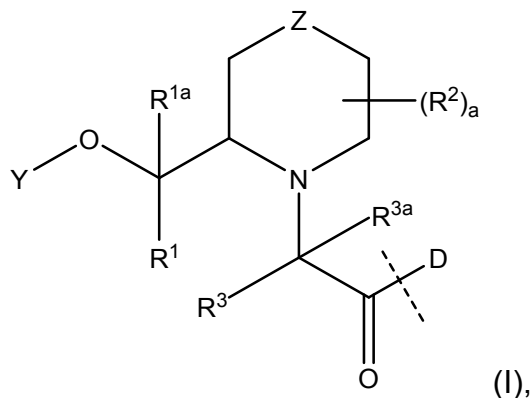


REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descripto y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma como la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

1. Un sistema de administración de fármacos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende D-R, representado por la Fórmula (I), en donde D es un resto biológicamente activo que comprende por lo menos una amina primaria o secundaria o un átomo de nitrógeno anular de un anillo azaheteroarilo; y R es un ligante adecuado para la liberación del resto biológicamente activo D:



donde la línea de puntos indica la unión a la amina primaria, la amina secundaria, o un átomo de nitrógeno anular de un anillo azaheteroarilo;

R¹ es hidrógeno o C₁-C₄ alquilo;

R^{1a} es hidrógeno o C₁-C₄ alquilo, o CR¹R^{1a}, tomados en combinación forman un C₃-C₆ cicloalq-1,1-diilo;

R² se selecciona independientemente en cada ocurrencia entre C₁-C₄ alquilo o oxo, o dos grupos R² tomados en combinación con el o los átomos de carbono a los cuales están unidos forman un grupo C₃-C₆ ciclo alquilo o espiro C₃-C₆ cicloalq-1,1-diilo fusionado;

a es 0, 1, 2, 3 o 4;

R³ es hidrógeno o C₁-C₄ alquilo;

R^{3a} es hidrógeno, C₁-C₄ alquilo, o CR³R^{3a}, tomados en combinación forman un C₃-C₆ cicloalq-1,1-diilo;

Y es C(O)R⁴, C(O)OR⁴, C(O)NHR⁴, C(O)NR⁵R⁶, SiR⁵R⁶R⁷, o CR¹²R^{12a}OR¹³;

R¹² es hidrógeno o C₁-C₄ alquilo;

R^{12a} es hidrógeno o C₁-C₄ alquilo, o CR¹²R^{12a}, tomados en combinación forman un C₃-C₆ cicloalq-1,1-diilo;

R¹³ es C₁-C₄ alquilo; o

R¹² y R¹³, tomados en combinación con C(R^{12a}) y O forman un éter cíclico de 5, 6 o 7 miembros;

R⁴ es C₁-C₈ alquilo o C₃-C₇ ciclo alquilo, en donde ciclo alquilo está opcionalmente sustituido con 0, 1, o 2 grupos C₁-C₄ alquilo independientemente seleccionados y en donde el alquilo es opcionalmente sustituido por C₁-C₄ alcoxi;

R⁵ y R⁶ son respectivamente independientemente seleccionados entre C₁-C₄ alquilo y C₃-C₆ ciclo alquilo;

R⁷ es C₁-C₈ alquilo, C₃-C₇ ciclo alquilo, C₁-C₈ alcoxi, C₃-C₇ cicloalquiloxi, hetero cicloalquiloxi, o -(OCHR³CH₂)_bO-C₁-C₄ alquilo, en donde el hetero cicloalquiloxi es un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros que tiene un heteroátomo anular seleccionado entre N, O, y S y opcionalmente sustituido con 0, 1, o 2 grupos C₁-C₄ alquilo independientemente seleccionados;

b es un entero de entre 1 y 10;

Z es CH-L-A, CH-A, N-L-A, o N-A;

L es un ligante bivalente opcionalmente sustituido;

A es hidrógeno, C₁-C₈ alquilo, C(O)C₁-C₈ alquilo, C(O)N(H)C₁-C₈ alquilo, C(O)OC₁-C₈ alquilo, R¹⁰, o R¹¹, en donde el grupo alquilo es opcionalmente sustituido con 0 o 1 R¹⁰;

R¹⁰ es un grupo funcional reactivo adecuado para acoplar la Fórmula (I) a un portador; y

R¹¹ es un portador.

2. El sistema de administración de fármacos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la Reivindicación 1, en donde D comprende una proteína, péptido, polipéptido, ácido nucleico, oligo o polinucleótido, carbohidrato, oligo o

polisacárido, o una molécula pequeña cada una de los cuales comprende por lo menos una amina primaria, una amina secundaria, o un átomo de nitrógeno anular de un anillo azaheteroarilo y la molécula pequeña tiene un peso molecular de entre 100 g/mol y aproximadamente 2000 g/mol.

3. El sistema de administración de fármacos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la Reivindicación 1 o 2, en donde D comprende una proteína, péptido, ácido nucleico, Fab, scFv, anticuerpo monoclonal, o molécula pequeña.
4. El sistema de administración de fármacos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde D comprende brolocizumab (SEQ ID NO:4), D2 (SEQ ID NO:5), D3 (SEQ ID NO:6), D4 (SEQ ID NO:7), abcximab, adalimumab, aflibercept, alemtuzumab, basiliximab, belimumab, bevacizumab, brentuximab, canakinumab, certolizumab, cetuximab, daclizumab, daratumumab, denosumab, eculizumab, efalizumab, golimumab, ibritumomab, infliximab, ipilimumab, lampalizumab, muromonab-CD3, natalizumab, nivolumab, ofatumumab, omalizumab, palivizumab, panitumumab, pegpleranib pembrolizumab, ranibizumab, rituximab, tocilizumab, tositumomab, trastuzumab, ustekinumab, o vedolizumab, o combinaciones de los mismos.
5. El sistema de administración de fármacos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde D comprende uno o más péptidos biológicamente activos que incluyen, entre otros péptido natriurético tipo C (CNP), péptido natriurético atrial (ANP), exendina-4, insulina, hormona adrenocorticotrópica, adrenomedulina, adropina, ω -agatoxina, proteína relacionada con agouti, angiotensina/s, apelina 12, apelina 13, apelina 36, o derivados de los mismos, transcripción regulada por bradiquinina, calcitonina, cocaína y anfetaminas (CART), factor liberador de corticotropina (CRF), α -defensinas, β -defensinas, péptido delta inductor del sueño (DSIP), inhibidor específico de elastasa (Elafina), endoquininas, endomorfinas, endorfinas, endotelinas, exendina, fragmento activo de fibronectina, galanina, péptido similar

a la galanina, gastrina grande, gastrina I, péptido relacionado con gastrina, polipéptido inhibidor gástrico, péptido liberador de gastrina, grelina, des-acil grelina, glucagón, péptido similar al glucagón, factor liberador de hormona del crecimiento, *Grammostola spatulata* GsMTx-4, guangxitoxina-1E, guanilina, hepcidina 1, hepcidina/LEAP-1, histatina 5, hormona de crecimiento humano, humanina, huwentoxina, iberiotoxina, imperatoxina A, factores de crecimiento similares a la insulina, intermedina, IRL 1620, péptido de unión, kaliotoxina, kisspeptinas, kurtoxina, lipotropina, lipotropina, factor de crecimiento de células hepáticas, péptido antimicrobiano expresado en hígado 2, hormona liberadora de hormona luteinizante, lisenina, LL-37, margatoxina, mastoparén, péptido desgranulador de mastocitos, hormona concentradora de melanina, hormona estimuladora de melanocitos, factor inhibidor de liberación de MSH, midkina, neuropéptido cardioexcitador de moluscos, péptido de tolerancia a la morfina, motilina, toxinas muscarínicas, péptido regulador neuroendocrino-2, neuroquinina A, neuroquinina B, neuromedinas, neuronostatina-13, neuropéptidos, neurotensina, neurotoxina NSTX-3, nocistatina, nociceptina, obestatina, péptidos opioides (encefalinas, endorfinas, BAM-12P, casomorfina, dinorfinas, endomorfina, neo-endorfinas, nociceptina), orexina-A/B, ofanim, osteocalcina, oxitocina, pancreastatina, hormona paratiroidea, proteína relacionada con la hormona paratiroidea, péptido 234, péptido histidina-metionina, péptido T, péptido YY, fisalamina, polipéptidos activadores de adenilato ciclasa hipofisaria, factor plaquetario 4, plectasina, pleiotrofina, proadrenomedulina, péptido liberador de prolactina, psalmotoxina 1, purotoxina-1, péptido RFamida piroglutamilado, renina, péptido relacionado con RFamida-1, péptido relacionado con RFamida-3, salusina- α/β , sarafotoxinas, péptido relacionado con la esquizofrenia, escilatoxina, secretina, serelaxina, factor tímico sérico, inhibidor de la ATPasa de sodio y potasio-1, somatostatina, toxina de *Stichodactyla*, sustancia K, estrescopina, péptido relacionado con la estrescopina, sustancia P, taquiquininas, SNX-482 de tarántula, ProTx-I de tarántula, ProTx-II de tarántula, tertiapina, tityustoxina Ka, hormona liberadora de tirotropina, tuftsina, uroguanilina, isómero A o B de uroguanilina, urocortina, urocortina II, urotensina II, péptido relacionado con la

urotensina II, péptido intestinal vasoactivo, vasopresina, vasotocina, péptido inhibidor de la replicación de virus, xenina, o combinaciones de los mismos.

6. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde D es una molécula pequeña que tiene un peso molecular de entre aproximadamente 100 g/mol y aproximadamente 2000 g/mol o menos, que se conecta a R a través de una amina primaria, amina secundaria, o un átomo de nitrógeno anular de un anillo azaheteroarilo.
7. El sistema de administración de fármacos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la Reivindicación 6, en donde la molécula pequeña comprende ácido 5-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d] pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico [5-(1-metil-ciclopropil)-2*H*-pirazol-3-il]-amida; ácido 5-(6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4 d] pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico [5-(1-metil-ciclopropil)-2*H*-pirazol-3-il]-amida; N-(1-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-3-il)-5-((6-((metilamino)metil) pirimidin-4-il)oxi)-1*H*-indol-1-carboxamida; (S)-5-(6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*d*] pirimidin-4-iloxi)-N-(5-(1-metilciclopropil)-1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-indol-1-carboxamida, o combinaciones de los mismos.
8. El sistema de administración de fármacos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7 en donde R¹ es hidrógeno o metilo, R^{1a} es hidrógeno o metilo, o CR¹R^{1a}, tomados en combinación forman un grupo ciclopropan-1,1-diilo.
9. El sistema de administración de fármacos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, en donde la variable a es 0.
10. El sistema de administración de fármacos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, en donde R³ y R^{3a} son respectivamente hidrógeno.

11. El sistema de administración de fármacos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 y 10, en donde Y es C(O)R⁴ y R⁴ es C₁-C₆ alquilo, C₃-C₆ ciclo alquilo o C₁-C₂ alcoxi C₁-C₂ alquilo.
12. El sistema de administración de fármacos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la Reivindicación 11, en donde R⁴ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, 1-metil-ciclopropilo, o metoximetilo.
13. El sistema de administración de fármacos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 y 10, en donde Y es SiR⁵R⁶R⁷; R⁵ y R⁶ son respectivamente metilo, etilo, propilo o isopropilo; y R⁷ es C₁-C₄ alquilo, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, 2-etoxietoxi, 2-isopropoxi-etoxi, tetrahidropiranioloxi, o -(OCHR³CH₂)_bO-C₁-C₄ alquilo donde b es 2, 3, o 4.
14. El sistema de administración de fármacos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 13, en donde Z es CH-L-A, CH-A, N-L-A, o N-A;
L es un ligante bivalente opcionalmente sustituido Q-[Sp-Q]_n-Q;
Q se selecciona independientemente en cada ocurrencia entre un enlace, O, C(O), N(H), N(C₁-C₄ alquilo), C(O)NH, C(O)N(C₁-C₄ alquilo), N(H)C(O), N(C₁-C₄ alquilo)C(O), N(H)C(O)O, N(C₁-C₄ alquilo)C(O)O, OC(O)N(H), OC(O)N(C₁-C₄ alquilo), N(H)C(O)N(H), N(C₁-C₄ alquilo)C(O)N(H), N(H)C(O)N(C₁-C₄ alquilo), N(C₁-C₄ alquilo)C(O)N(C₁-C₄ alquilo), C(O)O, OC(O), OC(O)O, S, S(O)₂, N(H)S(O)₂, N(C₁-C₄ alquilo)S(O)₂, S(O)₂N(H), S(O)₂N(C₁-C₄ alquilo), C₁-C₂ alquilo-C(O)N(H), N(H)C(O)C₁-C₂ alquilo, C₁-C₂ alquilo-C(O)O, OC(O)C₁-C₂ alquilo, 1,2,3-triazol, OP(O)₂, P(O)₂O, C₁-C₄ alquilo-P(O)₂-O, o O-P(O)₂-C₁₋₄ alquilo;
Sp se selecciona independientemente en cada ocurrencia entre un C₁-C₂₀ alquilo, C₂-C₂₀ alqueno, C₂-C₂₀ alquino, [W-O]_g, C₁-C₈ alquilo-[O-W]_g, [O-W]_g-O-

C₁-C₈ alquilo, C₁-C₈C alquilo-[O-W]_g-O-C₁-C₈ alquilo opcionalmente sustituido, u oligopéptido;

h es un entero de entre 1 y 20;

g es un número promedio ponderado de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 50;

W es C₂-C₄ alquilo-1,2-diilo donde una cadena lateral de hidrógeno, metilo o etilo puede estar presente en cualquier átomo de carbono de la cadena principal;

A es hidrógeno, C₁-C₈ alquilo, C(O)C₁-C₈ alquilo, C(O)OC₁-C₈ alquilo, C(O)N(H)C₁-C₈ alquilo, R¹⁰, o R¹¹ en donde el grupo alquilo es opcionalmente sustituido con 0 o 1 R¹⁰;

R¹⁰ es un grupo funcional reactivo adecuado para acoplar la Fórmula (I) a un portador; y

R¹¹ es un portador.

15. El sistema de administración de fármacos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 13, en donde Z es CHR⁸ o NR⁹;

R⁸ y R⁹ son respectivamente independientemente seleccionados entre hidrógeno, C₁-C₈ alquilo, C(O)-(CH₂)_n-Q-A, C(O)C₁-C₈ alquilo, o -C(O)(CH₂)_q[O-W]_g(NHC(O))_m(CH₂)_q[O-W]_p-Q-A, en donde el grupo alquilo es opcionalmente sustituido con 0 o 1 Q-A;

q es independientemente en cada ocurrencia 1, 2, o 3;

g y p tienen respectiva e independientemente una longitud promedio ponderada de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 50;

m es 1 o 0;

W es C₂-C₄ alquilo-1,2-diilo donde una cadena lateral de hidrógeno, metilo o etilo puede estar presente en cualquier átomo de carbono de la cadena principal;

Q es un enlace, O, N(H) o N(C₁-C₄ alquilo);

A es hidrógeno, C₁-C₈ alquilo, C(O)C₁-C₈ alquilo, C(O)N(H)C₁-C₈ alquilo, C(O)OC₁-C₈ alquilo, R¹⁰, o R¹¹, en donde el grupo alquilo es opcionalmente sustituido con 0 o 1 R¹⁰;

R¹⁰ es un grupo funcional reactivo adecuado para acoplar la Fórmula (I) a un portador; y

R¹¹ es un portador.

16. El sistema de administración de fármacos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la Reivindicación 15, en donde Z es NR⁹;

R⁹ es C(O)-(CH₂)_n-Q-A o -C(O)(CH₂)_q[O-W]_g(NHC(O))_m(CH₂)_q[O-W]_p-Q-A;

n es un entero de 1 a 8; y

A es R¹⁰ o R¹¹.

17. El sistema de administración de fármacos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 16, en donde R¹⁰ es azidilo, alquinilo, C7-C12 ciclo alquinilo sustituido o no sustituido, C7-C12 heterociclo alquinilo sustituido o no sustituido, C7-C12 ciclo alquenilo sustituido o no sustituido, norbornilo, vinil carboxilo sustituido o no sustituido, vinil sulfonilo sustituido o no sustituido, C2-C8 alquenilo sustituido o no sustituido, amino, tiol, C1-C8 carboxilo sustituido o no sustituido, C1-C8 carbonilo sustituido o no sustituido, -O-NH₂, hidrazidilo, maleimida, alfa-halo carbonilo, furano, tetrazinilo sustituido o no sustituido, lisina, glutamina, ciclodextrina, o adamantanilo.

18. El sistema de administración de fármacos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 17, en donde R¹⁰ comprende un grupo funcional reactivo adecuado para acoplar el sistema de administración de fármacos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la Fórmula (I) a un portador.

19. El sistema de administración de fármacos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 16, en donde R¹¹ es biodegradable.
20. El sistema de administración de fármacos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 16 o 19, en donde R¹¹ comprende un polímero o polímero reticulado.
21. El sistema de administración de fármacos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la Reivindicación 19 o 20, en donde R¹¹ comprende un hidrogel que comprende uno o más polímeros reticulados.
22. El sistema de administración de fármacos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 16 y 19 a 21, en donde R¹¹ comprende un polímero, polímero reticulado, o hidrogel que comprende uno o más entre ácido hialurónico, polietilenglicol, polipropilenglicol, óxido de polietileno, óxido de polipropileno, poliglutamato, polilisina, ácido polisálico, alcohol polivinílico, poliacrilato, polimetacrilato, poliacrilamida, polimetacrilamida, polivinilpirrolidona, polioxazolina, poliiminocarbonato, poliaminoácido, poliéster hidrofílico, poliamida, poliuretano, poliurea, dextrano, agarosa, xilano, manano, carragenano, alginato, gelatina, colágeno, albúmina, celulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietil almidón, quitosano, ácidos nucleicos, derivados de los mismos, copolímeros de los mismos, o combinaciones de los mismos.
23. El sistema de administración de fármacos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 16 y 19 a 22, en donde R¹¹ comprende ácido hialurónico, polietilenglicol, un hidrogel reticulado de ácido hialurónico, un hidrogel reticulado de polietilenglicol, o combinaciones de los mismos.

24. El sistema de administración de fármacos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 16 y 19 a 23, en donde R¹¹ comprende ácido hialurónico o polietilenglicol.
25. El sistema de administración de fármacos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 16 y 19 a 23, en donde R¹¹ comprende un hidrogel que comprende ácido hialurónico reticulado o polietilenglicol reticulado.
26. El sistema de administración de fármacos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la Reivindicación 24 o 25, en donde el ácido hialurónico o polietilenglicol están funcionalizados con al menos un grupo funcional que comprende azidilo, alquinilo, C₇-C₁₂ ciclo alquinilo sustituido o no sustituido, C₇-C₁₂ heterociclo alquinilo sustituido o no sustituido, C₇-C₁₂ ciclo alquenilo, norbornilo, vinil carboxilo, vinil sulfonilo, C₂-C₈ alquenilo, amino, tiol, C₁-C₈ carboxilo, C₁-C₈ carbonilo, -O-NH₂, carbohidrazida, maleimida, alfa-halo carbonilo, furano, tetrazinilo sustituido o no sustituido, lisina, glutamina, ciclodextrina, adamantanilo, o combinaciones de los mismos.
27. El sistema de administración de fármacos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 16 y 19 a 26, en donde R¹¹ comprende un hidrogel que comprende ácido hialurónico reticulado, en donde el ácido hialurónico comprende por lo menos una cadena lateral seleccionada entre -NH(W₁)(O(W₁))_d-V, en donde W₁ es C₂-C₄ alquilo-1,2-diilo donde una cadena lateral de hidrógeno, metilo o etilo puede estar presente en cualquier átomo de carbono de la cadena principal;
d es un número promedio de 0 a 500; y
V es un grupo funcional adecuado que comprende azidilo, alquinilo, C₇-C₁₂ ciclo alquinilo sustituido o no sustituido, C₇-C₁₂ heterociclo alquinilo sustituido o no sustituido, C₇-C₁₂ ciclo alquenilo, norbornilo, vinil carboxilo, vinil sulfonilo, C₂-C₈ alquenilo, amino, tiol, C₁-C₈ carboxilo, C₁-C₈ carbonilo, -O-

NH₂, carbohidrazida, maleimida, alfa-halo carbonilo, furano, tetrazinilo sustituido o no sustituido, lisina, glutamina, ciclodextrina, o adamantanilo.

28. El sistema de administración de fármacos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la Reivindicación 27, en donde V es azida.
29. Un proceso de preparación de una formulación portadora reticulada, el proceso comprende:
 - (a) funcionalizar una molécula portadora, R¹¹;
 - (b) preparar un reticulador reactivo; y
 - (c) hacer reaccionar la molécula portadora funcionalizada con el reticulador reactivo para formar un portador reticulado por incubación durante aproximadamente entre 0.5 horas y aproximadamente 48 horas a una temperatura de entre aproximadamente 4 °C y aproximadamente 60 °C.
30. El proceso de la Reivindicación 29, en donde la molécula portadora comprende ácido hialurónico o polietilenglicol.
31. El proceso de la Reivindicación 30, en donde la molécula portadora está funcionalizada con restos de azida, sulfhidrilo, amina, aminoxi (O-NH₂) o aldehído para proveer grupos funcionales reactivos para el reticulado.
32. El proceso de cualquiera de las Reivindicaciones 29 a 31, en donde la preparación del reticulador reactivo comprende hacer reaccionar un polietilen glicol con ácido 1-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclopropano-1-carboxílico, ácido 3-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoico, ácido 1-(terc-butoxicarbonil)piperidina-4-carboxílico, ácido 2-(1-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)ciclopropil) acético, ácido 2-metil 3-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoico, o ácido 7-((terc-butoxicarbonil)amino)heptanoico y desproteger el éster de polietilen glicol funcionalizado.

33. El proceso de la Reivindicación 32, en donde la preparación del reticulador reactivo además comprende la introducción de al menos dos grupos biciclo[6.1.0]non-4-in-9-il)metilo luego de la desprotección del éster de polietilen glicol funcionalizado.
34. Un hidrogel reticulado que puede obtenerse usando los métodos de cualquiera de las Reivindicaciones 29 a 33.
35. El hidrogel reticulado de la Reivindicación 34, en donde la molécula portadora está funcionalizada con azida.
36. Un proceso para preparar un aducto de fármaco, que comprende un ligante que no deja huellas, R, acoplado a un agente biológicamente activo, D, el proceso comprende:
- (a) proveer un agente biológicamente activo, D, que comprende una amina primaria, amina secundaria, o un átomo de nitrógeno anular de un anillo azaheteroarilo;
 - (b) hacer reaccionar el agente biológicamente activo con un ligante que no deja huellas, R, que tiene un grupo funcional carbonilo activado; y
 - (c) purificar el aducto de fármaco a partir de los reactivos.
37. Un aducto de fármaco que puede obtenerse usando el proceso de la Reivindicación 36.
38. Un proceso de preparación de un sistema de administración de fármacos, el proceso comprende:
- (a) preparar una molécula portadora, R^{11} , en donde R^{11} es un hidrogel reticulado; opcionalmente, el paso (a) puede además comprender purificar la molécula portadora de hidrogel reticulada R^{11} ;
 - (b) conjugar por separado el ligante que no deja huellas, R, a un agente biológicamente activo, D, que comprende una amina primaria, amina

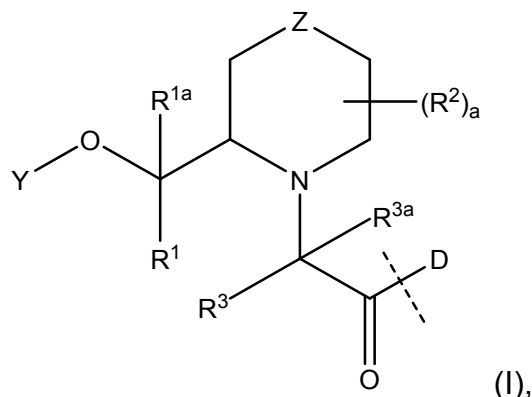
secundaria, o un átomo de nitrógeno anular de un anillo azaheteroarilo, por medio de lo cual se forma el aducto de ligante que no deja huellas; el paso (b) puede opcionalmente además comprender la purificación del aducto de ligante que no deja huellas-D,

- (c) conjugar la molécula portadora, R¹¹, con el aducto de ligante que no deja huellas-D; y
- (d) purificar el sistema de administración de fármacos a partir de los reactivos.

39. Un sistema de administración de fármacos preparado usando el método de la Reivindicación 38.

40. Un método para tratar la degeneración macular que comprende administrar a un sujeto que lo necesite un sistema de administración de fármacos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende un conjugado D-R, representado por la Fórmula (I), en donde D es un resto biológicamente activo que comprende por lo menos una amina primaria o secundaria o un átomo de nitrógeno anular de un anillo azaheteroarilo, que comprende brolicizumab (SEQ ID NO:4), aflibercept, pegpleranib, ranibizumab, ácido 5-(5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d] pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico [5-(1-metil-ciclopropil)-2*H*-pirazol-3-il]-amida; ácido 5-(6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4 d] pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico [5-(1-metil-ciclopropil)-2*H*-pirazol-3-il]-amida; N-(1-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-3-il)-5-((6-((metilamino)metil) pirimidin-4-il)oxi)-1*H*-indol-1-carboxamida; (*S*)-5-(6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*d*] pirimidin-4-iloxi)-N-(5-(1-metilciclopropil)-1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-indol-1-carboxamida, o combinaciones de los mismos;

R es un ligante adecuado para la liberación del resto biológicamente activo D:



donde la línea de puntos indica la unión a la amina primaria, la amina secundaria, o un átomo de nitrógeno anular de un anillo azaheteroarilo;

R^1 es hidrógeno o C_1 - C_4 alquilo;

R^{1a} es hidrógeno o C_1 - C_4 alquilo, o CR^1R^{1a} , tomados en combinación forman un C_3 - C_6 cicloalq-1,1-diilo;

R^2 se selecciona independientemente en cada ocurrencia entre C_1 - C_4 alquilo o oxo, o dos grupos R^2 tomados en combinación forman un grupo C_3 - C_6 cicloalquilo o espiro C_3 - C_6 cicloalq-1,1-diilo fusionado;

a es 0, 1, 2, 3 o 4;

R^3 es hidrógeno o C_1 - C_4 alquilo;

R^{3a} es hidrógeno, C_1 - C_4 alquilo, o CR^3R^{3a} , tomados en combinación forman un C_3 - C_6 cicloalq-1,1-diilo;

Y es $C(O)R^4$, $C(O)OR^4$, $C(O)NHR^4$, $C(O)NR^5R^6$, $SiR^5R^6R^7$, o $CR^{12}R^{12a}OR^{13}$;

R^{12} es hidrógeno o C_1 - C_4 alquilo;

R^{12a} es hidrógeno o C_1 - C_4 alquilo, o $CR^{12}R^{12a}$, tomados en combinación forman un C_3 - C_6 cicloalq-1,1-diilo;

R^{13} es C_1 - C_4 alquilo; o

$CHR^{12}OR^{13}$, tomados en combinación forman un éter cíclico de 5, 6 o 7 miembros;

R^4 es C_1 - C_8 alquilo o C_3 - C_7 cicloalquilo, en donde cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 0, 1, o 2 grupos C_1 - C_4 alquilo independientemente seleccionados y en donde el alquilo es opcionalmente sustituido por hidroxilo, amino, C_1 - C_4 alcoxi o mono- y di- C_1 - C_4 alquilamino;

R^5 y R^6 son respectivamente independientemente seleccionados entre C_1 - C_4 alquilo y C_3 - C_6 cicloalquilo;

R⁷ es C₁-C₈ alquilo, C₃-C₇ ciclo alquilo, C₁-C₈ alcoxi, C₃-C₇ cicloalquiloxi, hetero cicloalquiloxi, o -(OCHR³CH₂)_bO-C₁-C₄ alquilo, en donde el hetero cicloalquiloxi es un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros que tiene un heteroátomo anular seleccionado entre N, O, y S y opcionalmente sustituido con 0, 1, o 2 grupos C₁-C₄ alquilo independientemente seleccionados;

b es un entero de entre 1 y 10;

Z es CHR⁸ o NR⁹;

R⁸ y R⁹ son respectivamente independientemente seleccionados entre hidrógeno, C₁-C₈ alquilo, C(O)C₁-C₈ alquilo, o -C(O)(CH₂)_q[O-W]_g(NHC(O))_m(CH₂)_q[O-W]_p-Q-A, en donde el grupo alquilo es opcionalmente sustituido con 0 o 1 Q-A;

q es independientemente en cada ocurrencia 1, 2, o 3;

g y p tienen respectiva e independientemente una longitud promedio ponderada de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 50;

m es 1 o 0;

W es C₂-C₄ alquilo-1,2-diilo en donde la cadena lateral de hidrógeno, metilo o etilo puede estar presente en cualquier átomo de carbono de la cadena principal;

Q es un enlace, O, N(H) o N(C₁-C₄ alquilo);

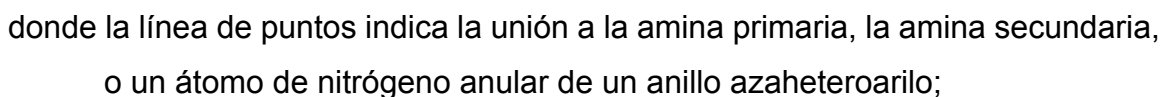
A es hidrógeno, C₁-C₈ alquilo, C(O)C₁-C₈ alquilo, C(O)N(H)C₁-C₈ alquilo, C(O)OC₁-C₈ alquilo, R¹⁰, o R¹¹, en donde el grupo alquilo es opcionalmente sustituido con 0 o 1 R¹⁰;

R¹⁰ es un grupo funcional reactivo adecuado para acoplar la Fórmula (I) a un portador; y

R¹¹ es un portador.

41. Un método para tratar trastornos musculoesqueléticos que comprende administrar a un sujeto que lo necesite un sistema de administración de fármacos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende un conjugado D-R, representado por la Fórmula (I), en donde D es un resto biológicamente activo que

R es un ligante adecuado para la liberación del resto biológicamente activo D:



R^{1a} es hidrógeno o C₁-C₄ alquilo, o CR¹R^{1a}, tomados en combinación forman un C₃-C₆ cicloalq-1,1-diilo;

R² se selecciona independientemente en cada ocurrencia entre C₁-C₄ alquilo o oxo, o dos grupos R² tomados en combinación forman un grupo C₃-C₆ ciclo alquilo o espiro C₃-C₆ cicloalq-1,1-diilo fusionado;

R³ es hidrógeno o C₁-C₄ alquilo;

R^{3a} es hidrógeno, C₁-C₄ alquilo, o CR³R^{3a}, tomados en combinación forman un C₃-C₆ cicloalq-1,1-diilo;

Y es C(O)R⁴, C(O)OR⁴, C(O)NHR⁴, C(O)NR⁵R⁶, SiR⁵R⁶R⁷, o CR¹²R^{12a}OR¹³;

R¹² es hidrógeno o C₁-C₄ alquilo;

R^{12a} es hidrógeno o C₁-C₄ alquilo, o CR¹²R^{12a}, tomados en combinación forman un C₃-C₆ cicloalq-1,1-diilo;

R¹³ es C₁-C₄ alquilo; o

CHR¹²OR¹³, tomados en combinación forman un éter cíclico de 5, 6 o 7 miembros;

R⁴ es C₁-C₈ alquilo o C₃-C₇ ciclo alquilo, en donde ciclo alquilo está opcionalmente sustituido con 0, 1, o 2 grupos C₁-C₄ alquilo independientemente seleccionados y en donde el alquilo es opcionalmente sustituido por hidroxilo, amino, C₁-C₄ alcoxi o mono- y di- C₁-C₄ alquilamino;

R⁵ y R⁶ son respectivamente independientemente seleccionados entre C₁-C₄ alquilo y C₃-C₆ ciclo alquilo;

R⁷ es C₁-C₈ alquilo, C₃-C₇ ciclo alquilo, C₁-C₈ alcoxi, C₃-C₇ cicloalquiloxi, hetero cicloalquiloxi, o -(OCHR³CH₂)_bO-C₁-C₄ alquilo, en donde el hetero cicloalquiloxi es un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros que tiene un heteroátomo anular seleccionado entre N, O, y S y opcionalmente sustituido con 0, 1, o 2 grupos C₁-C₄ alquilo independientemente seleccionados;

b es un entero de entre 1 y 10;

Z es CHR⁸ o NR⁹;

R⁸ y R⁹ son respectivamente independientemente seleccionados entre hidrógeno, C₁-C₈ alquilo, C(O)C₁-C₈ alquilo, o -C(O)(CH₂)_q[O-W]_g(NHC(O))_m(CH₂)_q[O-W]_p-Q-A, en donde el grupo alquilo es opcionalmente sustituido con 0 o 1 Q-A;

q es independientemente en cada ocurrencia 1, 2, o 3;

g y p tienen respectiva e independientemente una longitud promedio ponderada de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 50;

m es 1 o 0;

W es C₂-C₄ alquilo-1,2-diilo en donde la cadena lateral de hidrógeno, metilo o etilo puede estar presente en cualquier átomo de carbono del esqueleto;

Q es un enlace, O, N(H) o N(C₁-C₄ alquilo);

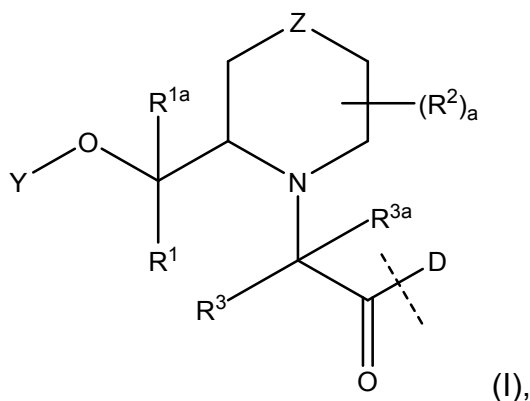
A es hidrógeno, C₁-C₈ alquilo, C(O)C₁-C₈ alquilo, C(O)N(H)C₁-C₈ alquilo, C(O)OC₁-C₈ alquilo, R¹⁰, o R¹¹, en donde el grupo alquilo es opcionalmente sustituido con 0 o 1 R¹⁰;

R¹⁰ es un grupo funcional reactivo adecuado para acoplar la Fórmula (I) a un portador; y

R¹¹ es un portador.

42. Un método para tratar trastornos cardíacos que comprende administrar a un sujeto que lo necesite un sistema de administración de fármacos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende un conjugado D-R, representado por la Fórmula (I), en donde D es un resto biológicamente activo que comprende por lo menos una amina primaria o secundaria o un átomo de nitrógeno anular de un anillo azaheteroarilo que comprende serelaxina o la SEQ ID NO:7;

R es un ligante adecuado para la liberación del resto biológicamente activo D:



donde la línea de puntos indica la unión a la amina primaria, la amina secundaria, o un átomo de nitrógeno anular de un anillo azaheteroarilo;

R¹ es hidrógeno o C₁-C₄ alquilo;

R^{1a} es hidrógeno o C₁-C₄ alquilo, o CR¹R^{1a}, tomados en combinación forman un C₃-C₆ cicloalq-1,1-diilo;

R² se selecciona independientemente en cada ocurrencia entre C₁-C₄ alquilo o oxo, o dos grupos R² tomados en combinación forman un grupo C₃-C₆ cicloalquilo o espiro C₃-C₆ cicloalq-1,1-diilo fusionado;

a es 0, 1, 2, 3 o 4;

R³ es hidrógeno o C₁-C₄ alquilo;

R^{3a} es hidrógeno, C₁-C₄ alquilo, o CR³R^{3a}, tomados en combinación forman un C₃-C₆ cicloalq-1,1-diilo;

Y es C(O)R⁴, C(O)OR⁴, C(O)NHR⁴, C(O)NR⁵R⁶, SiR⁵R⁶R⁷, o CR¹²R^{12a}OR¹³;

R¹² es hidrógeno o C₁-C₄ alquilo;

R^{12a} es hidrógeno o C₁-C₄ alquilo, o CR¹²R^{12a}, tomados en combinación forman un C₃-C₆ cicloalq-1,1-diilo;

R¹³ es C₁-C₄ alquilo; o

CHR¹²OR¹³, tomados en combinación forman un éter cíclico de 5, 6 o 7 miembros;

R⁴ es C₁-C₈ alquilo o C₃-C₇ ciclo alquilo, en donde ciclo alquilo está opcionalmente sustituido con 0, 1, o 2 grupos C₁-C₄ alquilo independientemente seleccionados y en donde el alquilo es opcionalmente sustituido por hidroxí, amino, C₁-C₄ alcoxi o mono- y di- C₁-C₄ alquilamino;

R⁵ y R⁶ son respectivamente independientemente seleccionados entre C₁-C₄ alquilo y C₃-C₆ ciclo alquilo;

R⁷ es C₁-C₈ alquilo, C₃-C₇ ciclo alquilo, C₁-C₈ alcoxi, C₃-C₇ cicloalquiloxi, hetero cicloalquiloxi, o -(OCHR³CH₂)_bO-C₁-C₄ alquilo, en donde el hetero cicloalquiloxi es un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros que tiene un heteroátomo anular seleccionado entre N, O, y S y opcionalmente sustituido con 0, 1, o 2 grupos C₁-C₄ alquilo independientemente seleccionados;

b es un entero de entre 1 y 10;

Z es CHR⁸ o NR⁹;

R⁸ y R⁹ son respectivamente independientemente seleccionados entre hidrógeno, C₁-C₈ alquilo, C(O)C₁-C₈ alquilo, o -C(O)(CH₂)_q[O-W]_g(NHC(O))_m(CH₂)_q[O-W]_p-Q-A, en donde el grupo alquilo es opcionalmente sustituido con 0 o 1 Q-A;

q es independientemente en cada ocurrencia 1, 2, o 3;

g y p tienen respectiva e independientemente una longitud promedio ponderada de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 50;

m es 1 o 0;

W es C₂-C₄ alquilo-1,2-diilo en donde la cadena lateral de hidrógeno, metilo o etilo puede estar presente en cualquier átomo de carbono del esqueleto;

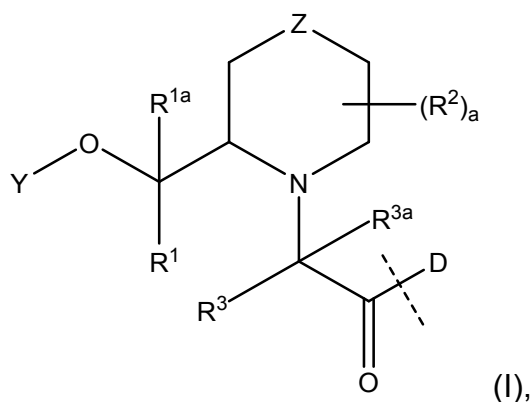
Q es un enlace, O, N(H) o N(C₁-C₄ alquilo);

A es hidrógeno, C₁-C₈ alquilo, C(O)C₁-C₈ alquilo, C(O)N(H)C₁-C₈ alquilo, C(O)OC₁-C₈ alquilo, R¹⁰, o R¹¹, en donde el grupo alquilo es opcionalmente sustituido con 0 o 1 R¹⁰;

R¹⁰ es un grupo funcional reactivo adecuado para acoplar la Fórmula (I) a un portador; y

R¹¹ es un portador.

43. Un método para tratar una enfermedad o trastorno que comprende administrar a un sujeto que lo necesite un sistema de administración de fármacos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende un conjugado D-R, representado por la Fórmula (I), en donde D es un resto biológicamente activo que comprende por lo menos una amina primaria o secundaria o un átomo de nitrógeno anular de un anillo azaheteroarilo; R es un ligante adecuado para la liberación del resto biológicamente activo D:



donde la línea de puntos indica la unión a la amina primaria, la amina secundaria, o un átomo de nitrógeno anular de un anillo azaheteroarilo;

R¹ es hidrógeno o C₁-C₄ alquilo;

R^{1a} es hidrógeno o C₁-C₄ alquilo, o CR¹R^{1a}, tomados en combinación forman un C₃-C₆ cicloalq-1,1-diilo;

R² se selecciona independientemente en cada ocurrencia entre C₁-C₄ alquilo o oxo, o dos grupos R² tomados en combinación forman un grupo C₃-C₆ cicloalquilo o espiro C₃-C₆ cicloalq-1,1-diilo fusionado;

a es 0, 1, 2, 3 o 4;

R³ es hidrógeno o C₁-C₄ alquilo;

R^{3a} es hidrógeno, C_1 - C_4 alquilo, o CR^3R^{3a} , tomados en combinación forman un C_3 - C_6 cicloalq-1,1-diilo;

Y es $C(O)R^4$, $C(O)OR^4$, $C(O)NHR^4$, $C(O)NR^5R^6$, $SiR^5R^6R^7$, o $CR^{12}R^{12a}OR^{13}$;

R^{12} es hidrógeno o C_1 - C_4 alquilo;

R^{12a} es hidrógeno o C_1 - C_4 alquilo, o $CR^{12}R^{12a}$, tomados en combinación forman un C_3 - C_6 cicloalq-1,1-diilo;

R^{13} es C_1 - C_4 alquilo; o

$CHR^{12}OR^{13}$, tomados en combinación forman un éter cíclico de 5, 6 o 7 miembros;

R^4 es C_1 - C_8 alquilo o C_3 - C_7 ciclo alquilo, en donde ciclo alquilo está opcionalmente sustituido con 0, 1, o 2 grupos C_1 - C_4 alquilo independientemente seleccionados y en donde el alquilo es opcionalmente sustituido por hidroxilo, amino, C_1 - C_4 alcoxi o mono- y di- C_1 - C_4 alquilamino;

R^5 y R^6 son respectivamente independientemente seleccionados entre C_1 - C_4 alquilo y C_3 - C_6 ciclo alquilo;

R^7 es C_1 - C_8 alquilo, C_3 - C_7 ciclo alquilo, C_1 - C_8 alcoxi, C_3 - C_7 cicloalquiloxi, hetero cicloalquiloxi, o $-(OCHR^3CH_2)_bO-C_1-C_4$ alquilo, en donde el hetero cicloalquiloxi es un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros que tiene un heteroátomo anular seleccionado entre N, O, y S y opcionalmente sustituido con 0, 1, o 2 grupos C_1 - C_4 alquilo independientemente seleccionados;

b es un entero de entre 1 y 10;

Z es CHR^8 o NR^9 ;

R^8 y R^9 son respectivamente independientemente seleccionados entre hidrógeno, C_1 - C_8 alquilo, $C(O)C_1-C_8$ alquilo, o $-C(O)(CH_2)_q[O-W]_g(NHC(O))_m(CH_2)_q[O-W]_p-Q-A$, en donde el grupo alquilo es opcionalmente sustituido con 0 o 1 $Q-A$;

q es independientemente en cada ocurrencia 1, 2, o 3;

g y p tienen respectiva e independientemente una longitud promedio ponderada de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 50;

m es 1 o 0;

W es C₂-C₄ alquilo-1,2-diilo en donde la cadena lateral de hidrógeno, metilo o etilo puede estar presente en cualquier átomo de carbono del esqueleto;

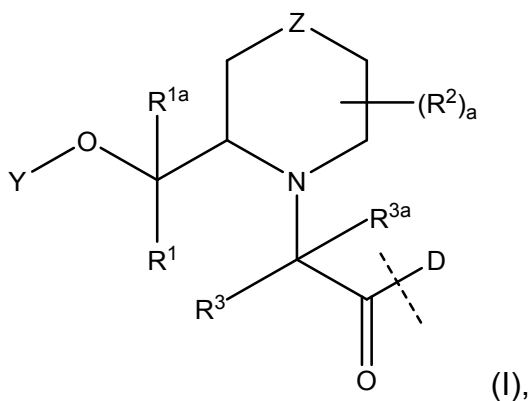
Q es un enlace, O, N(H) o N(C₁-C₄ alquilo);

A es hidrógeno, C₁-C₈ alquilo, C(O)C₁-C₈ alquilo, C(O)N(H)C₁-C₈ alquilo, C(O)OC₁-C₈ alquilo, R¹⁰, o R¹¹, en donde el grupo alquilo es opcionalmente sustituido con 0 o 1 R¹⁰;

R¹⁰ es un grupo funcional reactivo adecuado para acoplar la Fórmula (I) a un portador; y

R¹¹ es un portador.

44. Un medio para prolongar la vida media de un resto biológicamente activo, D, que comprende por lo menos una amina primaria, una amina secundaria, o un átomo de nitrógeno anular de un anillo azaheteroarilo, el medio comprende fijar D a R, representado por la Fórmula (I), donde R es un ligante adecuado para la liberación del resto biológicamente activo D:



donde la línea de puntos indica la unión a la amina primaria, la amina secundaria, o un átomo de nitrógeno anular de un anillo azaheteroarilo;

R¹ es hidrógeno o C₁-C₄ alquilo;

R^{1a} es hidrógeno o C₁-C₄ alquilo, o CR¹R^{1a}, tomados en combinación forman un C₃-C₆ cicloalq-1,1-diilo;

R² se selecciona independientemente en cada ocurrencia entre C₁-C₄ alquilo o oxo, o dos grupos R² tomados en combinación forman un grupo C₃-C₆ cicloalquilo o espiro C₃-C₆ cicloalq-1,1-diilo fusionado;

a es 0, 1, 2, 3 o 4;

R^3 es hidrógeno o C_1 - C_4 alquilo;

R^{3a} es hidrógeno, C_1 - C_4 alquilo, o CR^3R^{3a} , tomados en combinación forman un C_3 - C_6 cicloalq-1,1-diilo;

Y es $C(O)R^4$, $C(O)OR^4$, $C(O)NHR^4$, $C(O)NR^5R^6$, $SiR^5R^6R^7$, o $CR^{12}R^{12a}OR^{13}$;

R^{12} es hidrógeno o C_1 - C_4 alquilo;

R^{12a} es hidrógeno o C_1 - C_4 alquilo, o $CR^{12}R^{12a}$, tomados en combinación forman un C_3 - C_6 cicloalq-1,1-diilo;

R^{13} es C_1 - C_4 alquilo; o

$CHR^{12}OR^{13}$, tomados en combinación forman un éter cíclico de 5, 6 o 7 miembros;

R^4 es C_1 - C_8 alquilo o C_3 - C_7 ciclo alquilo, en donde ciclo alquilo está opcionalmente sustituido con 0, 1, o 2 grupos C_1 - C_4 alquilo independientemente seleccionados y en donde el alquilo es opcionalmente sustituido por hidroxilo, amino, C_1 - C_4 alcoxi o mono- y di- C_1 - C_4 alquilamino;

R^5 y R^6 son respectivamente independientemente seleccionados entre C_1 - C_4 alquilo y C_3 - C_6 ciclo alquilo;

R^7 es C_1 - C_8 alquilo, C_3 - C_7 ciclo alquilo, C_1 - C_8 alcoxi, C_3 - C_7 cicloalquiloxi, hetero cicloalquiloxi, o $-(OCHR^3CH_2)_bO-C_1-C_4$ alquilo, en donde el hetero cicloalquiloxi es un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros que tiene un heteroátomo anular seleccionado entre N, O, y S y opcionalmente sustituido con 0, 1, o 2 grupos C_1 - C_4 alquilo independientemente seleccionados;

b es un entero de entre 1 y 10;

Z es CHR^8 o NR^9 ;

R^8 y R^9 son respectivamente independientemente seleccionados entre hidrógeno, C_1 - C_8 alquilo, $C(O)C_1-C_8$ alquilo, o $-C(O)(CH_2)_q[O-W]_g(NHC(O))_m(CH_2)_q[O-W]_p-Q-A$, en donde el grupo alquilo es opcionalmente sustituido con 0 o 1 Q-A;

q es independientemente en cada ocurrencia 1, 2, o 3;

g y p tienen respectiva e independientemente una longitud promedio ponderada de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 50;

m es 1 o 0;

W es C₂-C₄ alquilo-1,2-diilo en donde la cadena lateral de hidrógeno, metilo o etilo puede estar presente en cualquier átomo de carbono del esqueleto;

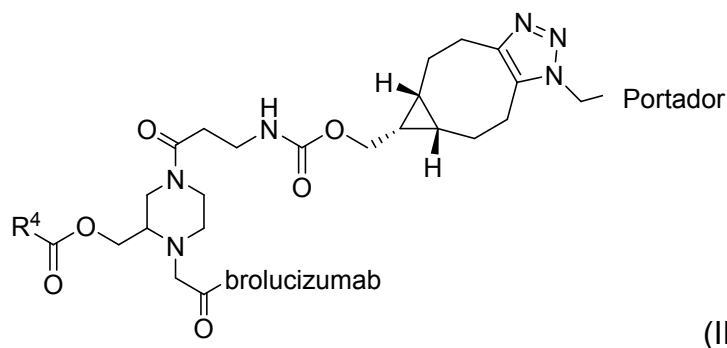
Q es un enlace, O, N(H) o N(C₁-C₄ alquilo);

A es hidrógeno, C₁-C₈ alquilo, C(O)C₁-C₈ alquilo, C(O)N(H)C₁-C₈ alquilo, C(O)OC₁-C₈ alquilo, R¹⁰, o R¹¹, en donde el grupo alquilo es opcionalmente sustituido con 0 o 1 R¹⁰;

R¹⁰ es un grupo funcional reactivo adecuado para acoplar la Fórmula (I) a un portador; y

R¹¹ es un portador.

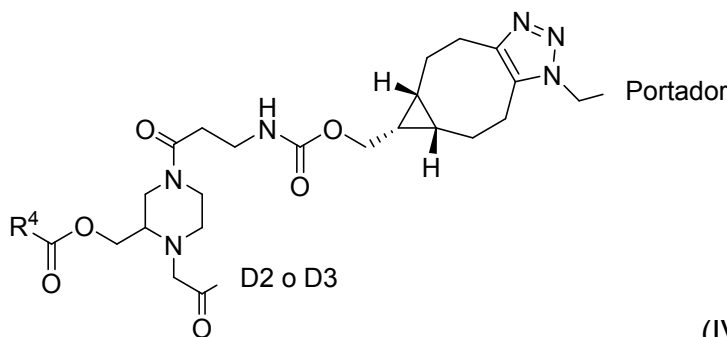
45. Un sistema de administración de fármacos que comprende la Fórmula (III):



(III),

en donde brolucizumab comprende la SEQ ID NO:4; R⁴ es CH₃-, CH₃-O-CH₂-, CH₃CH₂-, o (CH₃)₂CH-; y el portador comprende ácido hialurónico, polietilenglicol, un hidrogel del mismo, un hidrogel reticulado del mismo, o combinaciones de los mismos.

46. Un sistema de administración de fármacos que comprende la Fórmula (IV):



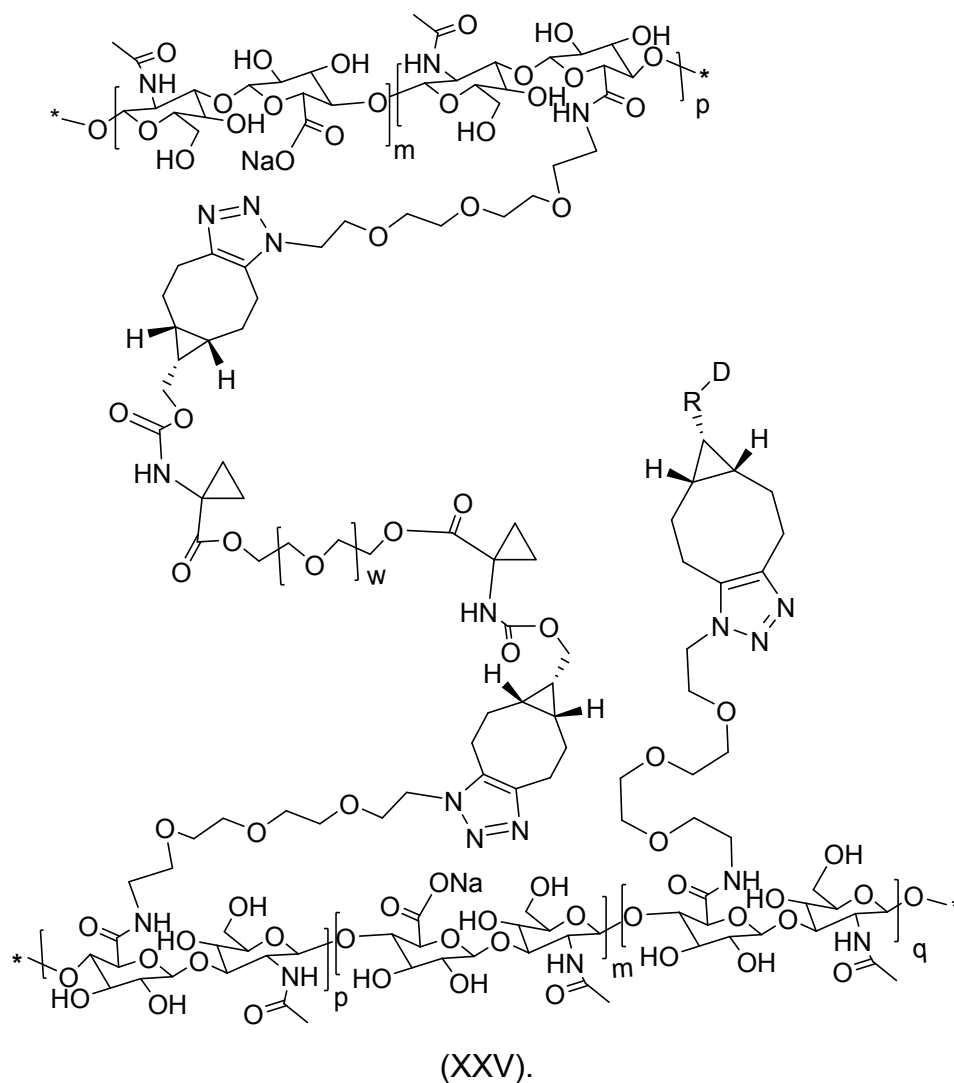
(IV),

en donde D2 comprende la SEQ ID NO:5, D3 comprende la SEQ ID NO:6; R⁴ es CH₃-, CH₃-O-CH₂-, CH₃CH₂-, o (CH₃)₂CH-; y el portador comprende ácido hialurónico, polietilenglicol, un hidrogel del mismo, un hidrogel reticulado del mismo, o combinaciones de los mismos.

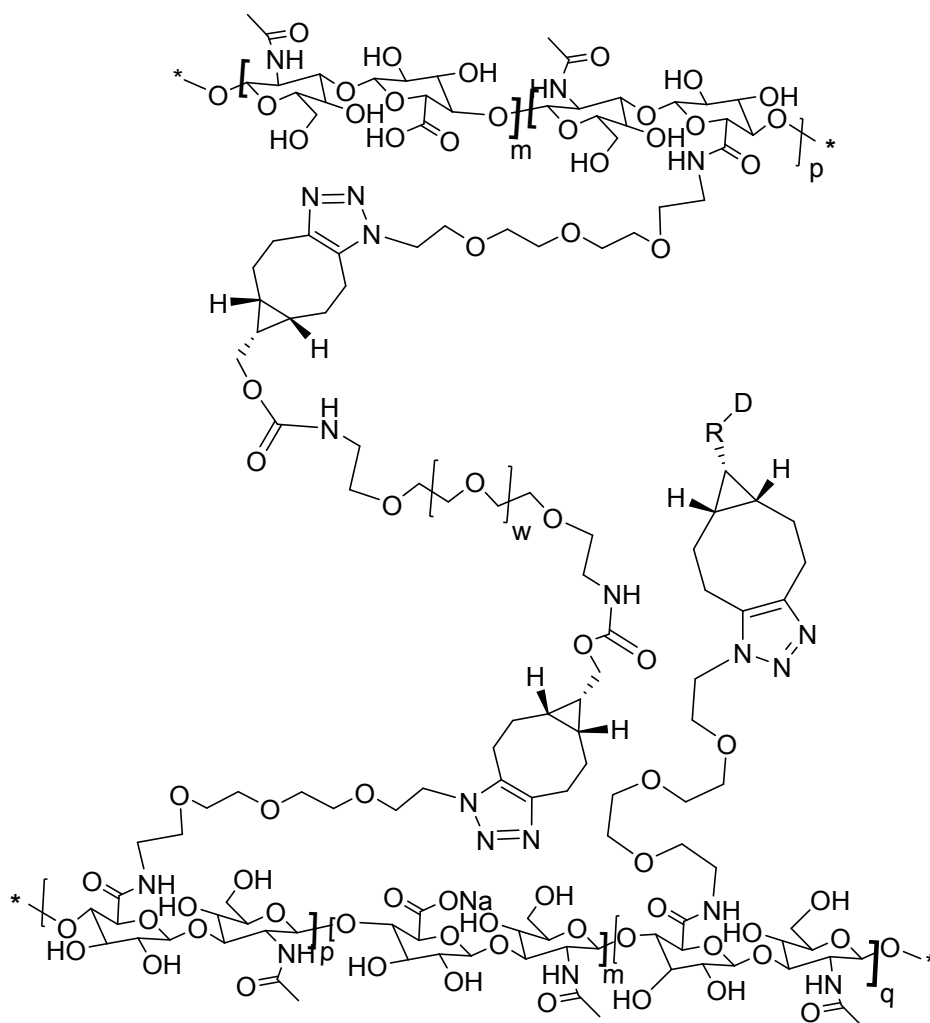
47. Un sistema de administración de fármacos que comprende D-R-R¹¹, en donde R comprende un ligante que no deja huellas, acoplado a un agente biológicamente activo, D; D comprende un resto biológicamente activo que comprende por lo menos una amina primaria, una amina secundaria, o un átomo de nitrógeno anular de un anillo azaheteroarilo; y R¹¹ comprende una pluralidad de polímeros de ácido hialurónico cada uno de los cuales comprende una serie aleatoria de monómeros de ácido D-glucurónico no funcionalizados, uno o más monómeros de ácido D-glucurónico funcionalizados con un reticulador, o uno o más monómeros de ácido D-glucurónico funcionalizados con un aducto de fármaco, D-R.
48. El medio de la Reivindicación 44, en donde D comprende brolucizumab, D1 (SEQ ID NO:4), D2 (SEQ ID NO:5), D3 (SEQ ID NO:6), D4 (SEQ ID NO:7), serelaxin, aflibercept, pegpleranib, ranibizumab, ácido 5-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d] pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico [5-(1-metil-ciclopropil)-2*H*-pirazol-3-il]-amida; ácido 5-(6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4 d] pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico [5-(1-metil-ciclopropil)-2*H*-pirazol-3-il]-amida; N-(1-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-3-il)-5-((6-((metilamino)metil) pirimidin-4-il)oxi)-1*H*-indol-1-carboxamida; (S)-5-(6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*d*] pirimidin-4-iloxi)-N-(5-(1-metilciclopropil)-1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-indol-1-carboxamida, o combinaciones de los mismos.
49. Un sistema de administración de fármacos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende D-R, representado por la Fórmula (XXIV), en donde D es un resto biológicamente activo que comprende por lo menos una amina primaria o secundaria o un átomo de nitrógeno anular de un anillo azaheteroarilo; y R es un ligante adecuado para la liberación del resto biológicamente activo D:



- 26



51. Un sistema de administración de fármacos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende D-R, representado por la Fórmula (XXVI), en donde D es un resto biológicamente activo que comprende por lo menos una amina primaria o secundaria o un átomo de nitrógeno anular de un anillo azaheteroarilo; y R es un ligante adecuado para la liberación del resto biológicamente activo D:

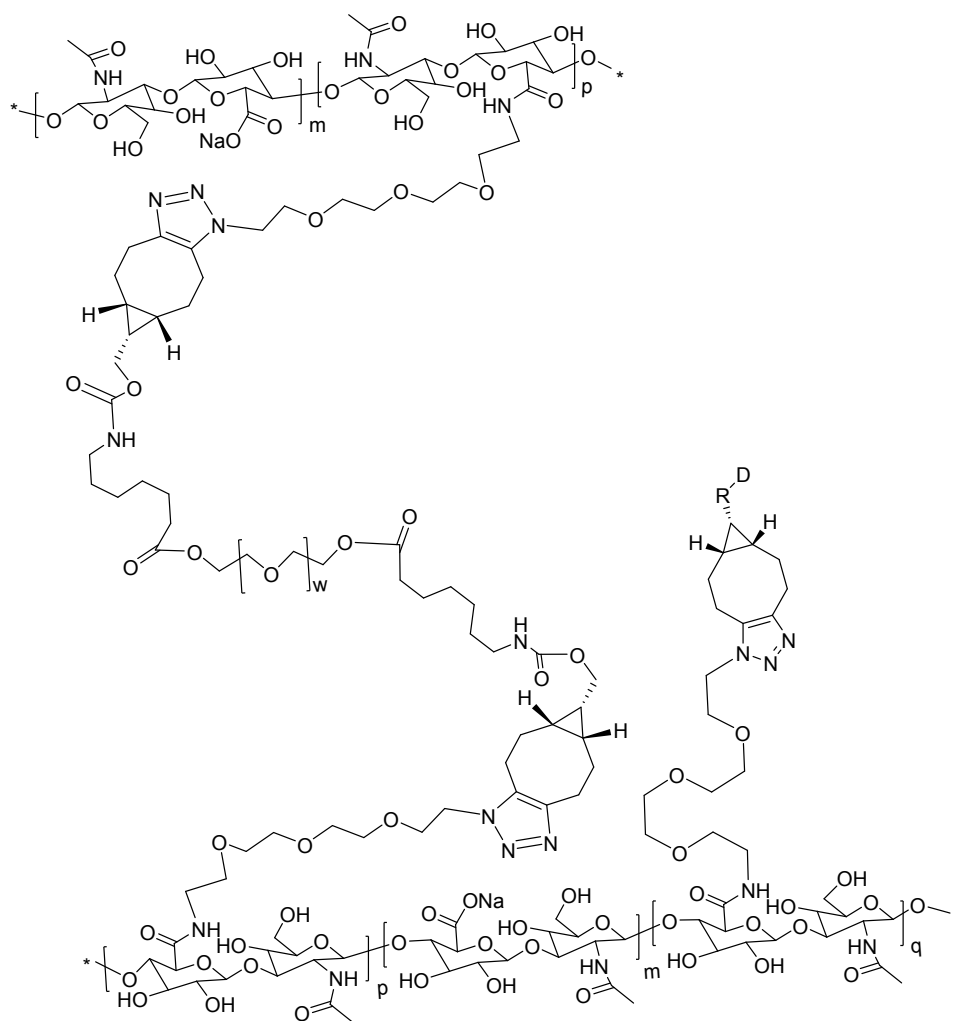


(XXVI).

52. Un sistema de administración de fármacos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende D-R, representado por la Fórmula (XXVII), en donde D es un resto biológicamente activo que comprende por lo menos una amina primaria o secundaria o un átomo de nitrógeno anular de un anillo azaheteroarilo; y R es un ligante adecuado para la liberación del resto biológicamente activo D:

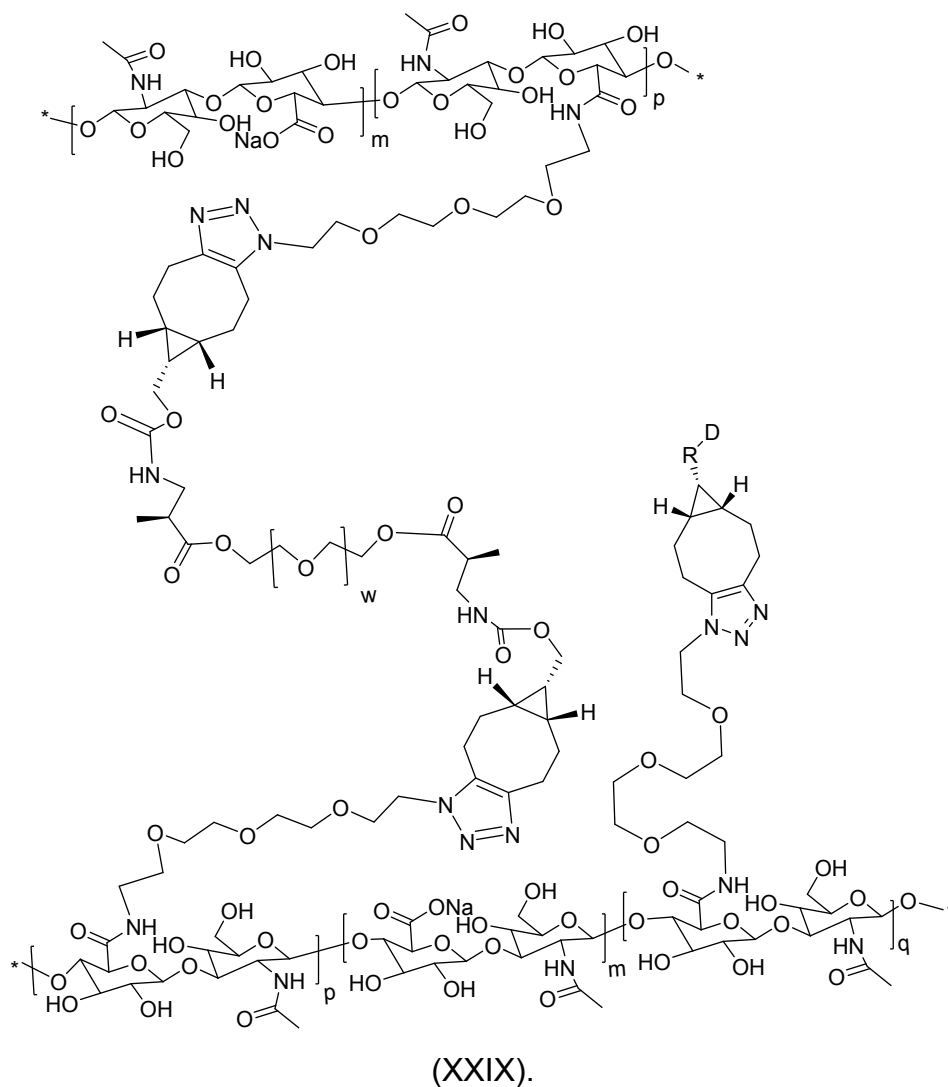


- 29

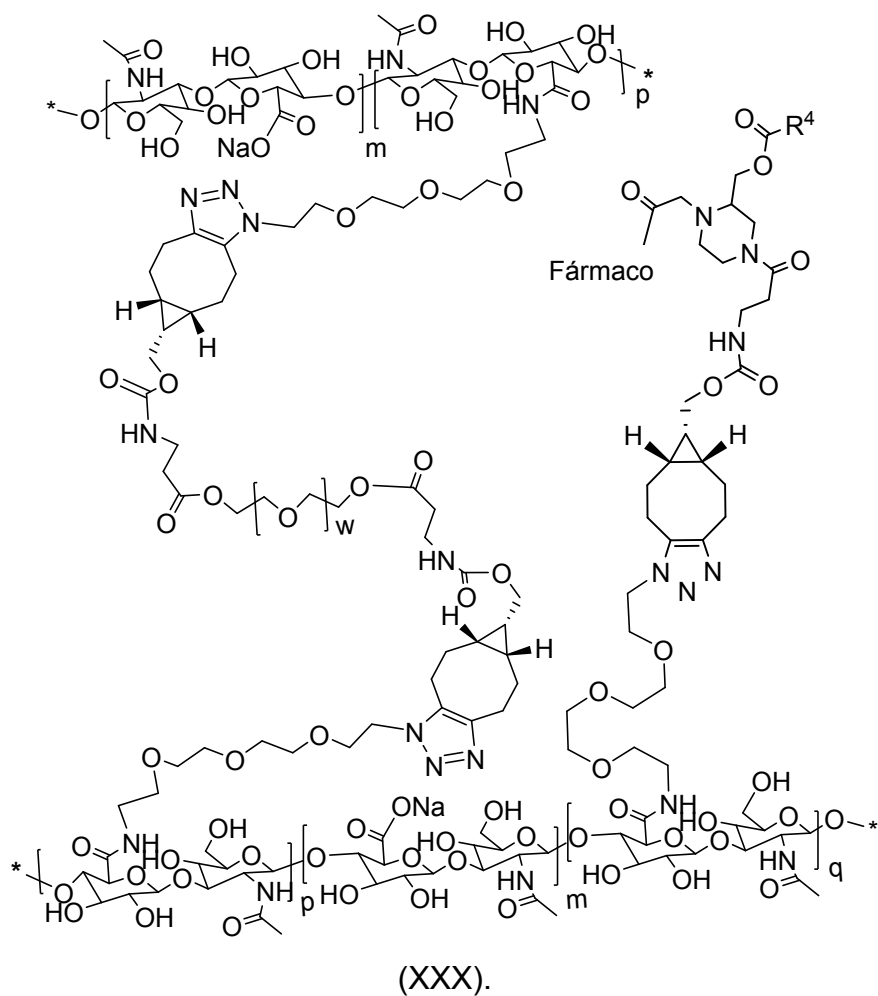


(XXVIII).

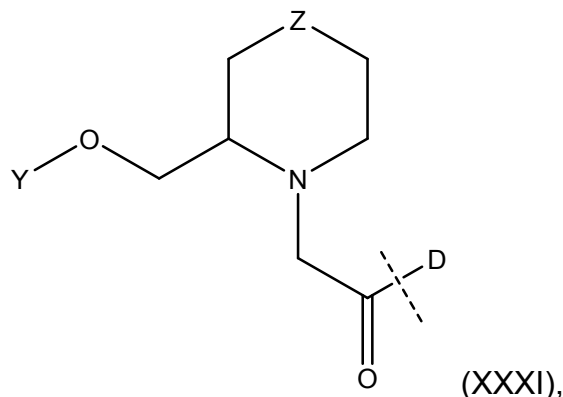
54. Un sistema de administración de fármacos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende D-R, representado por la Fórmula (XXIX), en donde D es un resto biológicamente activo que comprende por lo menos una amina primaria o secundaria o un átomo de nitrógeno anular de un anillo azaheteroarilo; y R es un ligante adecuado para la liberación del resto biológicamente activo D:



55. Un sistema de administración de fármacos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo representado por la Fórmula (XXX), en donde D es un resto biológicamente activo que comprende por lo menos una amina primaria o secundaria o un átomo de nitrógeno anular de un anillo azaheteroarilo; y R⁴ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, 1-metil-ciclopropilo, o metoximetilo:



56. Un sistema de administración de fármacos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende D-R, representado por la Fórmula (XXXI), en donde D es un resto biológicamente activo que comprende por lo menos una amina primaria o secundaria o un átomo de nitrógeno anular de un anillo azaheteroarilo; y
R es un ligante adecuado para la liberación del resto biológicamente activo D:



donde la línea de puntos indica la unión a la amina primaria, la amina secundaria, o un átomo de nitrógeno anular de un anillo azaheteroarilo;

Y es $C(O)R^4$;

R^4 es C_1 - C_8 alquilo o C_3 - C_7 ciclo alquilo, en donde ciclo alquilo está opcionalmente sustituido con 0, 1, o 2 grupos C_1 - C_4 alquilo independientemente seleccionados y en donde el alquilo es opcionalmente sustituido por C_1 - C_4 alcoxi;

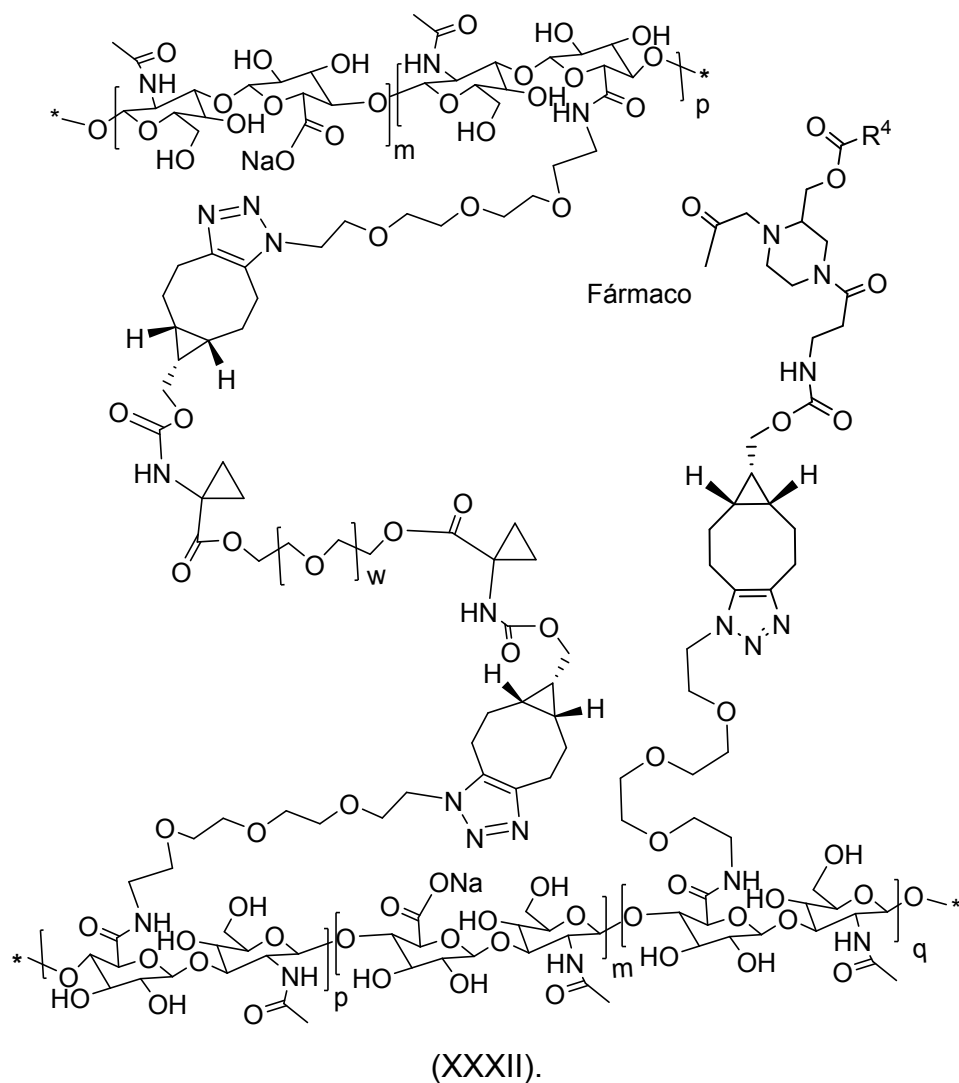
Z es N-L-A;

L es $C(O)CH_2CH_2NH$;

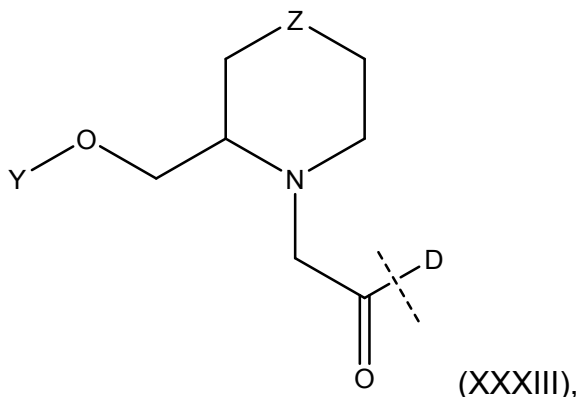
A es R^{11} ;

R^{11} es un hidrogel derivado de un ácido hialurónico reticulado, en donde el ácido hialurónico comprende al menos una cadena lateral unida a amida de $N(H)(CH_2CH_2O)_3CH_2CH_2N_3$, y en donde el reticulador utilizado para formar el hidrogel comprende PEG(2000)-bis-[3-((((1R,8S,9s)-biciclo[6.1.0]non-4-in-9-il)metoxi)carbonil)amino)propanoato].

57. Un sistema de administración de fármacos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo representado por la Fórmula (XXXII), en donde D es un resto biológicamente activo que comprende por lo menos una amina primaria o secundaria o un átomo de nitrógeno anular de un anillo azaheteroarilo; y R^4 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, 1-metil-ciclopropilo, o metoximetilo:



58. Un sistema de administración de fármacos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende D-R, representado por la Fórmula XXXIII, en donde D es un resto biológicamente activo que comprende por lo menos una amina primaria o secundaria o un átomo de nitrógeno anular de un anillo azaheteroarilo; y
R es un ligante adecuado para la liberación del resto biológicamente activo D:



donde la línea de puntos indica la unión a la amina primaria, la amina secundaria, o un átomo de nitrógeno anular de un anillo azaheteroarilo;

Y es $C(O)R^4$;

R^4 es C_1 - C_8 alquilo o C_3 - C_7 ciclo alquilo, en donde ciclo alquilo está opcionalmente sustituido con 0, 1, o 2 grupos C_1 - C_4 alquilo independientemente seleccionados y en donde el alquilo es opcionalmente sustituido por C_1 - C_4 alcoxi;

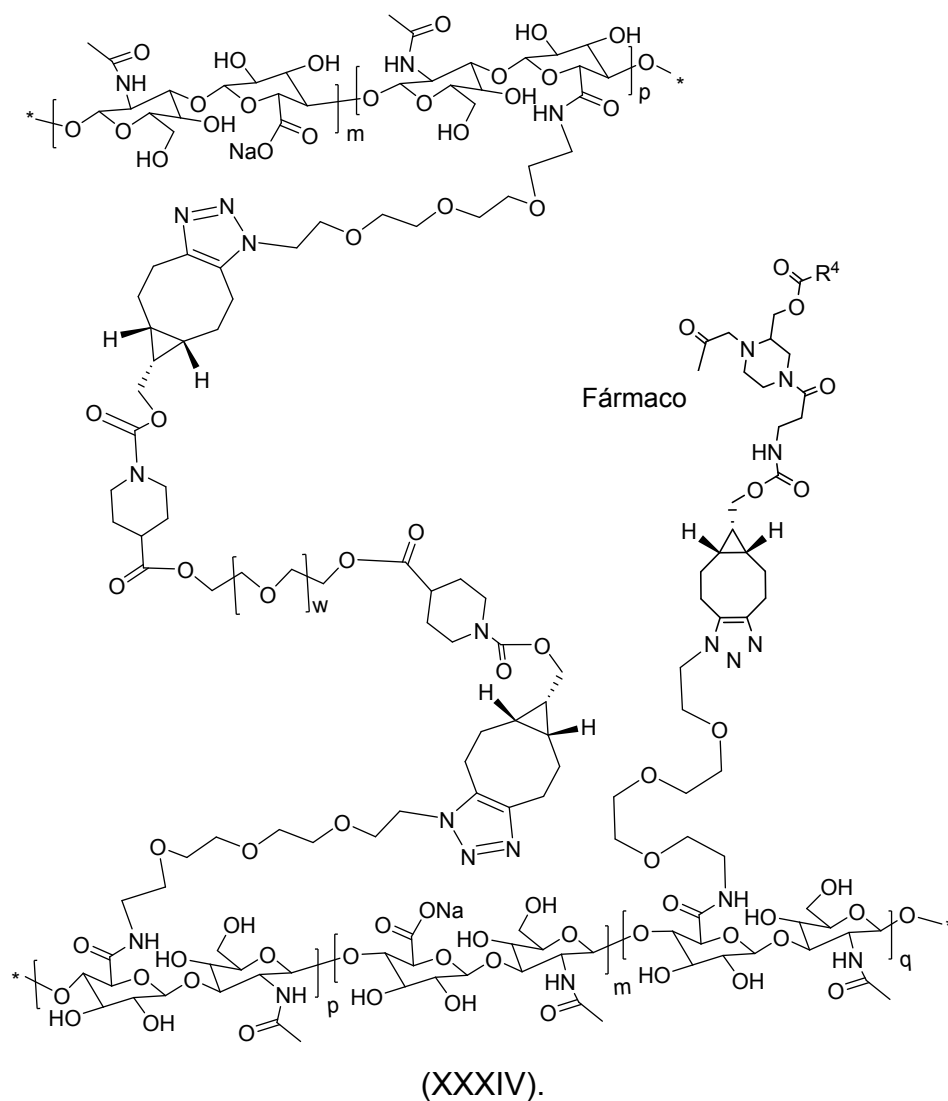
Z es N-L-A;

L es $C(O)CH_2CH_2NH$;

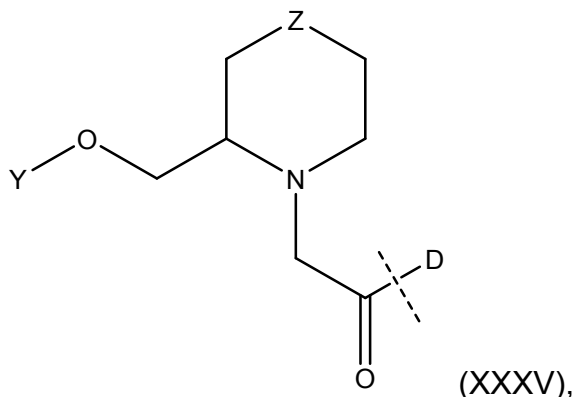
A es R^{11} ;

R^{11} es un hidrogel derivado de un ácido hialurónico reticulado, en donde el ácido hialurónico comprende al menos una cadena lateral unida a amida de $N(H)(CH_2CH_2O)_3CH_2CH_2N_3$, y en donde el reticulador utilizado para formar el hidrogel comprende éster de ácido PEG(2000)-bis-[1-(((1'R,8'S,9's)-biciclo[6.1.0]non-4'-in-9'-il)metoxi)carbonil)amino-ciclopropano-1-carboxílico].

59. Un sistema de administración de fármacos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo representado por la Fórmula (XXXIV), en donde D es un resto biológicamente activo que comprende por lo menos una amina primaria o secundaria o un átomo de nitrógeno anular de un anillo azaheteroarilo; y R^4 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, 1-metil-ciclopropilo, o metoximetilo:



60. Un sistema de administración de fármacos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende D-R, representado por la Fórmula XXXV, en donde D es un resto biológicamente activo que comprende por lo menos una amina primaria o secundaria o un átomo de nitrógeno anular de un anillo azaheteroarilo; y
R es un ligante adecuado para la liberación del resto biológicamente activo D:



donde la línea de puntos indica la unión a la amina primaria, la amina secundaria, o un átomo de nitrógeno anular de un anillo azaheteroarilo;

Y es $C(O)R^4$;

R^4 es C_1 - C_8 alquilo o C_3 - C_7 ciclo alquilo, en donde ciclo alquilo está opcionalmente sustituido con 0, 1, o 2 grupos C_1 - C_4 alquilo independientemente seleccionados y en donde el alquilo es opcionalmente sustituido por C_1 - C_4 alcoxi;

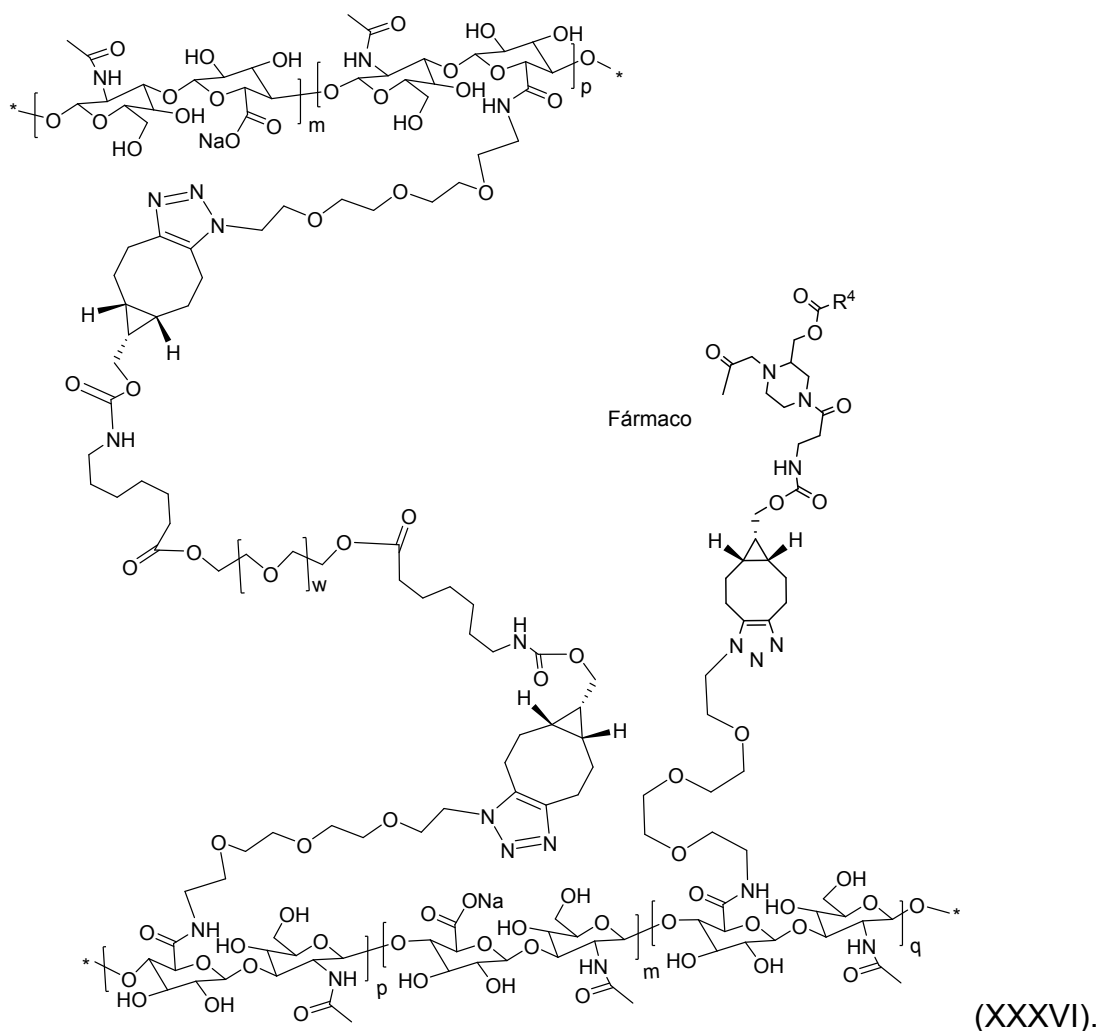
Z es N-L-A;

L es $C(O)CH_2CH_2NH$;

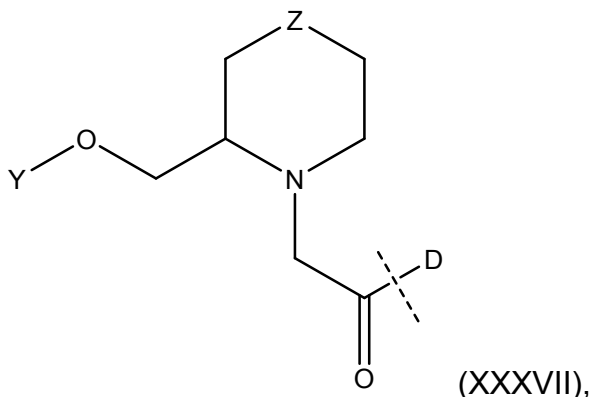
A es R^{11} ;

R^{11} es un hidrogel derivado de un ácido hialurónico reticulado, en donde el ácido hialurónico comprende al menos una cadena lateral unida a amida de $N(H)(CH_2CH_2O)_3CH_2CH_2N_3$, y en donde el reticulador utilizado para formar el hidrogel comprende éster de ácido PEG(2000)-bis-[1-(((1'R,8'S,9's)-biciclo[6.1.0]non-4'-in-9'-il)metoxi)carbonil)piperidina-4-carboxílico].

61. Un sistema de administración de fármacos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo representado por la Fórmula (XXXVI), en donde D es un resto biológicamente activo que comprende por lo menos una amina primaria o secundaria o un átomo de nitrógeno anular de un anillo azaheteroarilo; y R^4 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, 1-metil-ciclopropilo, o metoximetilo:



62. Un sistema de administración de fármacos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende D-R, representado por la Fórmula XXXVII, en donde D es un resto biológicamente activo que comprende por lo menos una amina primaria o secundaria o un átomo de nitrógeno anular de un anillo azaheteroarilo; y
- R es un ligante adecuado para la liberación del resto biológicamente activo D:



donde la línea de puntos indica la unión a la amina primaria, la amina secundaria, o un átomo de nitrógeno anular de un anillo azaheteroarilo;

Y es $C(O)R^4$;

R^4 es C_1 - C_8 alquilo o C_3 - C_7 ciclo alquilo, en donde ciclo alquilo está opcionalmente sustituido con 0, 1, o 2 grupos C_1 - C_4 alquilo independientemente seleccionados y en donde el alquilo es opcionalmente sustituido por C_1 - C_4 alcoxi;

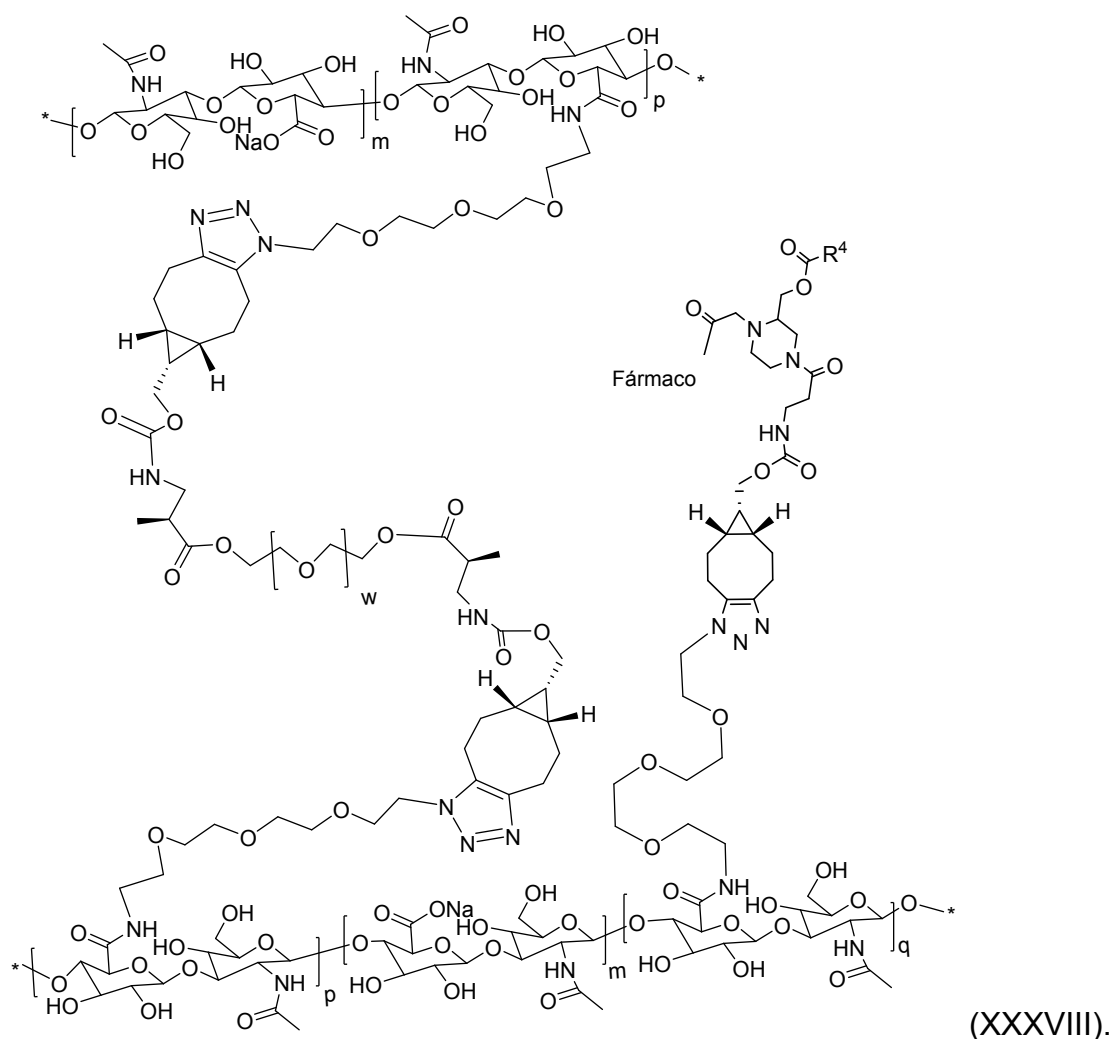
Z es N-L-A;

L es $C(O)CH_2CH_2NH$;

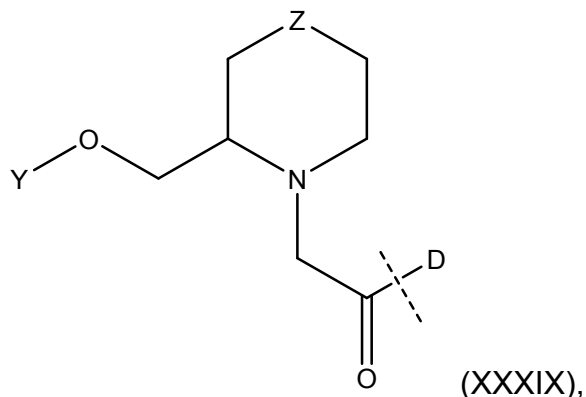
A es R^{11} ;

R^{11} es un hidrogel derivado de un ácido hialurónico reticulado, en donde el ácido hialurónico comprende al menos una cadena lateral unida a amida de $N(H)(CH_2CH_2O)_3CH_2CH_2N_3$, y en donde el reticulador utilizado para formar el hidrogel comprende PEG(2000)-bis-[7-((((1'R,8'S,9's)-biciclo[6.1.0]non-4'-in-9'-il)metoxi)carbonil)amino)heptanoato].

63. Un sistema de administración de fármacos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo representado por la Fórmula (XXXVIII), en donde D es un resto biológicamente activo que comprende por lo menos una amina primaria o secundaria o un átomo de nitrógeno anular de un anillo azaheteroarilo; y R^4 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, 1-metil-ciclopropilo, o metoximetilo:



64. Un sistema de administración de fármacos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende D-R, representado por la Fórmula (XXXIX), en donde D es un resto biológicamente activo que comprende por lo menos una amina primaria o secundaria o un átomo de nitrógeno anular de un anillo azaheteroarilo; y
- R es un ligante adecuado para la liberación del resto biológicamente activo D:



donde la línea de puntos indica la unión a la amina primaria, la amina secundaria, o un átomo de nitrógeno anular de un anillo azaheteroarilo;

Y es C(O)R⁴;

R⁴ es C₁-C₈ alquilo o C₃-C₇ ciclo alquilo, en donde ciclo alquilo está opcionalmente sustituido con 0, 1, o 2 grupos C₁-C₄ alquilo independientemente seleccionados y en donde el alquilo es opcionalmente sustituido por C₁-C₄ alcoxi;

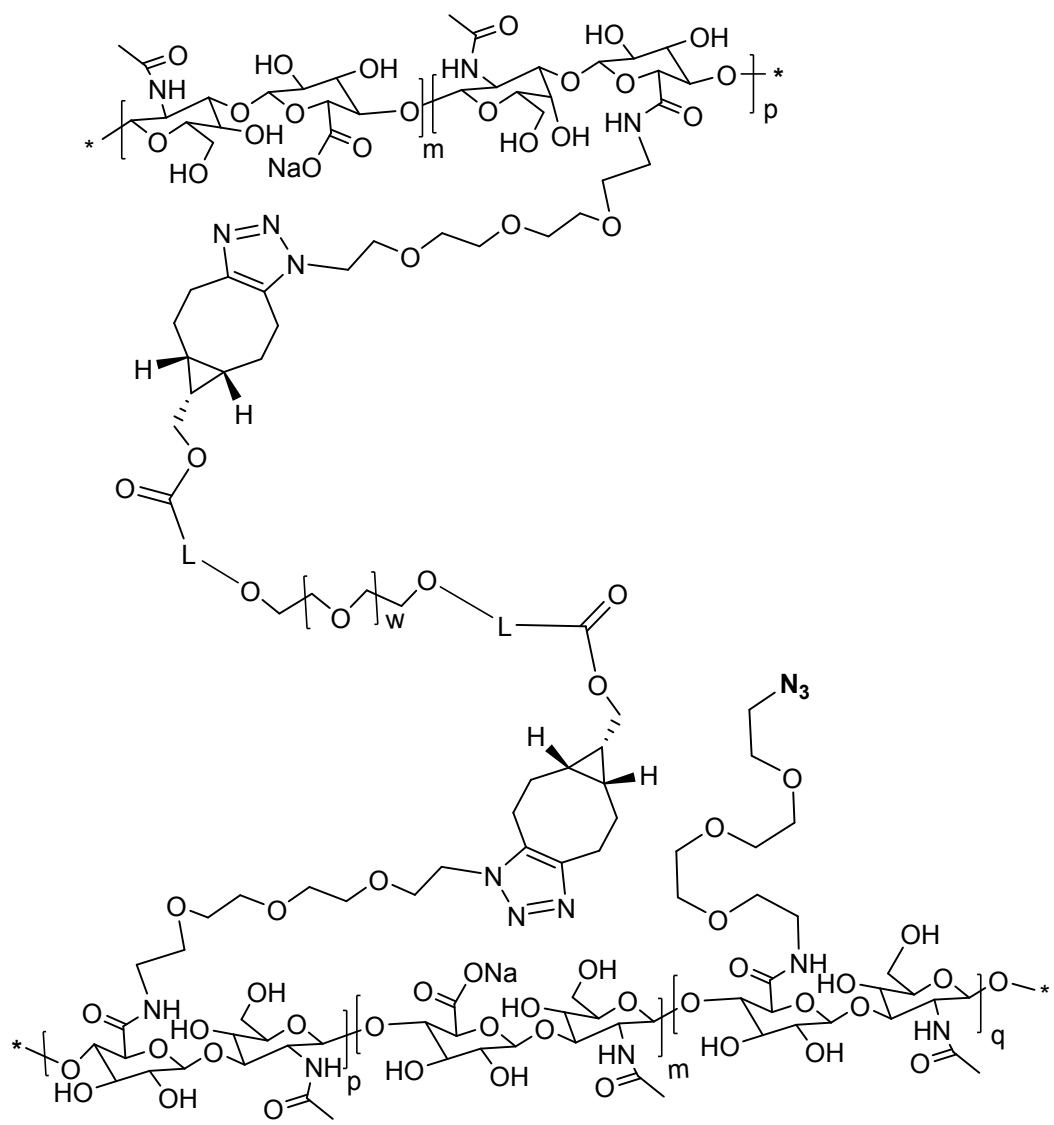
Z es N-L-A;

L es C(O)CH₂CH₂NH;

A es R¹¹;

R¹¹ es un hidrogel derivado de un ácido hialurónico reticulado, en donde el ácido hialurónico comprende al menos una cadena lateral unida a amida de N(H)(CH₂CH₂O)₃CH₂CH₂N₃, y en donde el reticulador utilizado para formar el hidrogel comprende PEG(2000)-bis-[2-metil-3-((((1'R,8'S,9's)-biciclo[6.1.0]non-4'-in-9'-il)metoxi)carbonil)amino)propanoato].

65. Los sistemas de administración de fármacos de cualquiera de las Reivindicaciones 55 a 64, en donde D es brolucizumab y R⁴ es CH₂CH₃.
66. Los sistemas de administración de fármacos de cualquiera de las Reivindicaciones 55 a 64, en donde D es brolucizumab y R⁴ es CH(CH₃)CH₃.
67. Una composición portadora o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, representada por la fórmula :



en donde

L es un ligante bivalente opcionalmente sustituido $Q-[Sp-Q]_n-Q$;

Q se selecciona independientemente en cada ocurrencia entre un enlace, O, C(O), N(H), N(C₁-C₄ alquilo), C(O)NH, C(O)N(C₁-C₄ alquilo), N(H)C(O), N(C₁-C₄ alquilo)C(O), N(H)C(O)O, N(C₁-C₄ alquilo)C(O)O, OC(O)N(H), OC(O)N(C₁-C₄ alquilo), N(H)C(O)N(H), N(C₁-C₄ alquilo)C(O)N(H), N(H)C(O)N(C₁-C₄ alquilo), N(C₁-C₄ alquilo)C(O)N(C₁-C₄ alquilo), C(O)O, OC(O), OC(O)O, S, S(O)₂, N(H)S(O)₂, N(C₁-C₄ alquilo)S(O)₂, S(O)₂N(H), S(O)₂N(C₁-C₄ alquilo), C₁-C₂ alquilo-C(O)N(H), N(H)C(O)C₁-C₂ alquilo, C₁-

C₂ alquilo-C(O)O, OC(O)C₁-C₂ alquilo, 1,2,3-triazol, OP(O)₂, P(O)₂O, C₁-C₄ alquilo-P(O)₂-O, o O-P(O)₂-C₁₋₄ alquilo;

Sp se selecciona independientemente en cada ocurrencia entre un C₁-C₂₀ alquilo, C₂-C₂₀ alquenilo, C₂-C₂₀ alquinilo, [W-O]_g, C₁-C₈ alquilo-[O-W]_g, [O-W]_g-O-C₁-C₈ alquilo, C₁-C₈C alquilo-[O-W]_g-O-C₁-C₈ alquilo opcionalmente sustituido, u oligopéptido;

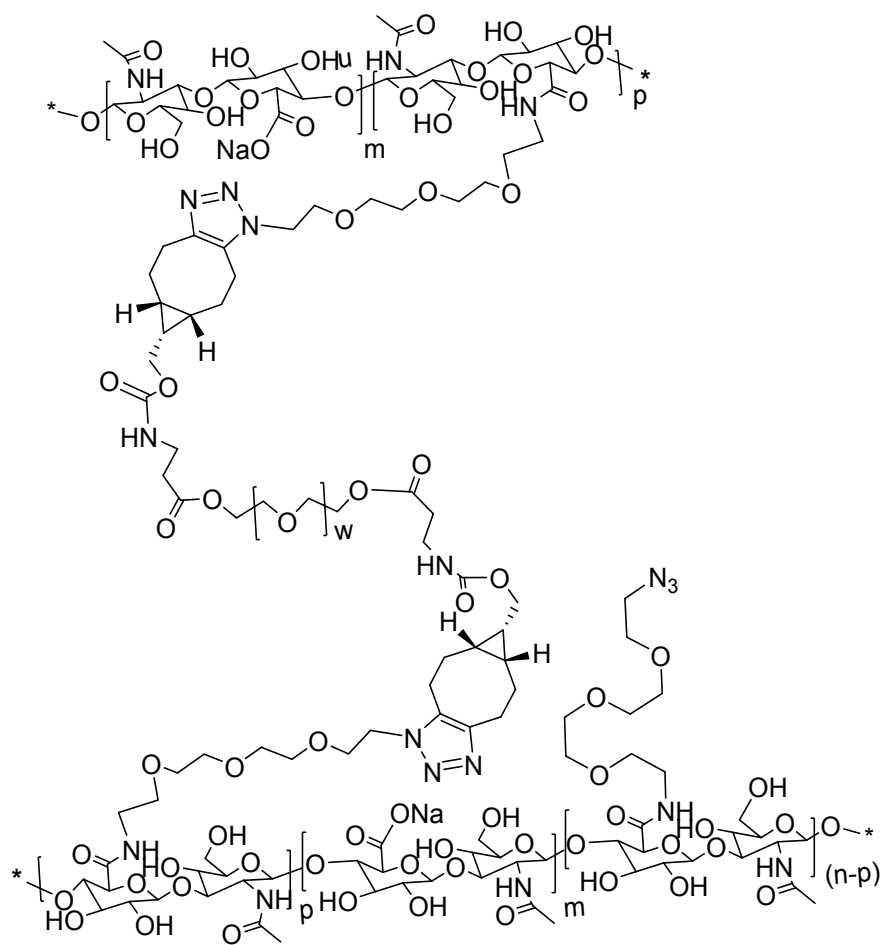
h es un entero de entre 1 y 20;

g es un número promedio ponderado de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 50;

W es C₂-C₄ alquilo-1,2-diilo donde una cadena lateral de hidrógeno, metilo o etilo puede estar presente en cualquier átomo de carbono de la cadena principal; y

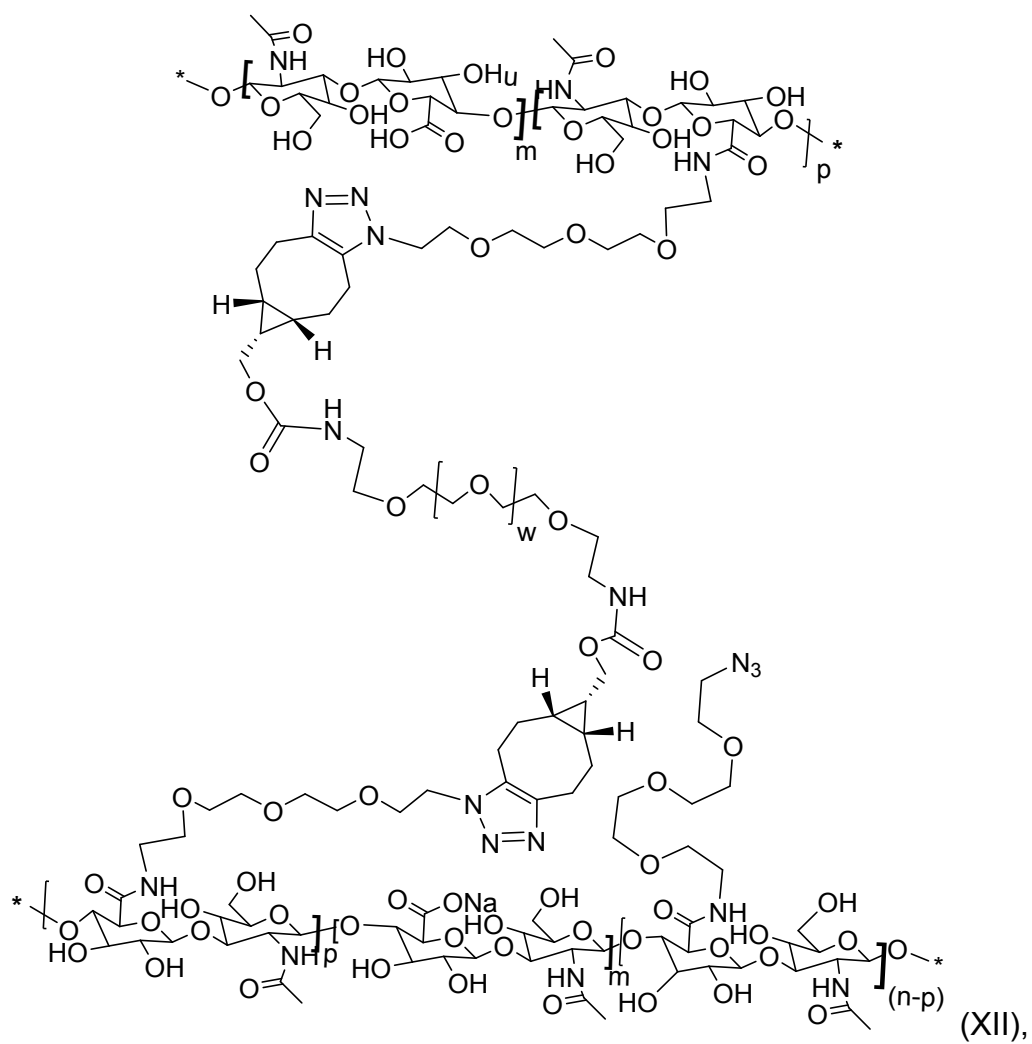
R⁴ es C₁-C₈ alquilo o C₃-C₇ ciclo alquilo, en donde ciclo alquilo está opcionalmente sustituido con 0, 1, o 2 grupos C₁-C₄ alquilo independientemente seleccionados y en donde el alquilo es opcionalmente sustituido por C₁-C₄ alcoxi.

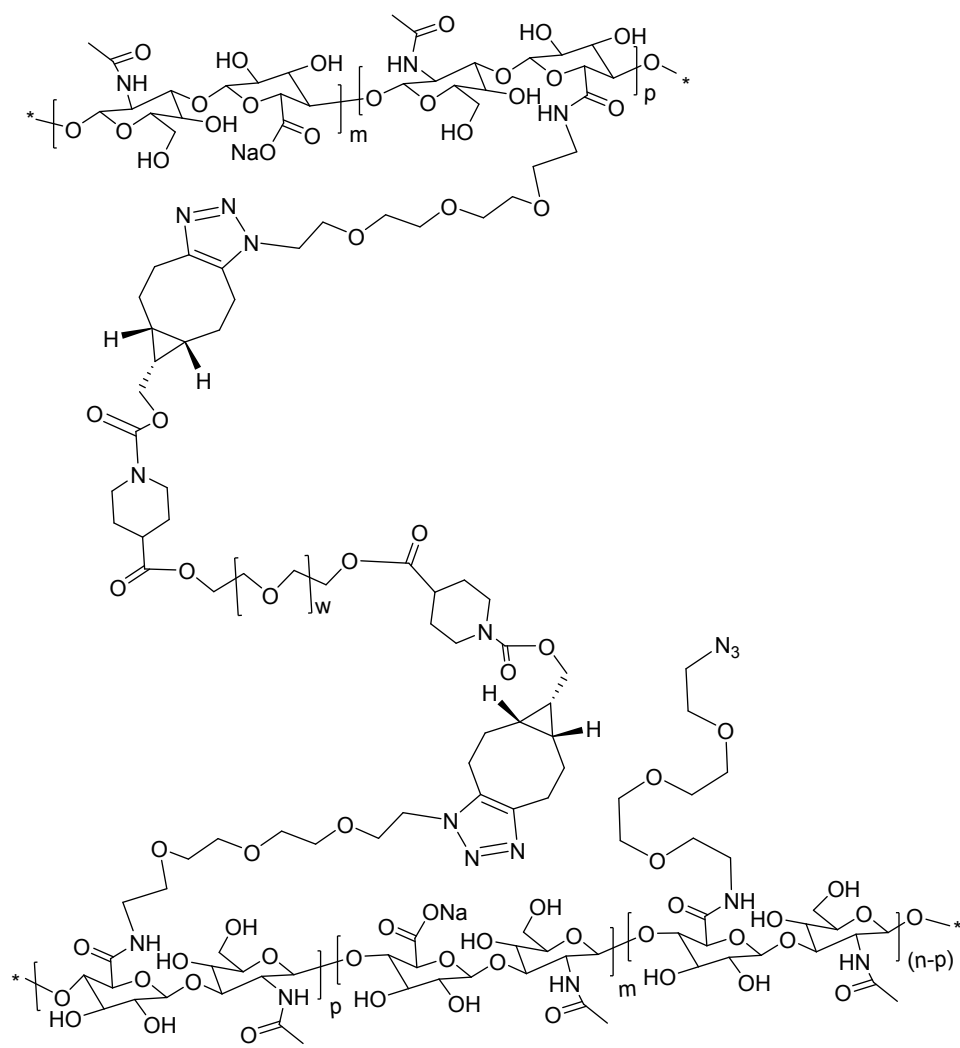
68. La composición portadora de la Reivindicación 67, que tiene una de las siguientes fórmulas:



(X),







(XIIa),

