , y extrudir la solución homogénea para dentro de la cabeza de mezcla; la etapa (b)(ii) comprende extrudir simultáneamente la segunda solución buffer para dentro de la cabeza de mezcla; y la etapa (c) comprende también la extrusión de la composición resultante a través del orificio sobre la superficie.

247. Un método de sellar los tejidos de un paciente comprendiendo las etapas de:

(a) proveer la composición de polvo seco de la reivindicación 1;

(b) hacer los grupos nucleofílicos y los grupos electrofílicos reactivos mediante la exposición de la composición a un ambiente acuoso para efectuar la inter-reacción; donde la dicha exposición comprende:

(i) la disolución de la composición en una solución buffer que posee un pH dentro del rango de cerca de 1,0 a 5,5 para formar una solución homogénea , y

(ii) la adición de la solución buffer que posee un pH dentro del rango de cerca de 6,0 a 11,0 a la solución homogénea para formar una mezcla; y

(c) colocar la mezcla en contacto con tejido y permitir la formación de una composición tridimensional y sellar el tejido.

248. Un método de prevenir adhesiones entre los tejidos de un paciente comprendiendo las etapas de:

(a) proveer la composición de polvo seco de la reivindicación 1;

(b) hacer los grupos nucleofílicos y los grupos electrofílicos reactivos mediante la exposición de la composición a un ambiente acuoso para efectuar la inter-reacción; donde la dicha exposición comprende:

(i) la disolución de la composición en una solución buffer que posee un pH dentro del rango de cerca de 1,0 a 5,5 para formar una solución homogénea , y

(ii) la adición de la solución buffer que posee un pH dentro del rango de cerca de 6,0 a 11,0 a la solución homogénea para formar una mezcla; y

(c) colocar la mezcla en contacto con tejido y permitir la formación de una composición tridimensional sobre el tejido.

249. Un método de formar una matriz tridimensional sobre una superficie de un dispositivo comprendiendo las etapas de:

(a) proveer la composición de polvo seco de la reivindicación 1; y

(b) hacer los grupos nucleofílicos y los grupos electrofílicos reactivos mediante la exposición de la composición a un ambiente acuoso para efectuar la inter-reacción; donde la dicha exposición comprende:

(i) la disolución de la composición en una solución buffer que posee un pH dentro del rango de cerca de 1,0 a 5,5 para formar una solución homogénea , y

(ii) la adición de la solución buffer que posee un pH dentro del rango de cerca de 6,0 a 11,0 a la solución homogénea; y

(c) aplicar la solución homogénea a la superficie de un dispositivo; y

(d) permitir la formación de la matriz tridimensional.

250. Un método de prevenir la cicatrización en la vecindad de un implante médico comprendiendo las etapas de:

(a) proveer la composición de polvo seco de la reivindicación 51;

(b) hacer los grupos nucleofílicos y los grupos electrofílicos reactivos mediante la exposición de la composición a un ambiente acuoso para efectuar la inter-reacción; donde la dicha exposición comprende:

(i) la disolución de la composición en una solución buffer que posee un pH dentro del rango de cerca de 1,0 a 5,5 para formar una solución homogénea , y

(ii) la adición de la solución buffer que posee un pH dentro del rango de cerca de 6,0 a 11,0 a la solución homogénea para formar una mezcla; y

(c) aplicar la mezcla a la superficie de un implante médico y permitir la formación de la matriz tridimensional sobre la superficie del implante médico; y

(d) colocar el implante médico en un anfitrión animal donde la liberación del agente antifibrótico de la matriz inhibe la cicatrización en el anfitrión animal.

251. El método de la reivindicación 250 donde el agente antifibrótico es liberado en el interior del tejido en la vecindad del implante después de la colocación del implante.

252. Un método de promover la cicatrización en la vecindad de un implante médico comprendiendo las etapas de:

(a) proveer la composición de polvo seco de la reivindicación 198;

(b) hacer los grupos nucleofílicos y los grupos electrofílicos reactivos mediante la exposición de la composición a un ambiente acuoso para efectuar la inter-reacción; donde la dicha exposición comprende:

(i) la disolución de la composición en una solución buffer que posee un pH dentro del rango de cerca de 1,0 a 5,5 para formar una solución homogénea, y

(ii) la adición de una segunda solución buffer que posee un pH dentro del rango de cerca de 6,0 a 11,0 a la solución homogénea; y

i. aplicar la mezcla a una superficie de un implante médico y permitir la formación de una matriz tridimensional sobre la superficie del implante médico; y

(d) colocar el implante médico en un anfitrión animal donde la liberación del agente fibrótico de la matriz inhibe la cicatrización en el anfitrión animal.

253. El método de la reivindicación 252 donde el agente fibrótico es liberado en el interior del tejido en la vecindad del implante después de la colocación del implante.

254. Un kit para uso en aplicaciones médicas comprendiendo:

(a) la composición de polvo seco de la reivindicación 1;

(b) una primera solución buffer que posee un pH dentro del rango de aproximadamente 1,0 a 5,5; y

(c) una segunda solución buffer que posee un pH dentro del rango de aproximadamente 6,0 a 11,0, donde cada componente es envasado separadamente y mezcla do inmediatamente antes del uso.

255. El kit de la reivindicación 254 donde antes del uso cada componente esta en un envase estéril separado.

256. El kit de la reivindicación 254 comprendiendo también un dispositivo de distribución.

257. El kit de la reivindicación 256 donde el dispositivo de distribución es un dispositivo spray para múltiples componentes.

258. El kit de la reivindicación 257 donde el dispositivo spray para múltiples componentes es un sistema de jeringa con múltiples compartimentos que posee múltiples tambores, una cabeza de mezcla y un orificio de salida.

259. El kit de la reivindicación 258 donde la composición de polvo seco, de la primera solución buffer, y de la segunda solución buffer están alojados separadamente en el sistema de jeringa con múltiples compartimentos.

260. El kit de la reivindicación 256 donde el dispositivo de distribución es un dispositivo de distribución presurizado.

261. El kit de la reivindicación 260 donde el sistema de distribución presurizado comprende :

una pluralidad de entradas de componentes fluidos, cada una de ellas adaptada para comunicarse a una fuente de un componente fluido diferente;

por lo menos una entrada para fluido transportador o vehículo adaptada para comunicarse con una fuente de un fluido transportador o vehículo presurizado;

una superficie difusora localizada abajo de la pluralidad de entradas de componentes fluidos y de por lo menos una entrada de fluido transportador o vehículo; y

una salida que se extiende a través de la superficie del difusor,

donde la superficie difusora está adaptada para recibir componentes fluidos sobre ella y posee una forma efectiva para encaminar y mantener cada componente fluido en una trayectoria de flujo diferente en dirección a la salida para mezcla y a su colocación allí por el fluido transportador o vehículo presurizado a partir de por lo menos una entrada de fluido transportador.

262. El kit de la reivindicación 261 donde el fluido transportador o vehículo presurizado es el aire bajo presión.

263. El kit de la reivindicación 261 donde los componentes fluidos son la primera solución buffer y la segunda solución buffer.

264. El kit de la reivindicación 254 donde el kit comprende también el agente biológicamente activo y la aplicación médica involucrar la distribución del agente biológicamente activo.

265. El kit de la reivindicación 264 donde el agente biológicamente activo esta envasado junto a la composición de polvo seco.

266. El kit de la reivindicación 265 también comprendiendo un vehículo o transportador farmacéuticamente aceptable envasado con el agente biológicamente activo y la composición de polvo seco.

267. El kit de la reivindicación 264 donde el agente biológicamente activo esta envasado como una solución con el primer buffer.

268. El kit de la reivindicación 264 donde el agente biológicamente activo esta envasado como una solución con el segundo buffer.

269. El kit de la reivindicación 264 también comprendiendo un vehículo o transportador farmacéuticamente aceptable como un cuarto componente.

270. El kit de la reivindicación 269 donde el agente biológicamente activo esta envasado con el vehículo o transportador farmacéuticamente aceptable.

271. El kit de la reivindicación 254 donde el kit comprende también células vivas o genes y la aplicación médica involucrar la distribución de células vivas o genes.

272. El kit de la reivindicación 254 donde la aplicación médica involucra la adhesión o el sellado de un tejido biológico.

273. El kit de la reivindicación 254 donde la aplicación médica involucra bioadhesión.

274. El kit de la reivindicación 254 donde la aplicación médica involucra una aplicación oftálmica.

275. El kit de la reivindicación 254 donde la aplicación médica involucra el aumento de tejido.

276. El kit de la reivindicación 254 donde la aplicación médica involucra la prevención de adhesión.

277. El kit de la reivindicación 254 donde la aplicación médica involucra la formación de un implante sintético o el revestimiento de un implante sintético.

278. El kit de la reivindicación 254 donde la aplicación médica involucra el tratamiento de aneurismas.

279. El kit de la reivindicación 254 donde la aplicación médica es un procedimiento laparoscopio.

280. Un kit para uso en aplicaciones médicas comprendiendo:

(a) un primer componente que posee un núcleo sustituido con m grupos nucleofílicos, donde $m \geq 2$;

(b) un segundo componente que posee un núcleo sustituido con n grupos electrofílicos, donde $n \geq 2$ y $m + n > 4$;

(c) una primera solución buffer que posee un pH dentro del rango de cerca de 1,0 a 5,5; y

(d) una segunda solución buffer que posee un pH dentro del rango de cerca de 6,0 a 11,0, donde los grupos nucleofílicos y electrofílicos son no reactivos en un ambiente seco pero se tornan reactivos mediante su exposición a un ambiente acuoso tal que los componentes inter-reaccionan en el ambiente acuoso para formar una composición tridimensional, y también donde cada componente es envasado separadamente y mezclado inmediatamente antes del uso.

281. Una composición capaz de hacer enlaces cruzados comprendiendo:

(a) un primer componente capaz de formar enlaces cruzados que posee m grupos nucleofílicos donde $m \geq 2$; y

(b) un segundo componente capaz de formar enlaces cruzados que posee n grupos electrofílicos capaces de reaccionar con los m grupos nucleofílicos para formar enlaces covalentes,

donde $n \geq 2$ y $m + n \geq 5$, el primer componente comprende dos o más residuos de aminoácidos seleccionados entre el grupo que consiste en aminoácidos comprendiendo grupos amino primarios y aminoácidos comprendiendo grupos tiol, el segundo componente comprende un grupo funcional polietileno glicol, y cada uno entre el primero y el segundo componente capaz de formar enlaces cruzados es biocompatible, sintético, y no inmunogénico , y también donde la formación de enlaces cruzados de la composición resulta en una matriz biocompatible, no inmunogénica y con enlaces cruzados.

282. La composición de la reivindicación 281 donde $m > 3$.

283. La composición de la reivindicación 281 donde $m = 3$.

284. La composición de la reivindicación 281 donde $m = 4$.

285. La composición de la reivindicación 281 donde $n = 4$.

286. La composición de la reivindicación 281 donde los grupos electrofílicos ser grupos funcionales succinimidil.

287. La composición de la reivindicación 281 donde todos los n son idénticos, y todos los m son idénticos.

288. La composición de la reivindicación 281 donde los residuos de aminoácidos ser la lisina.

289. La composición de la reivindicación 288 donde m > 3.

290. La composición de la reivindicación 288 donde m = 3.

291. La composición de la reivindicación 288 donde m = 4.

292. La composición de la reivindicación 288 donde n = 4.

293. La composición de la reivindicación 288 donde los grupos electrofílicos ser grupos funcionales succinimidil.

294. La composición de la reivindicación 288 donde todos los n ser idénticos, y todos los m ser idénticos.

295. La composición de la reivindicación 281 donde los residuos de aminoácido ser la cisteína.

296. La composición de la reivindicación 295 donde m > 3.

297. La composición de la reivindicación 295 donde m = 3.

298. La composición de la reivindicación 295 donde m = 4.

299. La composición de la reivindicación 295 donde n = 4.

300. La composición de la reivindicación 295 donde los grupos electrofílicos ser grupos funcionales succinimidil.

301. La composición de la reivindicación 295 donde todos los n ser idénticos, y todos los m ser idénticos.

302. Una composición capaz de formar enlaces cruzados comprendiendo:

(a) un primer componente capaz de formar enlaces cruzados que posee m grupos nucleofílicos donde $m \geq 2$; y

(b) un segundo componente capaz de formar enlaces cruzados que posee n grupos electrofílicos capaces de reaccionar con los m grupos nucleofílicos para formar enlaces covalentes,

donde $n \geq 2$ y $m + n \geq 5$, el primer componente comprende dos o más residuos de aminoácidos seleccionados entre el grupo que consiste en aminoácidos comprendiendo grupos amino primarios y aminoácidos comprendiendo grupos tiol, el segundo componente comprende un grupo funcional polietileno glicol, los grupos electrofílicos son grupos funcionales succinimidil, y cada uno entre el primero y el segundo componente capaz de formar enlaces cruzados es biocompatible, sintético, y no inmunogénico , y también donde la formación de enlaces cruzados de la composición resulta en una matriz biocompatible, no inmunogénica y con enlaces cruzados.

303. La composición de la reivindicación 302 donde $m > 3$.

304. La composición de la reivindicación 302 donde $m = 3$.

305. La composición de la reivindicación 302 donde $m = 4$.

306. La composición de la reivindicación 302 donde $n = 4$.

307. La composición de la reivindicación 302 donde los grupos electrofílicos son grupos funcionales succinimidil.

308. La composición de la reivindicación 302 donde todos los n ser idénticos, y todos los m son idénticos.

309. La composición de la reivindicación 302 donde los residuos de aminoácido seleccionados son la lisina.

310. La composición de la reivindicación 309 donde $m > 3$.

311. La composición de la reivindicación 309 donde $m = 3$.

312. La composición de la reivindicación 309 donde $m = 4$.

313. La composición de la reivindicación 309 donde $n = 4$.

314. La composición de la reivindicación 309 donde los grupos electrofílicos son grupos funcionales succinimidil.

315. La composición de la reivindicación 309 donde todos los n ser idénticos, y todos los m son idénticos.

316. La composición de la reivindicación 302 donde los residuos de aminoácidos seleccionados son la cisteína.

317. La composición de la reivindicación 316 donde m > 3.

318. La composición de la reivindicación 316 donde m = 3.

319. La composición de la reivindicación 316 donde m = 4.

320. La composición de la reivindicación 316 donde n = 4.

321. La composición de la reivindicación 316 donde los grupos electrofílicos son grupos funcionales succinimidil.

322. La composición de la reivindicación 316 donde todos los n son idénticos, y todos los m ser idénticos.

323. Una composición capaz de formar enlaces cruzados comprendiendo:

(a) un primer componente capaz de formar enlaces cruzados que posee m grupos nucleofílicos donde $m \geq 2$; y

(b) un segundo componente capaz de formar enlaces cruzados que posee n grupos electrofílicos capaces de reaccionar con los m grupos nucleofílicos para formar enlaces covalentes,

donde $n \geq 2$ y $m + n \geq 5$, el primer componente comprende dos o más residuos de aminoácidos seleccionados entre el grupo que consiste en aminoácidos comprendiendo grupos amino primarios y aminoácidos comprendiendo grupos tiol, el segundo componente comprende un polietileno glicol multifuncionalmente activado, y cada uno entre el primero y el segundo componente capaz de formar enlaces cruzados es biocompatible, sintético, y no inmunogénico , y también donde la formación de enlaces cruzados de la composición resulta en una matriz biocompatible, no inmunogénica y con enlaces cruzados.

324. La composición de la reivindicación 323 donde m > 3.

325. La composición de la reivindicación 323 donde m = 3.

326. La composición de la reivindicación 323 donde m = 4.

327. La composición de la reivindicación 323 donde n = 4.

328. La composición de la reivindicación 323 donde los grupos electrofílicos ser grupos funcionales succinimidil.

329. La composición de la reivindicación 323 donde todos los n son idénticos, y todos los m son idénticos.

330. La composición de la reivindicación 323 donde el polietileno glicol multifuncionalmente activado es un polietileno glicol tetrafuncionalmente activado.

331. La composición de la reivindicación 323 donde el polietileno glicol multifuncionalmente activado es un polietileno glicol ramificado en estrella.

332. La composición de la reivindicación 323 donde los residuos de aminoácido son la lisina.

333. La composición de la reivindicación 332 donde m > 3.

334. La composición de la reivindicación 332 donde m = 3.

335. La composición de la reivindicación 332 donde m = 4.

336. La composición de la reivindicación 332 donde n = 4.

337. La composición de la reivindicación 332 donde los grupos electrofílicos son grupos funcionales succinimidil.

338. La composición de la reivindicación 332 donde todos los n son idénticos, y todos los m son idénticos.

339. La composición de la reivindicación 332 donde el polietileno glicol multifuncionalmente activado es un polietileno glicol tetrafuncionalmente activado.

340. La composición de la reivindicación 332 donde el polietileno glicol multifuncionalmente activado es un polietileno glicol ramificado en estrella.

341. La composición de la reivindicación 323 donde los residuos aminoácidos son la cisteína.

342. La composición de la reivindicación 341 donde m > 3.

343. La composición de la reivindicación 341 donde m = 3.

344. La composición de la reivindicación 341 donde m = 4.

345. La composición de la reivindicación 341 donde n = 4.

346. La composición de la reivindicación 341 donde los grupos electrofílicos son grupos funcionales succinimidil.

347. La composición de la reivindicación 341 donde todos los n son idénticos, y todos los m son idénticos.

348. La composición de la reivindicación 341 donde el polietileno glicol multifuncionalmente activado es un polietileno glicol tetrafuncionalmente activado.

349. La composición de la reivindicación 341 donde el polietileno glicol multifuncionalmente activado es un polietileno glicol ramificado en estrella.

RESUMEN DE LA DIVULGACIÓN

Son provistas composiciones capaces de hacer enlaces cruzados que prontamente forman enlaces cruzados *in situ* para proveer biomateriales con enlaces cruzados. La composición contiene por lo menos dos componentes biocompatibles, no -inmunogénicos que poseen grupos reactivos en los mismos, con los grupos funcionales seleccionados de forma que permita la inter-reacción entre los componentes, es decir, la formación de enlaces cruzados. En una configuración, un primer componente posee grupos nucleofílicos y un segundo componente posee grupos electrofílicos. Componentes adicionales pueden poseer grupos nucleofílicos o grupos electrofílicos. Los métodos para la preparación y el uso de las composiciones también son presentados, así como kits para la distribución de las composiciones. Ejemplos de usos para las composiciones con enlaces cruzados incluyen el aumento de tejidos, la distribución de agentes biológicamente activos, la bioadhesión y la prevención de adhesiones después de cirugías o lesiones.

PCT/US2005/014906

WO 2006/083260

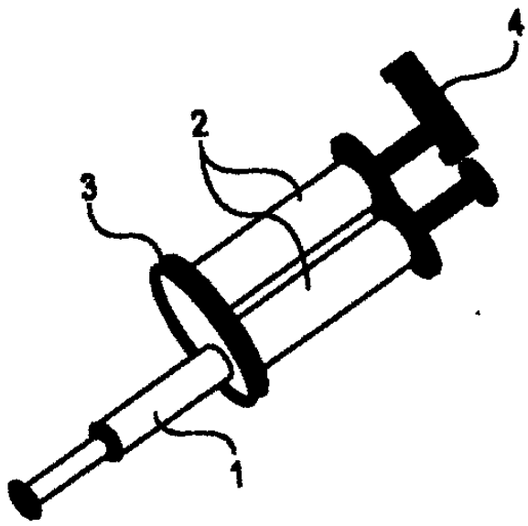


FIG. 1

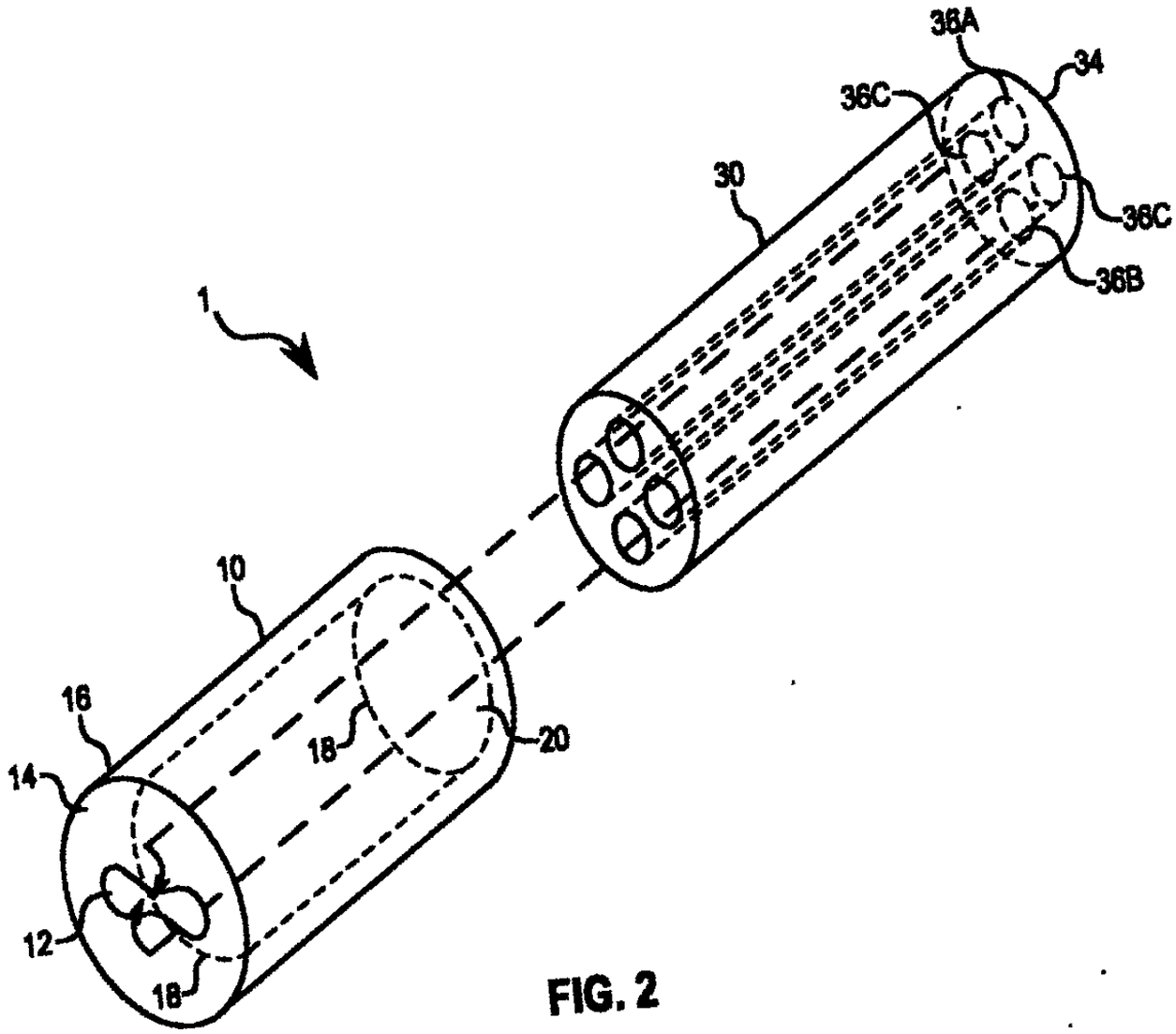


FIG. 2

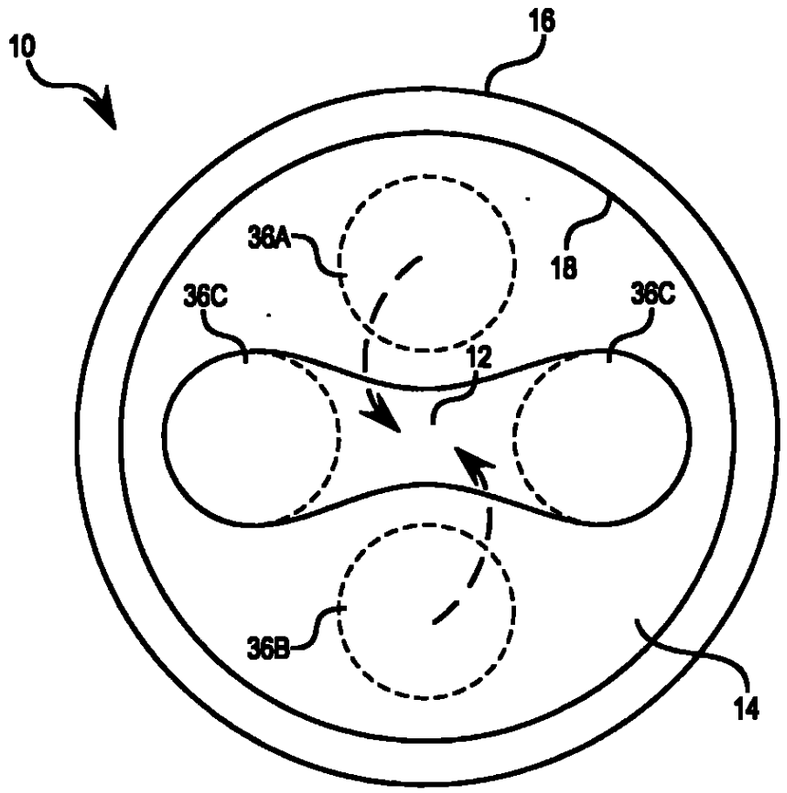


FIG. 3

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

PARA EFECTUAR

EXAMEN DE PATENTABILIDAD

CONJUNTO SUSTITUTO DE REIVINDICACIONES:

1. Una composición de polvo seco compuesta de:

un primer componente con un núcleo sustituido con m grupos nucleofílicos, donde $m \geq 2$; y

un segundo componente con un núcleo sustituido con n grupos electrofílicos, donde $n \geq 2$ y $m+n>4$;

donde los grupos nucleofílicos y electrofílicos son no-reactivos en un medio húmedo, pero son tornados reactivos al ser expuestos a un medio acuoso tal que los componentes interreaccionan en el medio acuoso para formar una composición tridimensional.

2. La composición de la reivindicación 1, donde los grupos nucleofílicos y electrofílicos sufren una reacción de sustitución nucleofílica, una reacción de adición nucleofílica, o ambas.

3. La composición de la reivindicación 1, donde los grupos nucleofílicos son seleccionados entre $-NH_2$, $-NHR^1$, $-N(R^1)_2$, -SH, -OH, -COOH, $-C_6H_4$-OH, -H, $-PH_2$, $-PHR^1$, $-P(R^1)_2$, $-NH-NH_2$, $-CO-NH-NH_2$, y $-C_5H_4N$, donde R^1 es un grupo hidrocarbilo, y cada R^1 puede ser el mismo o diferente.

4. La composición de la reivindicación 1, donde los grupos electrofílicos son seleccionados entre -CO-Cl, -(CO)-O-(CO)-R (donde R es un grupo alquilo), -CH=CH-CH=O y $-CH=CH-C(CH_3)=O$, halo, -N=C=O, -N=C=S, $-SO_2CH=CH_2$, $-O(CO)-C=CH_2$, $-O(CO)-C(CH_3)=CH_2$, -S-S-(C_5H_4N), $-O(CO)-C(CH_2CH_3)=CH_2$, -CH=CH-C=NH, -COOH, $-(CO)O-N(COCH_2)_2$, -CHO, $-(CO)O-N(COCH_2)_2$-$S(O)_2OH$, y $-N(COCH)_2$.

5. La composición de la reivindicación 1, donde los grupos nucleofílicos son grupos amino y los grupos electrofílicos son grupos amina-reactivos.

6. La composición de la reivindicación 5, donde los grupos amina-reactivos contienen un grupo carbonilo electrofílicamente reactivo susceptible de ataque nucleofílico por una amina primaria o secundaria.

7. La composición de la reivindicación 5, donde los grupos amina-reactivos son seleccionados de ésteres de ácidos carboxílicos, grupos de cloruro ácido, anhídridos, cetonas, aldehídos, halo, isocianato, tioisocianato, epóxidos, grupos hidroxilo activados, olefinas, carboxilo, éster succinimidil, éster sulfosuccinimidil, maleimido, epoxi, y etenesulfonil.

8. La composición de la reivindicación 1, donde los grupos nucleofílicos son grupos sulfidril y los grupos electrofílicos son grupos sulfidril-reactivos.

9. La composición de la reivindicación 8, donde los grupos sulfidril-reactivos son seleccionados de manera que formen un tioéster, imido-tioéster, tioéter, o enlace bisulfuro al reaccionar con los grupos sulfidril.

10. La composición de la reivindicación 9, donde los grupos sulfidril-reactivos forman un enlace bisulfuro y tienen la estructura -S-S-Ar, donde Ar es una mitad heteroatómica sustituida o no sustituida que contiene nitrógeno o un grupo aromático no heterocíclico sustituido con una mitad que retira electrones.

11. La composición de la reivindicación 9, donde los grupos sulfidril-reactivos forman un enlace tioéter y son seleccionados de maleimido, maleimido sustituido, haloalquil, epoxi, imino, aziridino, olefinas, y aldehídos y cetonas α,β-no saturados.

12. La composición de la reivindicación 8, donde los grupos sulfidril-reactivos son seleccionados entre anhídridos mezclados; éster-derivados de fósforo; éster-derivados de p-nitrofenol, p-nitrotiofenol y pentafluorofenol; ésteres de hidroxilaminas sustituidas, incluyendo N-hidroxiftalimida ésteres, N-hidroxisuccinimida ésteres, N-hidroxisulfosuccinimida ésteres, y N-hidroxiglutarimida ésteres; ésteres de 1-hidroxibenzotriazol; 3-hidroxi-3,4-dihidro-benzotriazin-4-ona; 3-hidroxi-3,4-dihidro-quinazolina-4-ona; derivados de carbonilimidazol; cloruros ácidos; ketenes; e isocianatos.

13. La composición de la reivindicación 1, donde el número de grupos nucleofílicos en la mezcla es aproximadamente igual al número de grupos electrofílicos en la mezcla.

14. La composición de la reivindicación 13, donde la razón de moles de grupos nucleofílicos a moles de grupos electrofílicos es aproximadamente 2:1 a 1:2.

15. La composición de la reivindicación 14, donde la razón es 1:1.

16. La composición de la reivindicación 1, donde el núcleo es seleccionado entre polímeros hidrofílicos, polímeros hidrofóbicos, polímeros anfifílicos, hidrocarbilos C_{2-14}, e hidrocarbilos C_{2-14} conteniendo heteroátomos.

17. La composición de la reivindicación 16, donde el núcleo es un polímero hidrofílico sintético o natural.

18. La composición de la reivindicación 17, donde el polímero hidrofílico es un polímero lineal, ramificado, dendrimérico, hiperramificado o en estrella.

19. La composición d de la reivindicación 17, donde el polímero hidrofílico es seleccionado de óxidos de polialquileno; polioles; dioles y polioles sustituidos por poli(oxialquileno); sorbitol polioxietilado; glucosa polioxietilada; poli(acrílicos ácidos) y

análogos y copolímeros de los mismos; ácidos polimaleicos; poliacrilamidas; poli(olefínicos alcoholes); poli(N-vinil lactams); polioxazolinas; polivinilaminas; y copolímeros de los mismos.

20. La composición de la reivindicación 19, donde el polímero hidrofílico es un óxido de polialquileno o polioles seleccionados de copolímeros de polietileno glicol y poli(etileno óxido)-poli(propileno óxido).

21. La composición de la reivindicación 19, donde el polímero hidrofílico es un poliol seleccionado de glicerol, poliglicerol y propileno glicol.

22. La composición de la reivindicación 19, donde el polímero hidrofílico es un poliol sustituido por poli(oxialquileno) seleccionado de glicerol mono-, di- y tri-polioxietilado, propileno glicol mono- y di-polioxietilado, y trimetileno glicol mono- y di- polioxietilado.

23. La composición de la reivindicación 19, donde el polímero hidrofílico es un poli(acrílico ácido), análogo o copolímero de los mismos seleccionados de poli(acrílico ácido), poli(metacrílico ácido), poli(hidroxietilmetacrilato), poli(hidroxietilacrilato), poli(metilalquilsulfoxida acrilatos), y poli(metilalquilsulfoxida metacrilatos).

24. La composición de la reivindicación 19, donde el polímero hidrofílico es una poliacrilamida seleccionada de poliacrilamida, poli(metacrilamida), poli(dimetilacrilamida), poli(N-isopropylacrilamida), y copolímeros de las mismas.

25. La composición de la reivindicación 19, donde el polímero hidrofílico es un poli(olefínico alcohol) seleccionado de poli(vinil alcoholes) y copolímeros de los mismos.

26. La composición de la reivindicación 19, donde el polímero hidrofílico es un poli(N-vinil lactam) seleccionado de poli(vinil pirrolidonas), poli(vinil caprolactams), y copolímeros de los mismos.

27. La composición de la reivindicación 19, donde el polímero hidrofílico es una polioxazolina seleccionada de poli(metiloxazolina) y poli(etiloxazolina).

28. La composición de la reivindicación 17, donde el polímero hidrofílico es seleccionado de proteínas, polisacáridos carboxilados, polisacáridos aminados, y polisacáridos activados.

29. La composición de la reivindicación 28, donde el polímero hidrofílico es seleccionado de colágeno y glicosaminoglicanos.

30. La composición de la reivindicación 16, donde el núcleo es un polímero hidrófobo seleccionado de ácido poliláctico y ácido poliglicólico.

31. La composición de la reivindicación 16, donde el núcleo es un polímero anfifílico.

32. La composición de la reivindicación 16, donde el núcleo es un C_{2-14} hidrocarbilo seleccionado entre alcanos, dioles, polioles, y poliácidos.

33. La composición de la reivindicación 16, donde el núcleo es un hidrocarbilo C_{2-14} que contiene heteroátomo seleccionado entre di- y poli-electrófilos.

34. La composición de la reivindicación 1,

donde el primer componente tiene la estructura de la fórmula (I)

$$(I) \qquad [X(L^1)_p]_m\text{-}R$$

y donde el segundo componente tiene la estructura de la fórmula (II)

$$(II) \qquad [Y\text{-}(L^2)_q]_n\text{-}R',$$

donde m y n son enteros a partir de 2-12 y m+n>4; R y R' son independientemente seleccionados de polímeros hidrofílicos, polímeros hidrófobos, polímeros anfifílicos, C_{2-14} hidrocarbilos, e hidrocarbilos C_{2-14} conteniendo heteroátomos; X es un grupo nucleofílico; Y es un grupo electrofílico; L^1 y L^2 son grupos enlazantes; y p y q son enteros a partir de 0-1.

35. La composición de la reivindicación 1, donde los componentes inter-reaccionan para formar enlaces covalentes, enlaces no covalentes, o ambos.

36. La composición de la reivindicación 35, donde los enlaces no covalentes son enlaces iónicos, enlaces de hidrógeno, o la asociación de segmentos moleculares hidrófobos.

37. La composición de la reivindicación 36, donde todos los segmentos moleculares son los mismos.

38. La composición de la reivindicación 1, comprendiendo además un agente biológicamente activo.

39. La composición de la reivindicación 38, donde el agente biológicamente activo es mezclado con los componentes primero y segundo para formar una mezcla.

40. La composición de la reivindicación 38, donde el agente biológicamente activo es acoplado químicamente al primer componente o al segundo componente.

41. Un método de formación de una matriz tridimensional, comprendiendo los pasos de:

(a) proporcionar la composición de polvo seco de la reivindicación 1; y

(b) tornar reactivos los grupos nucleofílicos y electrofílicos, exponiendo la composición a un ambiente acuoso para efectuar inter-reacción; donde dicha exposición comprende:

(i) disolver la composición en una solución de primer buffer, teniendo un pH dentro del rango de cerca de 1.0 a 5.5 para formar una solución homogénea, y

(II)añadir una solución de segundo buffer, teniendo un pH dentro del rango de cerca de 6.0 a 11.0 a la solución homogénea; y

(c) permitir que se forme una composición tridimensional.

42. El método de la reivindicación 41, donde la composición es formada sin la entrada de ninguna energía externa.

43. El método de la reivindicación 41, donde la composición es formada por polimerización.

44. El método de la reivindicación 41, donde el pH de la primera solución buffer es seleccionado para retardar la reactividad de los grupos nucleofílicos sobre el primer componente, tornando los grupos nucleofílicos relativamente no-nucleofílicos.

45. El método de la reivindicación 44, donde la segunda solución buffer neutraliza el efecto de la primera solución buffer, de manera que los grupos nucleofílicos del primer componente recuperan su carácter nucleofílico e inter-reaccionan con los grupos electrofílicos del segundo componente.

46. El método de la reivindicación 41, donde la composición, primera solución buffer y segunda solución buffer son hospedadas separadamente en un sistema de jeringa multi-compartimiento que posee múltiples cilindros, un cabezal de mezcla, y un orificio de salida; el paso (b)(i) comprende la adición de la primera solución buffer al cilindro que hospeda la composición para disolver la composición y formar una solución homogénea, y extrudir la solución homogénea dentro del cabezal de mezcla; el paso (b)(ii) comprende extrudir simultáneamente la segunda solución buffer dentro del cabezal de mezcla; y paso (c) comprende, además, extrudir la composición resultante a través del orificio sobre una superficie.

47. Un kit para uso en aplicaciones médicas, comprendiendo:

(a) la composición de polvo seco de la reivindicación 1;

(b) una primera solución buffer, teniendo un pH dentro del rango de cerca de 1.0 a 5.5; y

(c) una segunda solución buffer, teniendo un pH dentro del rango de cerca de 6.0 a 11.0,

donde cada componente es embalado separadamente y mezclado inmediatamente antes de usar.

48. El kit de la reivindicación 47, donde antes de usar, cada componente se encuentra en un paquete estéril aparte.

49. El kit de la reivindicación 47, comprendiendo además un dispositivo de administración.

50. El kit de la reivindicación 49, donde el dispositivo de administración es un dispositivo atomizador multi-componente.

51. El kit de la reivindicación 50, donde el dispositivo atomizador multi-componente es un sistema de jeringa multi-compartimiento con múltiples cilindros, un cabezal de mezcla, y un orificio de salida.

52. El kit de la reivindicación 51, donde la composición de polvo seco, la primera solución buffer y la segunda solución buffer son hospedadas separadamente en el sistema de jeringa multi-compartimiento.

53. El kit de la reivindicación 52, donde el dispositivo de administración es un dispositivo de administración presurizado.

54. El kit de la reivindicación 53, donde el dispositivo de administración presurizado comprende:

una variedad de entradas de componente fluido, cada uno adaptado para comunicarse con una fuente de diferentes componentes fluidos;

por lo menos una entrada de fluido portador adaptada para comunicarse con un fluido portador presurizado;

una superficie difusora localizada aguas debajo de la variedad de entradas de componente fluido y de por lo menos una entrada de fluido portador; y

una salida que se extiende a través de la superficie del difusor,

donde la superficie del difusor está adaptada para recibir componentes fluidos en la misma y posee una forma efectiva para dirigir y mantener cada componente fluido recibido en una ruta de flujo diferente hacia la salida para mezclar y distribuir a través de sí mediante el fluido portador presurizado a partir de, por lo menos, una entrada de fluido portador.

55. El kit de la reivindicación 54, donde el fluido portador presurizado es aire presurizado.

56. El kit de la reivindicación 55, donde los componentes fluidos son la primera solución buffer y la segunda solución buffer.

57. El kit de la reivindicación 47, donde el kit, además, comprende un agente biológicamente activo y la aplicación médica implica la administración de un agente biológicamente activo.

58. El kit de la reivindicación 57, donde el agente biológicamente activo es embalado con la composición de polvo seco.

59. El kit de la reivindicación 58, comprendiendo, además, un portador farmacéuticamente aceptable embalado con el agente biológicamente activo y la composición de polvo seco.

60. El kit de la reivindicación 59, donde el agente biológicamente activo es embalado como una solución con el primer buffer.

61. El kit de la reivindicación 59, donde el agente biológicamente activo es embalado como una solución con el segundo buffer.

62. El kit de la reivindicación 59, comprendiendo además un portador farmacéuticamente aceptable como un cuarto componente.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCTd3

(21) N° de solicitud: 06-120218

22) Fecha de solicitud: 28/11/06

(30) Prioridad (31) *No. Prioridad* 60/568,569 (32) *Fecha* 28/04/04 (33) *País* US

(51) Int Cl: **A61K 009/014**

(71) Solicitante(s) **ANGIODEVICE INTERNATIONAL GMBH**

(72) Inventor(es) **George Y. DANILOFF Y OTROS.**

(74) Apoderado: **EMILIO FERRERO**

(85) Fecha límite inicio fase nacional: *28/11/2006*
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: *28/04/2005*
No. de solicitud PCT/US2005/014906

(87) Publicación internacional
Fecha: *10/08/2006*
N° publicación: *WO 2006/083280 A2*

(54) Título: **COMPOSICIONES Y SISTEMAS PARA FORMAR BIOMATERIALES CON ENLACES CRUZADOS Y MÉTODOS ASOCIADOS DE PREPARACIÓN Y USO**

REIVINDICACIONES

1. Una composición de polvo seco comprendiendo:

un primer componente que posee un núcleo sustituido con m grupos nucleofílicos, donde $m \geq 2$; y

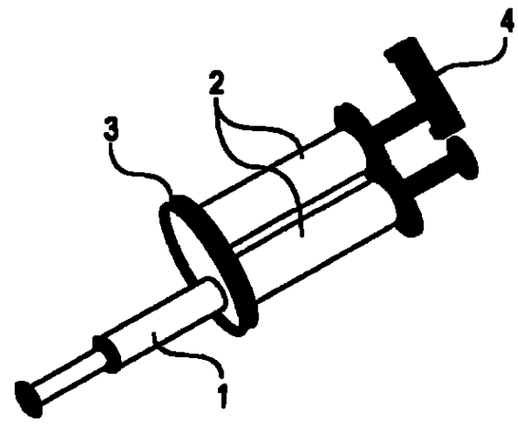
un segundo componente que posee un núcleo sustituido con n grupos electrofílicos, donde $n \geq 2$ y $m + n > 4$;

donde los grupos nucleofílicos y electrofílicos son no reactivos en un ambiente seco pero se toman reactivos mediante su exposición a un ambiente acuoso tal que los componentes inter-reaccionan en el ambiente acuoso para formar una composición tridimensional.

2. La composición de la reivindicación 1 donde los grupos nucleofílicos y electrofílicos son sometidos a una reacción de sustitución nucleofílica, una reacción de adición nucleofílica, o a ambas.

3. La composición de la reivindicación 1 donde los grupos nucleofílicos son seleccionados entre $-NH_2$, $-NHR^1$, $-N(R^1)_2$, -SH, -OH, -COOH, $-C_6H_4-OH$, -H, $-PH_2$, $-PHR^1$, $-P(R^1)_2$, $-NH-NH_2$, $-CO-NH-NH_2$, y $-C_6H_4N$, donde R^1 es un grupo hidrocarbilo, y cada R^1 puede ser el mismo o diferente.

4. La composición de la reivindicación 1 donde los grupos electrofílicos son seleccionados entre -CO-Cl, -(CO)-O-(CO)-R (donde R es un grupo alquilo), -CH=CH-CH=O y $-CH=CH-C(CH_3)=O$, halo, -N=C=O, -N=C=S, $-SO_2CH=CH_2$, $-O(CO)-C=CH_2$, $-O(CO)-C(CH_3)=CH_2$, $-S-S-(C_5H_4N)$, $-O(CO)-C(CH_2CH_3)=CH_2$, -CH=CH-C=NH, -COOH, $-(CO)O-N(COCH_2)_2$, -CHO, $-(CO)O-N(COCH_2)_2-S(O)_2OH$, y $-N(COCH)_2$.



[redacted]

FORMATO DE DIGITALIZACIÓN
RELACION DE ANEXOS

Royal Technologies S.A.

392

Item		Expediente No	06120218
			No de unidades
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	1	
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

No de Folio
√
√

Observaciones:

Contiene Arte Final

392

393

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-120218- -00000-0000
Fec: 2006-11-28 17:11:53 Dep: 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTEIYII
Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 382

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 83,729
FECHA : OCTUBRE 30 DE 2006

C O N S I G N A C I O N

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAG	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	54739449	30/10/2006	74,493,500.00

C O N C E P T O

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL : $	463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____ COLO 15655 841 0015

393

394

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-120216- -00000-0000
Fec: 2006-11-28 17:11:53 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII
Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 382
O
A

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION [ ] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Descripción de la invención [ ]
- Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

_____
Firma Responsable

Fecha_____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

394
395

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO

REFERENCIA	Radicación No.	6 120218
	Solicitud internacional	PCT/US2005/014906
	Fecha inicio fase nacional	28/11/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	14706

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

2. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 22 DIC. 2006
aalvarado