DESCRIÇÃO

DA

PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 97.504

REQUERENTE: CYTRX CORPORATION, norte-americana, com sede em 150 Technology Parkway, Norcross, Georgia 30092, Estados Unidos da América

EPÍGRAFE: "Processo para a preparação de composições farmacêuticas contendo blocos copoliméricos de polioxietileno-polioxipropileno apropriadas para o tratamento tópico de lesões ou de doenças tecidulares"

INVENTORES: R. Martin Emanuele,
Robert L. Hunter,

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4º da Convenção de Paris de 20 de Março de 1883.
U.S.A., 26 de Abril de 1990, sob o Nº.: 513,509
U.S.A., 22 de Abril de 1991, sob o Nº.: 687,034

INPI MOD 113 RF 15732

4.

CYTRX CORPORATION

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO BLOCOS COPOLIMÉRICOS DE POLIOXIETILENO-POLIOXIPROPILENO APROPRIADAS PARA O TRATAMENTO TÓPICO DE LESÕES OU DE DOENÇAS TECIDULARES"

Campo Técnico

A presente invenção refere-se a um método e a composições para o tratamento tópico de lesões ou doenças dos tecidos. Mais particularmente, a presente invenção diz respeito a composições e a métodos para tratar eficazmente as lesões ou doenças cutâneas e tecidulares e promover a cicatrização da pele e tecidos lesionados ou doentes.

Antecedentes da Invenção

Como aqui se utiliza, a designação "tratamento tópico" significa o tratamento superficial do corpo de um animal ou de um ser humano ou de uma superfície interna de um ser humano ou de um animal que tenha sido tornada externa, quer por cirurgia quer por traumatismo. A designação "tecido lesionado" significa um tecido com uma lesão causada por cirurgia, isquémia, queimaduras, toxinas, trauma ou outras acções nocivas. A designação "tecido doente"

significa um tecido que está infectado com um microrganismo, tal como uma levedura, bactéria ou vírus ou uma associação destes organismos. A infecção pode ser independente ou ser um resultado da lesão do tecido. O termo "queimaduras" significa lesões dos tecidos provocados por agentes térmicos, eléctricos, ionizantes, radiação solar ou agentes químicos.

A lesão dos tecidos causados por cirurgia, isquémia, queimaduras, toxinas, trauma ou outras acções nocivas provoca reacções fisiológicas similares. A agressão à pele originando a destruição da epiderme e ocasionalmente das camadas dérmicas do organ, expõe o tecido subjacente ao ambiente exterior e provoca perda de sangue, perda de plasma e um risco acrescido de infecção. A lesão dos tecidos causada por diversos agressores tópicos origina uma reacção fisiológica similar e requer os mesmos cuidados e precauções.

As queimaduras são lesões tecidulares causadas por agentes térmicos, eléctricos, ionizantes ou pela radiação solar ou por agentes químicos. O mecanismo comum das queimaduras é a desnaturação de proteína, provocando a lesão ou a morte da célula . O efeito depende do tipo, duração e da intensidade da acção do agente causador da queimadura. Dado que estes agentes atingem o organismo a partir do seu meio ambiente, os tecidos em contacto directo com este meio ambiente, por exemplo, a pela são os danifica-

dos mais rapidamente.

As queimaduras de origem eléctrica devido à grande resistência à corrente eléctrica no ponto de contacto da pele com o condutor, usualmente envolvem a pele e os tecidos subjacentes. Estas queimaduras podem ser de qualquer dimensão e profundidade. A lesão resultante de uma forma geral é maior do que as regiões originais podem indicar.

As queimaduras de origem química podem ser provocadas por ácidos fortes e bases fortes, fenóis, cresol, gás de mostarda, mewisite, fósforo, etc. Todos produzem áreas de necrose que podem estender-se lentamente durante várias horas. As queimaduras de radiação podem resultar de ionização (radioactividade) ou, mais correntemente, da radiação solar. As queimaduras deste tipo provocam alterações da pele que vão desde o eritema moderado até ao inchaço mais pronunciado com ampolas e úlceras.

A primeira prova local de uma queimadura é a dilatação de capilares e dos pequenos vasos com permeabilidade capilar acrescida. A perda plasmática resultante sob a epiderme origina o edema. Mais tarde, a prova de agressão celular pode ser observada histologicamente como um núcleo aumentado ou picnótico com coagulação de citoplasma. Além disso, as fibrilas de colagénio perdem a sua diferenciação.

Na cicatrização espontânea, o tecido morto é rejeitado à medida que um novo epitélio começa a cobrir a área atingida. Nas queimaduras superficiais, a regeneração dá-se rapidamente a partir de elementos da epiderme, pêlos folichos e glândulas sudoríferas não atingidos. Mesmo sem

infecção ocorrem pequenas feridas. Nas queimaduras profundas (destruição da epiderme e grande parte da derme), a reepitalização inicia-se a partir da orla da ferida ou do revestimento do organ disperso remanescente. Este processo é lento e formam-se quantidades excessivas de tecido de granulação antes de ser coberto pelo epitelio. A menos que sejam tratadas o mais rapidamente possível por enxertia da pele, estas feridas contraem-se geralmente e desfiguram-se ou ficam adulteradas resultando escaras.

Os efeitos sistémicos das queimaduras podem rapidamente pôr o doente em perigo de vida. O choque primário ou neurogénico consiste no colápso rápido por vasodilatação generalizada, presumivelmente como reflexo da dor, medo e ansiedade; raramente é fatal. O choque secundário desenvolve-se insidiosamente ou rapidamente se a queimadura fôr grande. A permeabilidade capilar aumentada que resulta da lesão das paredes dos vasos permite a exudação de grandes quantidades de líquidos para a área ferida, proveniente da superfície da queimadura. Este líquido é constituído por água, plasma, cristalóides e cerca de dois terços de proteína plasmática. A perda de líquido faz-se a expensas do plasma.

Quando se rompe a epiderme, pode ocorrer a invasão de bactérias. O tecido morto, o calor e a humidade proporcionam condições ideais para o desenvolvimento bacteriano. O tipo de agentes patogénicos depende parcialmente da localização da queimadura; os habitantes

da cavidade nasalferíngea, tais como os estreptococos e estafilococos predominam nas queimaduras da zona corporal superior, enquanto o frio favorece bactrias e clostrídios que são frequentemente importantes nas queimaduras corporais inferiores. O que é necessário é um método de isolamento e de protecção da área queimada do ambiente.

As queimaduras são usualmente classificadas em três tipos. Nas queimaduras do primeiro grau o dano é limitado à camada exterior da epiderme com eritema, ardor, maciez e dor. Usualmente, aparece edema sem formação de vesículas. Nas queimaduras de segundo grau, o dano extende-se da epiderme à derme, mas não de forma suficiente para interferir com a regeneração rápida do epitelio. Formam-se vesículas, ampolas ou bolhas. No terceiro grau ou queimaduras totais observa-se a destruição da epiderme e da derme. A formação de vesículas por vezes não se dá e é pouco comum dor intensa após a dor inicial aguda devido à destruição dos terminais nervosos. A superfície pode ser carbonizada, coagulada ou branca e sem vida (como a dos esqueletos) e algumas vezes insensível à picada de um alfinete. Uma queimadura pode apresentar graus vários de lesão em áreas diferentes. Frequentemente, é difícil distinguir entre queimaduras do segundo e terceiro graus até áreas do terceiro grau demarcadas profundamente.

A terapêutica convencional para todas as queimaduras inclui o alívio da dor, assépsia rigorosa e tra

tamento da ferida, prevenção ou alívio do choque, controlo da invenção, correcção do edema e manutenção da nutrição. O tratamento local das queimaduras de origem química difere de acordo com o agente causador. Após o tratamento, estas feridas devem ser tratadas de forma similar às queimaduras de origem térmica de profundidade e extensão comparáveis.

O tratamento convencional para as queimaduras do primeiro e segundo graus envolve a limpeza da área queimada, cuidadosamente, com água fria ou morna e com uma solução de hexaclorofeno ou de sabão verde. As áreas queimadas são, em seguida, lavadas com solução isotónica de cloreto de sódio estéril. Devem ser removidas da epiderme atingida toda a sujidade, gordura e outros contaminantes. As bolhas são destruídas, de um modo geral, permanecem intactas. Para tratamento aberto ou de exposição deixam-se secar as feridas. Para o tratamento do tipo fechado, aplica-se gaze absorvente de malha fina esterilizada. Para os membros queimados são frequentemente utilizadas compressas constituídas por camadas sobrepostas de gaze absorvente esterilizadas cobertas por pensos abdominais de desperdícios mecânicos, todos abrangidos firmemente por gaze absorvente aplicada ou por ligaduras elásticas. Se as queimaduras não têm complicações com sinais de infecção, deixam-se ficar as compressas até que a queimadura tenha cicatrizado. A queimadura cicatriza melhor quando imobilizada e elevada porque estas medidas deminuem a circulação linfática e limitam a propagação da infecção.

Para as queimaduras de terceiro grau, que são caracterizadas por destruição profunda da pele, de tal modo que é necessário que se dê a reepitelização total a partir da periferia da ferida, o tratamento convencional é idêntico ao descrito anteriormente. Contudo, para evitar a cicatrização lenta e escaras que desfiguram, as queimaduras de mais do que alguns centímetros quadrados requerem enxertia da pele. Nas áreas pequenas de terceiro grau profundo, pode realizar-se isto em alguns dias após a agressão por excisão da área queimada. Esta é seguida pela aplicação de enxertos com a espessura de tiras.

Para as queimaduras que envolvem uma área superior a 15 % da superfície do corpo, as exigências líquidas do doente devem ser imediatamente repostas. As feridas superficiais de doentes com grandes queimaduras do terceiro grau são tratadas usualmente com uma solução a 0,5 % de nitrato de prata ou com creme de mafenido.

Alguns médicos, contudo, preferem o tratamento aberto. As suas vantagens são a simplicidade, melhor controlo da hiperpirexia e movimentação mais fácil. Para impedir a contaminação bacteriana é necessária ventilação hospitalar especial. Esta terapêutica é a menos apropriada para queimaduras da mão e do pé do que para queimaduras circunferenciais do tronco. O tratamento aberto não reduz a dor ou perda de exsudado. Provavelmente deve ser considerado presentemente como uma forma complementar da terapêutica local muito apropriada para o tratamento de queimaduras da face, pescoço, parte lateral do tronco ou parte próxima das extremidades. Em ge-

ral após limpeza e desagregação da área queimada o doente é colocado em lençóis lavados cirúrgicos ou estéreis num compartimento com temperatura e humidade adequadas, com uma armação sobre o leito. Entre 48 e 72 horas forma-se um exudado rico em proteínas que forma crosta sobre as áreas queimadas. Como na terapêutica fechada faz-se uma terapêutica de fluidos, anticorpos, electrólitos e coloidal, enxerto e outras formas de tratamento.

O tratamento de queimaduras com copolímeros de blocos polioxietileno-polioxipropileno está descrito na patente de invenção norte-americana Nº 4 879 109. Esta patente descreve a aplicaçaõ de copolímeros de blocos, isolados ou em associação com outros compostos, para aumentar o afluxo de líquidos biológicos ao tecido danificado. Para ser eficaz, a composição deve ser introduzida no sistema circulatório porque o copolímero actua por interferência com as interacções hidrofóbicas patológicas no sangue e noutros líquidos biológicos.

O tratamento das queimaduras usando um gel aquoso contendo iões de prata está descrito na patente de invenção norte-americana Nº 3 689 575. Esta patente descreve um copolímero de blocos polioxietileno-polioxipropileno que tem a propriedade singular de ser líquido a baixas temperaturas e de formar um gel a temperaturas mais altas. Adicionam-se os iões de prata ao gel e utiliza-se a composição para o tratamento de queimaduras. A composição descrita na patente de invenção norte-americana Nº 3 689 575 utiliza o trata

mento convencional de queimaduras com iões de prata dissolvendo os iões de prata numa matriz copolimérica.

A preparação de um gel aquoso está descrita nas patentes de invenção norte-americanas Nºs 3 867 533; 3 748 276 e Nº 3 740 421, todas aqui incluídas como referências. A patente de invenção norte-americana Nº 3 867 533 descreve a adição de numerosos componentes orgânicos insolúveis na água com actividade farmacêutica ou cosmética. A patente de invenção norte-americana Nº 3 748 276 descreve a adição ao gel de agentes antimicrobianos convencionais. Contudo, nenhuma das patentes citadas anteriormente descreve a mistura de mucopolissacáridos ácidos com o copolímero, com a finalidade de preparar uma composição tópica com actividade terapêutica.

O tratamento de feridas de tecido mole utilizando uma mistura aquosa de colagénio fibrilar, heparina e plaquetas sub-granuladas ou soltas está descrito na patente de invenção norte-americana Nº 4 760 131. Esta patente de invenção indica que as suspensões de colagénio/glicosaminoglicano têm somente um efeito mínimo na velocidade ou na extensão da cicatrização da ferida. Para a composição ser eficaz no tratamento de feridas no tecido mole, deve ser adicionada uma fracção plaquetária.

Em vários artigos de Saliba et al., descreve-se como seres humanos com queimaduras foram tratados

com uma associação de aplicações tópicas, endovenosas ou subcutâneas, com grandes doses de heparina. Dado que a heparina foi dissolvida em um líquido aquoso, foi necessário aplicar o líquido constantemente por pulverização através de uma agulha sobre a área queimada ou por gotejamento da solução sobre a queimadura. As ampolas têm que ser destruídas e a heparina injectada na ampola por meio da agulha. Além disso a descrição refere que o tratamento tópico deve ser acompanhado pela administração de grandes doses endovenosas de heparina durante vários dias. A eficácia da terapêutica com heparina está limitada pelo facto de a necessidade de aplicação de grandes doses para se obter efeito terapêutico comprometer o sistema de coagulação do sangue e causar risco acrescido de hemorregia. [Ver Saliba, MJ. "Heparin Efficacy in Burns: II Human thermal burn treatment with large dose of topical and parenteral heparin", Clin. Aviat. and Aero. Med., 41 (11) (1970) 1302-1306; Saliba, MJ., et al., "Large burns in humans, treatment with heparin", JAMA, 225 (3) (1973), 261-269].

Os artigos de Rudolph e Tauschel referem que a heparina, em associação com alantoína e dexpantenol, é eficaz para reduzir as reacções anti-inflamatórias de eritemas provocados experimentalmente. Os autores afirmam que testes comparativos com creme de heparina sem alantoína e dexpantenol demonstraram que a heparina em creme não difere fundamentalmente do efeito da base do creme sem heparina. [Ver

Tauschel,H. D., et al., "Investigations of the Percutaneous Activity of a Combination of heparin, Allantoin and Dexpanthenol in a Specific Ointment Base. Anti-Inflammatory Effect of UV Erythema in the Guinea Pig," Arzneim-Forxch/Drug Res., 32 (II) (9), (1982) 1096-1100 e Rudolph, C., et al., "Investigations into the Percutaneous Activity of a Combination of Heparin, Allantoin, Dexpanthenol in a Specific Ointment Base. Antiallergic/Anti-Inflammatory Effect in the PCA Test in Rats, Arzneim-Forsch/Drug Res., 34 (II) (12),(1984) 1766-1768].

Num relatório de Raak [Raake, W., "Comparison of the anti-inflammatory Effect of Mucopolysaccharide Ointments with Ointments Containig Heparin in the UV Erythema Test", Arzneim-Forsch./Drug Res., 34 (I) (4) (1984) 449-451] são investigados os efeitos da heparina. A referência de Raake não descreve quaisquer estudos em que a heparina tenha sido utilizada para tratar feridas, nem cita a referência do uso da heparina com poloxâmeros.

O que é necessário é um tratamento para queimaduras e outras agressões tópicas que cubra a área lesada e proteja essa área do meio ambiente. O tratamento deve inibir os processos inflamatórios, proporcionar alívio da dor e acelerar o processo de cicatrização sem comprometer os mecanismos fisiológicos endógenos, tais como a coagulação do sangue . Além disso, o tratamento deve ser facilmente aplicado e ser eficaz durante períodos longos.

Sumário da Invenção

A presente invenção proporciona composições e um método para o tratamento tópico de tecido lesionado. As composições da presente invenção contêm uma solução de copolímero de blocos polioxietileno-polioxipropileno e uma concentração eficaz de um mucopolissacarido ácido.

O copolímero de blocos polioxietileno-polioxipropileno tem a fórmula geral seguinte:

$$HO(C_2H_4O)_b(C_3H_6O)_a(C_2H_4O)_bH$$

na qual a representa um número inteiro tal que a parte hidrófoba representado por C_3H_6O tenha um peso molecular mínimo de 2250 daltons, e b representa um número inteiro tal que a parte hidrófila representada por C_2H_4O constitua cerca de 10 a 90 % em peso do copolímero estando o intervalo de variação da parte hidrófila compreendido de preferência entre 5% e 90% .

De acordo com a presente invenção, o copolímero é, assim como o mucopolissacarídeo, dissolvido numa solução aquosa. É preferivel que o mucopolissacarídeo ácido tenha pouca ou nenhuma actividade anticoagulante ou um peso molecular ou carga suficiente para não ser absorvido na circulação, para evitar a toxicidade manifestada por muitos dos mucopolissacarídeos ácidos. A composição é, em seguida, aplicada topicamente ao tecido lesionado. Isto permite a manifestação dos efeitos terapûticos do mucopolissacarídeos ácido em

concentrações que comprometem minimamente ou não afectam o sistema de coagulação sanguínea. Dado que o copolímero preferido é um líquido à temperatura ambiente ou inferior a esta e é um gel à temperatura do corpo, a composição do gel aquoso forma um gel protector sobre o tecido lesionado.

A solução que é objecto da presente invenção acelera de forma inesperada a cicatrização do tecido lesionado ou doente enquanto simultaneamente mantém o tecido húmido e protegido da contaminação por microrganismos. Considera-se que o copolímero forma uma matriz que diminui a difusão do mucopolissacarídeo através do tecido lesionado ou doente. Assim, o copolímero gelificado com a mistura de mucopolissacarídeo ácido proporciona um banho contínuo e constante da área com o mucopolissacarídeo durante um longo período. Dado que o gel de copolímero é um gel aquoso, há ainda a vantagem de o gel manter o tecido lesionado ou doente húmido, sem o inconveniente da aplicaçaõ de ligaduras ao tecido.

Outros componentes activos sob o ponto de vista farmacêutico podem ser adicionados à mistura de copolímero/mucopolissacarídeo ácido, se for considerado necessário. Por exemplo, podem adicionar-se agentes antimicrobianos convencionais à mistura copolímero/glicosaminoglicano para proteger da infecção o tecido danificado. Podem adicionar-se factores de crescimento, tais como a hormona de crescimento humana, factor de crescimento derivado de tecido, factor de crescimento epidérmico, factor de crescimento derivado de

plaquetas, factor de crescimento de fibroblastos e/ou factor de crescimento de nervo à mistura copolímero/mucopolissacarídeo ácido para promover a reposição de tecido são. Assim, isto é particularmente importante no tratamento das queimaduras.

As composições da presente invenção contêm ainda um veículo tópico aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, misturado com um mucopolissacarídeo ácido. O veículo aceitável em farmácia pode ser qualquer veículo tópico comercializado apropriado para pomadas, ceratos ou emplastro. Podem adicionar-se ao veículo outros agentes com actividade farmacêutica. A composição é administrada por via tópica sobre o tecido lesionado ou doente.

Nestas condições, é um objectivo da presente invenção proporcionar composições e um método eficazes no tratamento tópico de tecido lesionado ou doente.

É outro objectivo da presente invenção proporcionar composições e um método eficazes para o tratamento de queimaduras.

É outro objectivo da presente invenção proporcionar composições e um método eficazes para o tratamento de tecidos lesionados por traumatismo.

É ainda um objectivo da presente invenção proporcionar composições e um método para acelerar o processo de cicatrização.

É outro objectivo da presente invenção proporcionar composições e um método para a formação de um gel aquoso sobre o tecido lesionado ou doente mantendo este tecido húmido.

É outro objectivo da presente invenção proporcionar um método e composições que contêm um agente anestésico e que inibem a dor quando aplicadas no tecido lesionado ou doente.

É outro objectivo da presente invenção proorcionar composições e um método que permitem cobrir o tecido lesionado ou doente com uma camada protectora transparente, a qual permite a observação dessa área durante o processo de cicatrização.

Este e outros objectivos, aspectos e vantagens da presente invenção serão evidentes após a leitura da descrição pormenorizada seguinte desses aspectos e das reivindicações apensas.

Descrição pormenorizada dos aspectos referidos

De acordo com a presente invenção, proporcionam-se composições de gel aquoso que são eficazes no tratamento tópico de tecido lesionado ou doente. As composições do gel aquoso da presente invenção são constituídas por uma mistura de um mucopolissacarídeo ácido e de um copolímero de blocos polioxietileno-polioxipropileno que tem a propriedade física de ser líquido à temperatura ambiente ou abaixo

desta e gelificar à temperatura do corpo.

O copolímero de blocos polioxietileno-polioxipropileno tem a fórmula geral seguinte:

$$HO(C_2H_4O)_b(C_3H_6O)_a(C_2H_4O)_bH$$

na qual a representa um número inteiro tal que a fracção hidrófoba representada por C_3H_6O tenha um peso molecular mínimo de 2 250 daltons e b representa um número inteiro tal que a fracção hidrófila representada por C_2H_4O constitua cerca de 50 a 90 % em peso de copolímero.

O copolímero de blocos polioxietileno-polioxipropileno preferencialmente tem uma fracção hidrófoba representada por C_3H_6O com um peso molecular compreendido entre cerca de 2 250 e 6 000 daltons, sendo preferível que esse peso molecular seja aproximadamente de 4000 daltons.

A superfície activa dos blocos do copolímero é formada pela condensação do óxido de etileno com o óxido de propileno, a temperaturas e pressões elevadas, na presença de um catalisador básico. Existe alguma variação estatística no número de unidades monoméricas que se combinam para formar uma cadeia polimérica em cada copolímero. Os pesos moleculares apresentados são aproximações do peso médio da molécula de copolímero em cada preparação. Deve entender-se que os blocos de óxido de propileno e óxido de etileno não têm que ser puros. Podem estar misturados com

pequenas quantidades de outros materiais, desde que as propiedades físico-químicas gerais não se alterem substancialmente. Uma descrição mais pormenorizada da preparação destes produtos encontra-se na patente de invenção norte-americana nº 2 674 619, que aqui se incorpora como referência.

A preparação da fracção copolimérica da presente invenção está descrita nas patentes de invenção norte-americanas 3 925 241 e 3 867 533, ambas aqui incluídas como referência. No Quadro I indicam-se copolímeros de blocos representativos com a fórmula geral seguinte:

$$HO(C_2H_4O)_b(C_3H_6O)_a(C_2H_4O)_bH$$

que podem ser utilizados para a preparação dos geles da presente invenção.

QUADRO I

Peso molecular da base hidrófoba * (médio)	% Peso da base hidrófila ** (média)	Peso molecular total aproximado de copolímero
2250	50	4600
2250	70	7500
2250	80	10750
2750	45	4910
2750	60	6450
2750	80	13500
3250	35	4910
3250	45	6050
3250	50	6550
3250	80	15500
4000	15	4710
4000	25	5340
4000	35	6150
4000	70	13500
4000	80	20000

* A base hidrófoba é a parte $(C_3H_6O)_a$ da molécula do copolímero.

** A base hidrófila é a parte $(C_2H_4O)_b$ da molécula do copolímero.

Nem todos os copolímeros de blocos de fórmula geral

$$HO(C_2H_4O)_b(C_3H_6O)_a(C_2H_4O)_bH$$

podem ser utilizados na presente invenção. Devido à natureza das soluções aquosas destes copolímeros de blocos, três variáveis actuam sobre a formação dos geles. Portanto é necessário reconhecer certos mínimos para essas tais variáveis. As três variáveis são:

(1) concentração percentual em peso de copolímeros de blocos no gel;

(2) peso molecular da parte hidrófoba $(C_3H_6O)_a$; e

(3) percentagem em peso da parte hidrófila $(C_2H_4O)_b$ do copolímero.

Estes mínimos definem uma concentração percentual em peso mínimo do copolímero de blocos com uma fracção hidrófoba específica, tendo uma percentagem em peso mínima de óxido de etileno que é necessário para a formação do gel. Portanto, à concentração mínima com um peso molecular específico da fracção hidrófoba é necessário uma percentagem em peso mínima de óxido de etileno para um dado copolímero de blocos formar um gel em uma solução aquosa. No Quadro II indicam-se exemplos de concentrações percentuais de peso mínimas com hidrófobos de peso molecular específicos.

QUADRO II

Peso molecular da base hidrófoba	Concentração percentual em peso mínima para formar um gel	% Peso mínima de óxido de etileno necessária	Peso molecular total do copolímero de blocos
2250	40	50	4600
2750	40	45	4910
2750	30	60	6450
3250	30	35	4910
4000	50	15	4710
4000	30	35	6150
4000	20	70	13500

Será necessário pelo menos uma concentração de 40% em peso do copolímero de blocos com um hidrófobo de peso molecular mínimo de 2 250 condensado com pelo menos cerca de 50% em peso de óxido de etileno, para que se forme um gel em uma solução aquosa. Em todos os casos, os copolímeros de blocos anteriormente referidos com os mínimos indicados no Quadro I, formarão geles em soluções aquosas até uma concentração de 90% em peso ou superior. Acima da concentração de 90% em peso, contudo, os geles tendem a tornarem-se indistinguíveis do próprio copolímero de blocos inicial. Deve entender-se que o peso molecular do hidrófobo pode ser diferente dos representados no Quadro I. Portanto, por exemplo, se for utilizado um hidrófobo com o peso molecular aproximado de

2 500, verifica-se que se pode formar um gel do copolímero de blocos a uma concentração de 40% em peso em uma solução aquosa onde cerca de 45% do peso do óxido de etileno está presente no copolímero de blocos.

A partir da informação apresentada nos Quadros I e II, pode verificar-se que se devem manter as condições seguintes para preparar composições de gel de acordo com a presente invenção:

1. Quando na fórmula geral seguinte

$$HO(C_2H_4O)_b(C_3H_6O)_a(C_2H_4O)_bH$$

o símbolo a representa um número inteiro tal que o peso molecular médio do hidrófobo é cerca de 2 250 daltons, então o teor de óxido de etileno está compreendido entre 50 e 90% em peso de copolímero, o peso molecular médio total do copolímero está compreendido entre 4 600 e 10 750 daltons e a composição do gel contém 40 a 50% em peso de copolímero.

2. Quando na fórmula geral seguinte

$$HO(C_2H_4O)_b(C_3H_6O)_a(C_2H_4O)_bH$$

o símbolo a representa um número inteiro tal que o peso molecular médio do hidrófobo é aproximadamente 2 750 daltons, então o teor de óxido de etileno está compreendido entre 45 e 90% em peso de copolímero, o peso molecular total médio do copolímero está compreendido entre 4910 e

13 500 daltons e a composição em gel contém 40 a 50% em peso de copolímero.

3. Quando na fórmula geral seguinte

$$HO(C_2H_4O)_b(C_3H_6O)_a(C_2H_4O)_bH$$

o símbolo a representa um número inteiro tal que o peso molecular médio do hidrófobo é aproximadamente de 3 250 daltons, então o teor de óxido de etileno está compreendido entre 35 e 90% em peso do copolímero, o peso molecular total médio do copolímero está compreendido entre 4 910 e 15 510 daltons e a composição de gel contém 30 a 50% em peso de copolímero.

4. Quando na fórmula geral seguinte

$$HO(C_2H_4O)_b(C_3H_6O)_a(C_2H_4O)_bH$$

o símbolo a representa um número inteiro tal que o peso molecular médio do hidrófobo é cerca de 4 000 daltons, então o teor de óxido de etileno está compreendido em 35 e 90% em peso de copolímero e o peso molecular médio do copolímero está compreendido entre 6 150 e 20 000 daltons e a composição de gel contém 30 a 50% em peso de copolímero ainda com a condição de que quando na fórmula o símbolo a representa um número inteiro tal que o peso molecular do hidrófobo é cerca de 4 000 daltons, o teor de óxido de etileno

está compreendido entre 70 e 90% em peso, o peso molecular médio total do polímero de blocos está compreendido entre 16 000 e 20 000 daltons e a composição de gel contém 15 a 50% em peso de copolímero.

O copolímero preferido de polioxietileno-polioxipropileno é o poloxâmero 407 que tem a fórmula química α-hidro-omega-hidroxi-poli(oxietileno)$_{101}$-poli(oxipropileno)$_{56}$-poli(oxietileno)$_{101}$. O poloxâmero 407 pode ser também representado pela fórmula geral seguinte:

$$HO(C_2H_4O)_b(C_3H_6O)_a(C_2H_4O)_bH$$

na qual o peso molecular do hidrófobo (C_3H_6O) é aproximadamente de 4 000 daltons e o peso molecular total do composto é aproximadamente 13 500 daltons.

Na presente invenção são eficazes muitos mucopolissacáridos ácidos diferentes. Os mucopolissacáridos ácidos, também conhecidos como glicosaminoglicanos, que são misturados ou dissolvidos com o copolímero, geralmente são constituídos por unidades dissacarídicas repetidas, cada uma das quais contém um derivado de uma amino-hexose, habitualmente D-glucosamina ou D-galactosamina. Pelo menos um dos dois açúcares na unidade dissacarídica repetida dos mucopolissacáridos ácidos contém um grupo ácido com uma carga negativa a pH 7, sendo o grupo negativo, um grupo carboxilato ou sulfato. Exemplo de uma hexose ácida é o D-glucuronato, derivado de D-glucose por oxidação do átomo de carbono δ com formação de um grupo carboxilato.

Portanto, os mucopolissacáridos ácidos são heteropolissacáridos porque consistem em pelo menos dois tipos de mucossacáridos, em sequência alternada, que variam nas características, tais como no comprimento e densidade de carga das cadeias. O prefixo muco refere o facto de que estes polissacáridos foram isolados primeiro a partir da mucina, o proteoglicano, lubrificante, movediço, das secreções mucosas.

O ácido hialurónico mucopolissacarídico ácido derivado do cimento intercelular dos tecidos animais contém muitas unidades alternadas de ácido D-glucurónico e de N-acetil-D-glucosamina. O ácido hialurónico forma soluções gelificadas muito viscosas. O ácido hialurónico encontra-se frequentemente combinado com outros mucopolissacáridos.

A condroitina, um polissacárido principal dos proteoglicanos das cartilagens contém unidades alternadas de ácido D-glucurónico e de N-acetil-D-galactosamina. A condroitina pode ser considerada como um composto de origem de outros polissacáridos largamente distribuídos tais como o condroitino-sulfato A e o condroitino-sulfato C, cuja única diferença é a posição em que o sulfato se encontra esterificado com o grupo de galactosamina.

Outro mucopolissacárido importante, durante muito tempo designado por condroitino-sulfatos é o dermatano--sulfato (α-L-induronosil-(1-3)-β-D-N-acetilgalactosamina--4-sulfato). O dermatano é formado por unidades dissacarídicas repetidas de induronosilo e de acetilgalactosamina. Pode ser isolado a partir de vários tecidos, incluindo as paredes dos vasos sanguíneos e a pele. O dermatano-sulfato catalisa a in-

teracção trombina-cofactor II heparina. Apesar dos efeitos antitrombóticos do dermatano-sulfato, os compostos de dermatano geralmente são fracos anticoagulantes.

O polissacárido ácido heparina é gerado por certos tipos de células que são especialmente abundantes no revestimento dos vasos sanguíneos arteriais. A heparina, como outros mucopolissacáridos, é uma cadeia de hidrato de carbono aniónica sintetizada como parte de um proteoglicano. Os blocos de construção básicas da heparina são unidades alternadas de ácido urónico e de N-acetilglucosamina com predominância de unidades dissacrídicas repetidas de ácido L-idurónico e 2-amino-2-desoxi-D-glucose.

O ácido L-idurónico resulta da epimerização do ácido D-glucurónico na posição 5 durante a sua biossíntese e, em geral, a quantidade dos resíduos de ácido L-idurónico aumenta em paralelo com o aumento da sulfatação da heparina. Se as reacções de epimerização e de sulfatação forem completas, deverá haver 3 grupos sulfato por cada dissacárido constituído por um grupo N-sulfato, um grupo 6-O-sulfato no amino-açúcar e um grupo 2-O-sulfato no ácido L-idurónico. Existem aproximadamente 2,2 resíduos de sulfato por dissacárido na heparina porcina convencional, sugerindo que existe um número signifiativo de resíduos de ácido glucurónico inalterados na heparina. A conversão incompleta do ácido glucurónico em ácido idurónico é essencial para a função anticoagulante da heparina.

A heparina exibe grande actividade anticoagulante. As heparinas de peso molecular baixo têm um peso molecular médio inferior a aproximadamente 6 000 daltons e mostram

uma actividade anticoagulante muito mais forte do que as heparinas de peso molecular elevado. O mucopolissacárido ácido preferido para utilizar na presente invenção tem pouca ou nenhuma actividade anticoagulante.

Os heparanos são outro grupo de mucopolissacáridos ácidos. Quimicamente os heparanos têm a mesma estrutura de hidrato de carbono da heparina mas diferem nos teores de sulfato e distribuição de grupos carregados. Os heparanos e outros mucopolissacáridos ácidos exibem propriedades anticoagulantes significativamente menores do que a heparina.

Verificou-se que os mucopolissacáridos ácidos fortemente aniónicos são preferidos geralmente para a prática da presente invenção. "Fortemente aniónicos" significa uma molécula com uma densidade de carga negativa grande. Os mucopolissacáridos ácidos fortemente aniónicos têm maior efeito terapêutico do que os mucopolissacáridos ácidos fracamente aniónicos.

Podem preparar-se mucopolissacáridos ácidos fortemente aniónicos por qualquer método capaz de distinguir as moléculas com uma maior densidade de carga negativa das que têm carga menor. A electroforese ou a cromatografia de permuta iónica são dois desses métodos e são bem conhecidos dos técnicos. Outro método é simplesmente a utilização de mucopolissacárido aniónico sob a forma de base livre em vez dos sais de sódio, cálcio ou de lítio correntemente preparados.

O peso do mucopolissacárido ácido pode variar muito. Por exemplo, o peso molecular do mucopolissacárido que

é utilizado no tratamento tópico da presente invenção pode estar compreendido entre 3 000 daltons e 3 000 000 de daltons. De preferência, o peso molecular médio do mucopolissacárido ácido situa-se entre 5 000 e 50 000 daltons, aproximadamente. O peso molecular mais preferido do mucopolissacárido ácido está compreendido entre 10 000 e 20 000 daltons, aproximadamente. Deve compreender-se que o peso molecular do mucopolissacárido ácido é um factor crítico para a presente invenção e que qualquer preparação do mucopolissacárido ácido terá uma população de moléculas que podem variar grandemente na sua dimensão. Esta variação no tamanho das moléculas não reduz necessariamente a eficácia da presente invenção. A presente invenção utiliza mucopolissacáridos ácidos de maior peso molecular para diminuir a absorção sistémica e restringir as acções biológicas na área em que se aplica localmente (ver Emanuele, et al,. "The Effect of Molecular Weight on the Bioavailability of Heparin", Thrombosis Research, 48, (1987) 591 - 596 que aqui se inclui como referência). Portanto, pode utilizar-se um mucopolissacárido ácido na presente invenção quando o referido mucopolissacárido ácido tiver um peso molecular suficiente para não ser absorvido sistemicamente.

O mucopolissacárido ácido mais preferido para se utilizar na presente invenção é o dermatano-sulfato. O peso molecular médio do dermatano-sulfato é avaliado aproximadamente em 30 000 daltons, dependendo da origem e do processo de preparação. A concentração de dermatano-sulfato na composição da presente invenção está compreendida de preferência, entre 10 mg/ml e 100 mg/ml, aproximadamente. A concentração mais pre-

ferida de dermatano-sulfato está compreendida entre 25 mg/ml e 75 mg/ml, sendo de maior preferência a concentração de dermatano-sulfato de 50 mg/ml, aproximadamente.

Outro mucopolissacárido ácido preferido para se utilizar na presente invenção tem um peso molecular elevado. O peso molecular médio preferido da heparina é aproximadamente 15 000 daltons. A concentração de heparina nas composições da presente invenção situa-se de preferência entre 10 mg/ml e 100 mg/ml, aproximadamente. A concentração mais preferida de heparina está compreendida entre 20 mg/ml e 50 mg/ml, sendo de maior preferência a concentração da heparina de 25 mg/ml, aproximadamente. Admite-se que cada mg de heparina contenha aproximadamente 100 unidades de actividade.

Alguns dos mucopolissacáridos ácidos correntemente conhecidos que podem ser utilizados na presente invenção, incluem, mas não estão limitados a, heparina, heparano-sulfato, heparinóides, dermatano-sulfato, pentosano polissulfato, condroitino-sulfato e ácido hialurónico.

De acordo com a presente invenção, os mucopolissacáridos ácidos podem também ser misturados com veículos tópicos aceitáveis em farmácia. O veículo pode ser qualquer base comercializada incluindo, mas não limitado a ceras, petrolatum e glicéridos. Mais especificamente, o mucopolissacárido ácido pode ser misturado com bálsamos, pomadas ou ceratos contendo uma diversidade de agentes farmaceuticamente activos.

As composições preparadas de acordo com a presente invenção contêm pelo menos os componentes seguintes: (1) um mucopolissacárido ácido numa concentração eficaz sob o

ponto de vista farmacêutico; e (2) um gel aquoso constituído, numa base de 100 partes em peso, por (a) 15 a 50 partes, de preferência 15 a 25 partes do copolímero de blocos polioxietileno-polioxipropileno e (b) 50 a 85 partes, de preferência cerca de 75 a 85 partes de água.

O método da presente invenção consiste em administrar por via tópica a um ser humano ou animal, com um tecido lesionado ou doente, uma composição constituída por uma mistura de copolímero de blocos polioxietileno-polioxipropileno que tem a propriedade física de ser líquido à temperatura ambiente ou inferior a esta e de formar um gel à temperatura do corpo, e de um mucopolissacárido ácido. As composições foram descritas anteriormente.

As composições da presente invenção podem ser administradas esfregando, fazendo-as gotejar, vertendo-as, pulverizando-as ou ainda pincelando-as sobre o tecido lesionado ou doente. Além disso, as composições da presente invenção que contêm o copolímero e o mucopolissacárido ácido podem ser administradas introduzindo o tecido lesionado ou doente em uma solução, permitindo, deste modo, que a composição forme um gel sobre o tecido. De preferência, as composições da presente invenção são administradas de forma a que se forme uma camada de gel sobre o tecido lesionado ou doente, permitindo, assim, proteger este do meio ambiente.

Além disso, uma vez que o mucopolissacárido ácido está disperso no gel, este ficará em constante contacto com o tecido lesionado ou doente, acelerando, assim, a cicatrização do tecido. Deve entender-se que a administração tópica

das composições da presente invenção inclui a administração à superfície do corpo assim como a administração ao tecido exposto por cirurgia ou trauma.

As composições e métodos da presente invenção são particularmente eficazes para o tratamento de queimaduras. Estas queimaduras podem ser de origem química, térmica, eléctrica ou provocadas por radioactividade. A presente invenção é também eficaz no tratamento de outros tipos de lesões tecidulares, tais como as lesões traumáticas, incluindo mas não limitadas a, fracturas mistas, golpes, abrasões ou lesões provenientes de infecção por bactérias, fungos ou outros microrganismos.

Pode ser vantajoso adicionar agentes com actividade farmacêutica a estas composições da presente invenção dependendo do tipo de lesão a tratar. Por exemplo, se o tratamento se destinar a uma queimadura grave, de acordo com a presente invenção, podem adicionar-se às composições agntes antimicrobianos para controlar a infecção. O agente antimicrobiano pode ser um antibiótico, um agente antifúngico ou uma mistura destes. Os agentes antimicrobianos representativos que se podem utilizar na prática da presente invenção incluem, mas não estão limitados a, penicilinas, cefalosporinas, bacitracinas, aminoglicósidos e antibióticos polipéptidicos e os compostos bacteriastáticos, incluindo, mas não limitados a, cloranfenicol, tetraciclinas, macrólidos, sulfanamidas e ácido aminossalicílico. Os agentes antifúngicos que se podem utilizar na prática da presente invenção incluem, mas não estão limitados, a nistatina, anfotericina B e griseofuvina.

Na prática da presente invenção, podem ainda utilizar-se iões de prata. Os sais de prata que se podem utilizar na preparação dos geles da presente invenção são os sais de prata que se dissolvem de preferência na água com uma concentração mínima de 0,1% em peso. Os sais de prata representativos incluem nitrato de prata, acetato de prata, sulfato de prata e lactato de prata. A quantidade de sal de prata que produz um efeito favorável está compreendida entre cerca de 0,1% e 1,0% em peso do sal de prata com base no peso de água no gel.

Podem adicionar-se, opcionalmente, às composições da presente invenção factores de crescimento, tais como hormona de crescimento humana, factor de crescimento derivado de tecido, factor de crescimento epidérmico, factor de crescimento derivado de plaquetas, factor de crescimento de fibroblastos e/ou factor de crescimento do nervo, quer isoladamente quer em associação para reforçar o crescimento e desenvolvimento do tecido lesionado ou doente. Além disso, podem adicionar-se agentes anti-inflamatórios, para reduzir a inflamação do tecido lesionado ou doente.

As composições da presente invenção podem conter, opcionalmente, agentes anestésicos para alívio da dor quando são aplicados sobre o tecido lesionado ou doente. Os agentes anestésicos representativos, que se podem utilizar na presente invenção incluem, mas não estão limitados à, lidocaína e procaína.

A presente invenção é ilustrada melhor pelos exemplos seguintes, que não devem ser considerados como limitações ao seu âmbito. Pelo contrário, deve entender-se clara-

mente que é possível recorrer a vários outros aspectos, modificações e seus equivalentes, após a leitura da descrição, os quais podem ser sugeridos aos técnicos nesta matéria sem afastamento do espírito da presente invenção e/ou do âmbito das reivindicações apensas.

Exemplo I

Composição em gel para aplicação tópica eficaz para o tratamento de tecido lesionado ou doente, preparada com os componentes seguintes:

Partes	Componentes
10%	Copolímero
2%	Dermatano-sulfato
78%	Água

O copolímero deste Exemplo apresenta a fórmula geral seguinte:

$$HO(C_2H_4O)_b(C_3H_6O)_a(C_2H_4O)_bH$$

na qual o peso molecular da fracção hidrófoba (C_3H_6O) é aproximadamente 4 000 daltons e o peso molecular total do composto é 13 500 daltons, aproximadamente.

Exemplo II

Administra-se a composição do Exemplo I a um doente com uma queimadura em segundo grau no braço. Introduz-se a composição numa seringa e arrefece-se até à temperatura de 20°C, aproximadamente. Em seguida, aplica-se a composição lentamente à superfície da queimadura, deixando que a composição líquida forme um gel sobre a queimadura. A quantidade suficiente adicionada para formar um gel tem aproximadamente 0,2 cm de espessura.

Exemplo III

Prepara-se uma composição em gel para aplicação tópica eficaz para o tratamento de tecido lesionado ou doente utilizando os componentes seguintes:

Partes		Componentes
20%	.....	Copolímero
4%	.....	Heparina
0,5%	.....	Sulfato de gentamicina
75,5%	.....	Água

O copolímero deste exemplo apresenta a fórmula geral seguinte:

$$HO(C_2H_4O)_b(C_3H_6O)_a(C_2H_4O)_bH$$

na qual o peso molecular do hidrófobo (C_3H_6O) é cerca de

4 000 daltons e o peso molecular total do composto é 13 500 daltons, aproximadamente.

Exemplo IV

Administra-se a composição do Exemplo III a um doente com uma queimadura do primeiro grau na perna. Coloca-se a composição numa seringa e arrefece-se até uma temperatura de cerca de 20°C. Em seguida aplica-se lentamente a composição à superfície da queimadura deixando que o líquido da composição forme um gel na superfície da queimadura. A quantidade de composição que é necessário adicionar para formar um gel tem aproximadamente 0,2 cm de espessura.

Exemplo V

Composição em gel para aplicação tópica, eficaz para tratamento de tecido lesionado ou doente, preparada com os componentes seguintes:

Partes	Componentes
20%	Copolímero
1%	Dermatano-sulfato
0,5%	Sulfato de gentamicina
78,5%	Água

O copolímero deste Exemplo apresenta a fórmula geral seguinte:

$$HO(C_2H_4O)_b(C_3H_6O)_a(C_2H_4O)_bH$$

na qual o peso molecular do hidrófobo (C_3H_6O) é aproximadamente 4 000 daltons e o peso molecular total do composto é cerca de 13 500 daltons.

Exemplo VI

Administra-se a composição do Exemplo V a um doente com uma queimadura do terceiro grau no tronco. Introduz-se a composição numa seringa e arrefece-se até uma temperatura de cerca de 20°C. Aplica-se lentamente a composição mediante pulverização na superfície da queimadura, deixando que a composição líquida forme um gel sobre a queimadura. Adiciona-se quantidade suficiente da composição para formar um gel, com aproximadamente 0,2 cm de espessura.

Exemplo VII

Composição em gel para aplicação tópica eficaz para o tratamento de tecido lesionado ou doente, preparada utilizando os componentes seguintes:

Partes	Componentes
20%	Copolímero
1% mg/ml	Heparina
1% em peso	Lidocaína
78%	Água

O copolímero deste Exemplo tem a fórmula geral seguinte:

$$HO(C_2H_4O)_b(C_3H_6O)_a(C_2H_4O)_bH$$

na qual o peso molecular do hidrófobo (C_3H_6O) é aproximadamente de 4 000 daltons e o peso molecular total do composto é cerca de 13 500 daltons

Exemplo VIII

Administra-se a composição do Exemplo VII a um doente com uma queimadura do segundo grau no dorso provocada pelo sol. Introduz-se a composição numa seringa à temperatura ambiente. Em seguida, aplica-se lentamente, gota a gota, sobre a superfície da queimadura, deixando que a composição líquida forme um gel sobre esta. Adiciona-se quantidade suficiente da composição para formar um gel, com aproximadamente 0,1 cm de espessura.

Exemplo IX

Composição em gel para aplicação tópica, eficaz para o tratamento de queimaduras, preparada com os componentes seguintes:

Partes	Componentes
20%	Copolímero
5%	Dermatano
75%	Solução de cloreto de sódio

O copolímero (poloxâmero 407, BASF Corporation, Parisppany NJ) deste Exemplo tem a fórmula geral seguinte:

$$HO(C_2H_4O)_b(C_3H_6O)_a(C_2H_4O)_bH$$

na qual o peso molecular do hidrófobo (C_3H_6O) é cerca de 4 000 daltons e o peso molecular total do composto é de 13 500 daltons, aproximadamente.

Os efeitos da composição em gel de aplicação tópica no tratamento do tecido danificado por acção térmica foram estudados na cobaia com abundantes queimaduras. Subemeteram-se cobaias desprovidas de pêlos, anestesiadas profundamente, a agressão térmica no tecido colocando-lhes uma sonda metálica com 5 cm^2 e 80 g (aquecida a 80°C) sobre o dorso durante exactamente 5 segundos. Trinta minutos após a queimadura, os animais ou não foram tratados (controlos) ou foram tratados com gel a 20% de poloxâmero 407 sem dermatano ou com poloxâmero 407 a 20% e dermatano-sulfato a 5% (Scientific Protein Labs, Waunakee, WS). Os animais tratados receberam 0,5 ml de aplicações do artigo em teste apropriado 0,5; 1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 24; 28; 32; e 48 horas após a queimadura. Todos os animais foram observados em relação à área ferida, espessura da pele e eritema, em vários intervalos de tempo após a queima-

dura. Os cortes histológicos demonstraram que a redução na espessura cutânea se relacionava com uma redução na formação de novo colagénio (escara) na derme superficial.

O efeito da composição em gel de aplicação tópica na contracção da ferida está representado no Quadro III. As avaliações da ferida resultante da queimadura foram feitas determinando a distância entre pontos tatuados na periferia da ferida, imediatamente após a queimadura. Os dados demonstram claramente que a associação de heparina e copolímero tem um efeito significativo na contracção da ferida às 24 e às 72 horas.

Quadro III

Área lesionada

Tempo	Não tratada	Apenas Poloxâmero	Poloxâmero + Dermatano
30 Minutos	5,56±0,36	6,19±0,15	6,65±0,18
24 Horas	5,04±0,31	4,75±0,23	3,91±0,12
72 Horas	4,32±0,45	3,53±0,50	2,73±0,33

Os efeitos da aplicação tópica da composição em gel sobre a espessura da pele no modelo da queimadura estão apresentados no Quadro IV. Os animais tratados com poloxâmero/ /dermatano tinham menor espessura da pele comparados com os animais tratados apenas com poloxâmero ou com os animais de

controlo. Isto era especialmente evidente um dia após a queimadura.

Quadro IV

Espessura da pele

Tempo	Não tratada	Apenas Poloxâmero	Poloxâmero + Dermatano
1º Dia	7,43±0,32	7,30±0,52	5,70±0,34
2º Dia	4,30±0,86	4,57±0,37	4,67±0,15
3º Dia	5,57±0,97	4,50±0,25	3,80±0,10
14º Dia	4,57±0,27	3,78±0,15	3,30±0,38

Os efeitos da aplicação tópica da composição em gel sobre o eritema, no modelo de queimadura, estão representados no Quadro V. Classificou-se o eritema numa escala em que se atribuio o valor zero para muito pouco ou ausência de eritema e 3 para o máximo de eritema. Como se pode observar no Quadro V, os animais que foram tratados com a associação de poloxâmero/dermatano apresentaram menos eritema do que os animais tratados apenas com poloxâmero ou que não foram tratados.

Quadro V

Eritema (0 a 3)

Tempo	Não tratada	Apenas Poloxâmero	Poloxâmero + Dermatano
30 Minutos	3 ± 0	3 ± 0	3 ± 0
24 Horas	3 ± 0	$0,9\pm0,1$	$0,7\pm0,2$
72 Horas	2 ± 0	$0,7\pm0,7$	0 ± 0
1 Semana	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0

Evidentemente que deve entender-se que a descrição anterior apenas se refere aos aspectos preferidos da presente invenção, sendo possíveis numerosas modificações ou alterações sem afastamento do espírito nem do âmbito desta invenção como é indicado pelas reivindicações apensas.

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

1.- Processo para a preparação de composições farmacêuticas para o tratamento de lesões ou doenças tecidulares, caracterizado pelo facto de se incluir uma solução de:

a) um bloco copolimérico de polioxietileno-polioxipropileno de fórmula geral

$HO(C_2H_4O)_b(C_3H_6O)_a(C_2H_4O)_bH$

na qual

a representa um número inteiro de grupos hidrófobos de fórmula C_3H_6O, com um peso molecular médio compreendido entre 2250 e 6000 daltons; e

b representa um número inteiro de grupos hidrófilos de fórmula C_2H_4O formando entre 50 e 90% em peso do copolímero;

b) conjuntamente com uma quantidade eficaz de sulfato de dermatano, compreendida de preferência entre 10 mg/ml e 100 mg/ml.

2.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de o grupo hidrófobo representado pela fórmula C_3H_6O ter um peso molecular médio compreendido entre 2750 e 4000 daltons.

3.- Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo facto de o grupo hidrófobo, representado pela fórmula C_3H_6O, ter um peso molecular médio de 4000 daltons, aproximadamente.

4.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de se incluir também um composto antimicrobiano.

5.- Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo facto de o composto antimicrobiano ser um composto com actividade antibacteriana, tal como bacitracina, penicilina, cefalosporina, tetraciclina e cloranfenicol.

6.- Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo facto de o composto antimicrobiano ser um agente antifúngico, tal como nistatina, anfotericina B e griseofuvina.

7.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de se incluir também um agente anti-inflamatório, tal como hidrocortisona e triamcinolona-acetonido.

8.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de se incluir ainda um factor de crescimen

to, tal como a hormona do crescimento humano.

9.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de ainda se incluir um agente anestésico, tal como lidocaína e procaína.

10.- Método para o tratamento de lesões ou doenças tecidulares em um ser humano ou em um animal, caracterizado pelo facto de se aplicar por via tópica a esse ser humano ou a esse animal uma solução aquosa contendo:

a) uma concentração compreendida entre 15 e 50% em peso de um bloco copolimérico de polioxietileno-polioxipropileno de fórmula geral

$HO(C_2H_4O)_b(C_3H_6O)_a(C_2H_4O)_bH$

na qual

a representa um número inteiro de grupos hidrófobos de fórmula C_3H_6O, com um peso molecular médio compreendido entre 2250 e 6000 daltons; e

b representa um número inteiro de grupos hidrófilos de fórmula C_2H_4O constituindo entre 50 e 90% em peso do copolímero; e

b) uma quantidade eficaz compreendida entre 0,05 e 15% em peso de um ácido mucopolissacárido.

11.- Método de acordo com a reivindicação 10, carac-

terizado pelo facto de se escolher o ácido mucopolissacárido entre heparina sulfato de heparano, hiparinoides, sulfato de dermatano polissulfato de pentosano, sulfato de condroitano e ácido hialurônico.

12.- Método de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo facto de o ácido mucopolissacárido ser a heparina, contendo a solução uma concentração de ácido mucopolissacárido compreendida entre 0,05 e 15% em peso, e estando a concentração de heparina compreendida entre 10 mg/ml e 100 mg/ml.

13.- Método de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo facto do ácido mucopolissacárido ser o sulfato de dermatano.

14.- Método de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo facto de o ácido mucopolissacárido possuir actividade anticoagulante mínima.

15.- Método de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo facto de o grupo hidrófobo representado pela fórmula C_3H_6O ter um peso molecular médio compreendido entre 2750 e 4000 daltons.

16.- Método de acordo com a reivindicação 15, carac-

terizado pelo facto de o grupo hidrófobo, representado pela fórmula C_3H_6O, ter um peso molecular médio aproximado de 4000 daltons.

17.- Método de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo facto de se incluir na composição também um composto antimicrobiano.

18.- Método de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo facto de o composto antimicrobiano ser um composto antibacteriano, tal como bacitracina, penicilina, cefalosporina, tetraciclina e cloranfenicol.

19.- Método de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo facto de o composto antimicrobiano ser um composto antifúngico, tal como nistatina, anfotericina B e griseofuvina.

20.- Método de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo facto de se incluir ainda na composição um agente anti-inflamatório, tal como hidrocortisona e triamcinolona-acetonido.

21.- Método de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo facto de também se incluir na composição com

agente anestésico, tal como lidocaína e procaína.

22.- Método para tratar queimaduras em um ser humano ou em um animal, caracterizado pelo facto de se aplicar por via tópica, a esse ser humano ou a esse animal uma composição para queimaduras constituída por:

a) uma quantidade eficaz compreendida entre 15 e 50 partes em peso, com base em 100 partes em peso, de um bloco copolimérico de polioxietileno-polioxipropileno de fórmula geral

$HO(C_2H_4O)_b(C_3H_6O)_a(C_2H_4O)_bH$

na qual

a representa um número inteiro de grupos hidrófobos de fórmula C_3H_6O, com um peso molecular médio compreendido entre 2250 e 6000 daltons; e

b representa um número inteiro de grupos hidrófilos de fórmula C_2H_4O, constituindo entre 50 e 90% em peso do copolímero; e

b) uma quantidade eficaz de um ácido mucopolissacárido, compreendida entre 10 mg/ml e 100 mg/ml.

23.- Método de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo facto de se escolher o ácido mucopolissacárido entre heparina, sulfato de heparina, heparinoides, heparina de baixo peso molecular, sulfato de dermatano, polissulfato

de pentosano, sulfato de condroitano e ácido hialurónico.

24.- Método de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo facto de o ácido mucopolissacárido ser heparina.

25.- Método de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo facto de o ácido mucopolissacárido ser sulfato de dermatano.

26.- Método de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo facto de o ácido mucopolissacárido ter uma actividade anticoagulante mínima.

27.- Método de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo facto de o grupo hidrófobo representado pela fórmula C_3H_6O, ter um peso molecular médio compreendido entre 2750 e 4000 daltons, aproximadamente.

28.- Método de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo facto de o grupo hidrófobo representado pela fórmula C_3H_6O, ter um peso molecular médio aproximado de 4000 daltons.

29.- Método de acordo com a reivindicação 22, carac-

terizado pelo facto de se incluir na composição um composto antimicrobiano.

30.- Método de acordo com a reivindicação 29, caracterizado pelo facto de o composto antimicrobiano ser um composto antibacteriano, tal como bacitracina, penicilina, cefalosporina, tetraciclina e cloranfenicol.

31.- Método de acordo com a reivindicação 29, caracterizado pelo facto de o composto antimicrobiano ser um agente antifúngico, tal como nistatina, anfotericina B e griseofuvina.

32.- Método de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo facto de também se incluir na composição um agente anti-inflamatório, tal como hidrocortisona e triamcinolona-acetonido.

33.- Método de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo facto de a composição também conter um agente anestésico, tal como lidocaína e procaína.

Lisboa, 09 de Abril de 1992

O Agente Oficial da Propriedade Industrial

R E S U M O

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO BLOCOS COPOLIMÉRICOS DE POLIOXIETILENO-POLIOXIPROPILENO APROPRIADAS PARA O TRATAMENTO TÓPICO DE LESÕES OU DE DOENÇAS TECIDULARES"

Descreve-se um processo para a preparação de composições farmacêuticas para tratar por via tópica lesões ou doenças tecidulares e queimaduras, em um ser humano ou um animal, caracterizado por se incluir, em solução, um bloco copolimérico de polioxietileno-polioxipropileno de fórmula geral

$$HO(C_2H_4O)_b(C_3H_6O)_a(C_2H_4O)_bH$$

conjuntamente com uma quantidade eficaz de um ácido mucopolissacárido.

Refere-se ainda um método de tratamento das lesões ou doenças tecidulares e queimadura que consiste em se aplicar topicamente as composições farmacêuticas preparadas de acordo com o processo citado antes.

Lisboa, 09 de Abril de 1992

O Agente Oficial da Propriedade Industrial