

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

(21) **PI0710315-8 A2**

(22) Data de Depósito: 06/04/2007
(43) Data da Publicação: 09/08/2011
(RPI 2118)



(51) Int.Cl.:

C08B 37/00 2006.01
C08B 37/02 2006.01
C08B 37/04 2006.01
C08B 37/08 2006.01
C08B 37/14 2006.01
C08B 15/06 2006.01
A61K 47/36 2006.01

(54) Título: **DEXTRANO E/OU DERIVADO DE DEXTRANO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODOS DE TRATAMENTO OU FORMULAÇÃO DE MEDICAMENTOS, E, UTILIZAÇÃO DE DEXTRANOS E/OU DERIVADOS DE DEXTRANOS E/OU DE COMPOSIÇÕES**

(30) Prioridade Unionista: 07/04/2006 FR 06/03130, 10/04/2006 US 60/790532

(73) Titular(es): Adocia

(72) Inventor(es): Gérard Soula, Olivier Soula, Rémi Soula

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

(86) Pedido Internacional: PCT FR2007000595 de 06/04/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/116143 de 18/10/2007

(57) Resumo: DEXTRANO E/OU DERIVADO DE DEXTRANO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODOS DE TRATAMENTO OU FORMULAÇÃO DE MEDICAMENTOS, E, UTILIZAÇÃO DE DEXTRANOS E/OU DERIVADOS DE DEXTRANOS E/OU DE COMPOSIÇÕES. A presente invenção refere-se a um dextrano e/ou derivado de dextrano bifuncionalizado por pelo menos um radical imidazolila Im e pelo menos um grupamento hidrofóbico Hy, os referidos radical e grupamento sendo, cada um, idêntico e/ou diferente, e, enxertados ou ligados ao dextrano e/ou derivado de dextrano por um ou vários braços de ligação R, Ri ou Rh e funções F, Fi ou Fh e as composições farmacêuticas compreendendo um dos referidos dextranos e pelo menos um princípio ativo.



“DEXTRANO E/OU DERIVADO DE DEXTRANO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODOS DE TRATAMENTO OU FORMULAÇÃO DE MEDICAMENTOS, E, UTILIZAÇÃO DE DEXTRANOS E/OU DERIVADOS DE DEXTRANOS E/OU DE COMPOSIÇÕES”

5 A presente invenção refere-se a novos polímeros biodegradáveis à base de polissacarídeos e mais particularmente dextranos.

Estes polímeros são úteis notadamente para a administração de princípio(s) ativo(s) (PA) aos homens e aos animais com um fim terapêutico e/ou profilático. Estes polímeros podem igualmente servir para potencializar e
10 proteger os princípios ativos endógenos.

Estes polímeros foram concebidos para responder a várias aplicações:

- a liberação sistêmica de PA, como proteínas como insulina, o hormônio de crescimento,
- 15 • a liberação local de PA tais como os fatores de crescimento como os "Transforming Growth Factors" ou os "Bone Morphogenic Proteins",
- a cultura celular *in vitro*,
- o implante *In vivo* de células,
- 20 • a cicatrização em que os PA são fatores de crescimento endógenos.

Apesar das pesquisas realizadas nestes domínios, numerosos problemas persistem para cada uma destas aplicações. A princípio, no que se refere à liberação sistêmica de proteínas, seria desejável manter constante a concentração do PA em uma duração grande. Ora, no caso do produto Lantus
25 para a insulina, por exemplo, a concentração é variável durante o dia podendo conduzir a hiperglicemias. No caso da administração de fatores de crescimento que são potentes agentes terapêuticos locais, um dos problemas principais consiste em os manter em seu sítio de administração a fim de evitar sua circulação sistêmica como é resumido no artigo de Seeherman, Cytokines

and Growth Factors Reviews, 2005, 16, 329-345. No caso da cultura celular, o suprimento de fatores de crescimento é reconhecido por ser benéfico. No entanto, em razão da baixa estabilidade destas moléculas em solução, grandes quantidades destes agentes onerosos devem ser utilizadas.

5 Existe, portanto, uma necessidade não atendida de composições farmacêuticas permitindo:

- estender o tempo de liberação de PA sistêmicos como a insulina ou o hGH,
- reter o princípio ativo no sítio de administração por exemplo no
- 10 caso onde o PA é um fator de crescimento,
- limitar a quantidade de PA, geralmente fatores de crescimento empregados na cultura celular,
- favorecer a ação de PA endógenos notadamente no caso da cicatrização.

15 Apesar de numerosas tentativas de desenvolvimento de novos polímeros para atingir estes objetivos médicos, somente os PLAGA foram aprovados até agora no domínio de "Drug Delivery". Estes polímeros formam, em meio aquoso, sólidos densos que contém o PA. Neste caso, o PA pode ser liberado durante várias semanas, o que é um dos objetivos

20 procurados. Um exemplo de formulação é o Nutropin Depot desenvolvido por Alkermes e Genentech para a liberação prolongada (2 semanas) do hormônio de crescimento humano descrito na patente WO 95/29664.

No entanto, esta abordagem sofre de numerosos inconvenientes como:

- 25 • um efeito dito "burst" isto é, que uma parte significativa do PA é liberada imediatamente após a injeção.
- uma degradação química do polímero PLAGA que forma os ácidos lácticos e glicólicos no seio do sólido os quais catalisam a degradação do polímero, assim como em alguns casos, a do PA.

- o aumento local da acidez é fonte de alimentação. Estes dois fenômenos são descritos no artigo de Anderson Adv. Drug Del Rev. 1997, 28, 5-24.

5 Por todas estas razões, a Nutropin Depot foi recentemente retirada do mercado.

Atrix descreve na patente US 5 990 194, a utilização de PLAGA para a liberação de um peptídeo o leuprolídeo sob o nome de Atrigel que é uma formulação à base de solvente orgânico. Além dos problemas ligados ao PLAGA mencionados acima, esta tecnologia apresenta os defeitos
10 seguintes:

- a injeção de um solvente orgânico. No caso do Atrigel, este solvente é classificado dentre os compostos CMR.
- Este sistema se aplica dificilmente às proteínas devido ao efeito desnaturante de NMP.

15 Outras formulações visando a liberação controlada de PA farmacêuticos empregam polímeros reticuláveis, mas apesar dos numerosos esforços de pesquisa, nenhum biomaterial implicado nas composições farmacêuticas permitiu resolver tanto a exigência da injetabilidade como a da retenção no sítio da administração do princípio ativo para controlar sua
20 liberação sistêmica ou local.

A presente invenção refere-se a novos polissacarídeos mais particularmente dextranos, bifuncionalizados por, pelo menos, um radical imidazolila Im e pelo menos um grupamento hidrofóbico Hy que permitem atender às aplicações visadas acima que não encontraram solução até agora.
25 Dentre os polissacarídeos funcionalizados, conhece-se, partir da patente WO 99/09067, pectinas (galacturonanos) cujos ácidos são modificados por amins e, notadamente, uma amina portadora de um núcleo imidazol. Estes polímeros mono-funcionalizados não são anfífilicos.

Outros polissacarídeos monofuncionalizados por grupamentos

hidrofóbicos são conhecidos do versado. Os trabalhos de Akiyoski et al (J. Controlled Release, 1998, 54, 313-320) descrevem pululanos modificados por colesterol para a liberação controlada da insulina.

5 Dellacherie et al descrevem os derivados de hialuronano modificados por cadeias alquilas graxas em C12 ou C18 na patente FR 2799763. Esta equipe também descreveu no patente FR2781677 derivados de alginato modificados pelas cadeias alquilas graxas.

10 Dentre os dextranos funcionalizados, os carboximetildextranos de Biodex descritos na patente US 6 646 120 são modificados pela benzilamina que é um grupamento hidrofóbico. Estes polímeros não são funcionalizados por um radical imidazolila.

15 Dellacherie et al igualmente descreveram dextranos funcionalizados por um hidrófobo (Durand A, et al, Biomacromolecules 2006, 7, 958-964) (Durand, Alain et al *Colloid Polym. Sci.* 2006, 284, 536-545) obtidos por reação das funções hidroxilas do dextrano sobre os epóxidos (éter fenilglicídílico, 1,2-epoxioctano ou 1,2-epoxidodecano). Os polímeros descritos não são bifuncionalizados e não tem radical imidazolila.

20 Bauer et al descrevem dextranos funcionalizados por ácidos graxos, C10 a C14, na patente US 5 750 678. Estes polímeros são igualmente monofuncionalizados.

Uma revisão recente de polímeros funcionais à base de dextranos (Heinze, Thomas et al, *Adv. Polym Sci* 2006, 205, 199-291) não citou o dextrano bifuncionalizado por um hidrófobo e um radical imidazolila.

25 Conhece-se também, a partir de WO92/20349, composições insolúveis na água por modificação química de polissacarídeos aniônicos por nucleófilos. Dentre os nucleófilos, figuram a histidina e alguns de seus derivados mas estes polímeros são monofuncionais.

Assim, nenhum polissacarídeo, e mais particularmente nenhum dextrano bifuncionalizado de acordo com a invenção é conhecido da

arte anterior.

A invenção refere-se, portanto, a um polissacarídeo bifuncionalizado por pelo menos um radical imidazolila Im e pelo menos um grupamento hidrofóbico Hy, os referidos radical e grupamento sendo, cada um, idêntico e/ou diferente e, enxertados ou ligados ao polissacarídeo por um ou vários braços de ligação R, Ri ou Rh e funções F, Fi ou Fh.

Em uma forma de realização, o polissacarídeo de acordo com a invenção é selecionado dentre o grupo consistindo de hialuronanos, os alginatos, as quitosanas, os galacturonanos, a condroitina-sulfato, os dextranos, os carboximetildextranos ou as carboximetilceluloses.

Em uma forma de realização, o polissacarídeo de acordo com a invenção é selecionado dentre o grupo consistindo de hialuronanos, os alginatos, as quitosanas, os carboximetildextranos.

Em uma forma de realização, o polissacarídeo de acordo com a invenção é selecionado dentre o grupo consistindo de dextranos, os carboximetildextranos.

A invenção refere-se portanto a um dextrano e/ou derivado do dextrano, bifuncionalizado por pelo menos um radical imidazolila Im e pelo menos um grupamento hidrofóbico Hy, os referidos radical e grupamento sendo, cada, idêntico e/ou diferente e, enxertados ou ligados ao dextrano e/ou derivado de dextrano por um ou vários braços de ligação R, Ri ou Rh e funções F, Fi ou Fh.

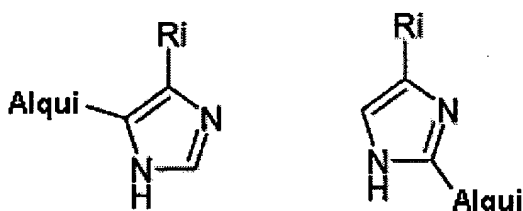
- R representa um braço de ligação constituído por uma ligação química ou de uma cadeia compreendendo entre 1 e 18 átomos de carbono, eventualmente ramificada e/ou insaturada compreendendo um ou vários heteroátomos, como O, N e/ou S,

R será denominado Ri quando porta um radical imidazolila e Rh quando porta um grupamento hidrofóbico, Ri e Rh sendo idênticos ou diferentes,

- F representa uma função selecionada dentre as funções éster, tioéster, amida, carbonato, carbamato, éter, tioéter ou amina,

F será denominado Fi quando ele porta um radical imidazolila e Fh quando porta um grupamento hidrofóbico, Fi e Fh sendo idênticos ou diferentes.

- Im representa um radical imidazolila, eventualmente substituído sobre um dos carbonos por um grupamento alquila (alqui) em C1 a C4 de fórmula



- Hy representa um grupamento hidrofóbico selecionado dentre os grupamentos:

- alquila linear ou ramificada em C8 a C30, eventualmente insaturada e/ou contendo um ou vários heteroátomos como O, N ou S.
- alquilarila ou arilalquila linear ou ramificada em C8 a C30, eventualmente insaturada e/ou contendo eventualmente um heteroátomo,
- policíclico em C8 a C30 eventualmente insaturado,

o referido dextrano e/ou derivado do dextrano sendo anfifílico quando está em solução.

Em uma forma de realização, ele é anfifílico em pH ácido.

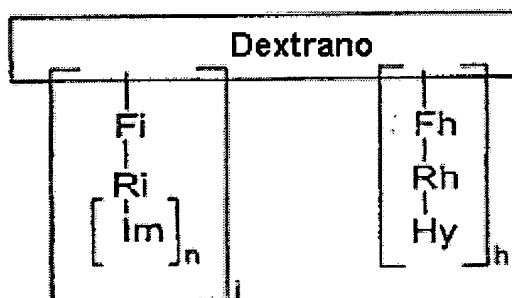
Entende-se por dextrano de acordo com a invenção na sequência do texto dextrano e os derivados de dextrano.

Os derivados de dextrano são em uma forma de realização selecionados dentre os derivados carboxilados.

Os derivados carboxilados do dextrano são mais particularmente selecionados dentre os carboximetildextranos e os produtos

de reação entre o anidrido succínico e o dextrano.

De acordo com a invenção, o dextrano e/ou derivado do dextrano bifuncionalizado pode responder às fórmulas gerais seguintes:

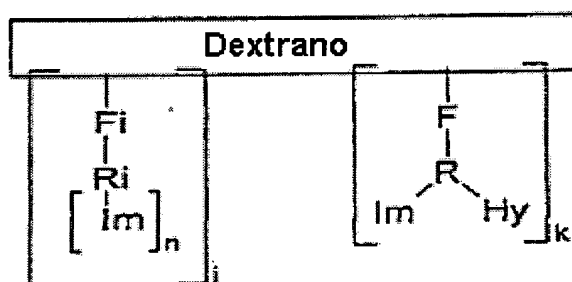


Fórmula I

n está compreendido entre 1 e 3,

5 i representa a fração molar do radical imidazolila em relação a uma unidade monossacarídica compreendida entre 0,1 e 0,9,

h representa a fração molar do grupamento hidrofóbico em relação a uma unidade monossacarídica compreendida entre 0,01 e 0,5,



Fórmula II

n está compreendido entre 1 e 3,

10 i representa a fração molar do radical imidazolila em relação a uma unidade monossacarídica compreendida entre 0 e 0,9.

k representa a fração molar do grupamento hidrofóbico em relação a uma unidade monossacarídica compreendida entre 0,01 e 0,5.

15 De modo surpreendente, os dextrans bifuncionalizados por pelo menos um radical imidazolila e pelo menos um grupo hidrofóbico de acordo com a invenção formam depósitos endurecidos a pH fisiológico permitindo, ao mesmo tempo, a retenção do PA no polímero. Assim, os princípios ativos ficam retidos no sítio de injeção in vivo sem serem nem

degradados nem desnaturados.

Por formação de depósitos, entende-se que o polímero pode ou formar um sólido, ou um hidrogel.

Um hidrogel é um tipo de colóide obtido em meio aquoso, em
5 que um líquido contém um sólido formando uma fina rede que se estende em todo o sistema. As fases sólidas e líquidas são contínuas.

Dois tipos de dextranos bifuncionalizados respondem a esta invenção, os dextranos catiônicos e os dextranos aniônicos.

Os dextranos catiônicos de acordo com a invenção tem a
10 propriedade de formar uma solução homogênea em um intervalo de pH inferior a 6, e de formar depósitos endurecidos a um pH próximo do pH fisiológico.

Em pH próximo do pH fisiológico, todos ou parte dos
segmentos de imidazolilas carregados e portanto hidrofílicos vão se
15 transformar em segmentos neutros, o que acarreta a formação de depósitos endurecidos.

Este efeito de formação de depósitos endurecidos pode ser
combinado com um efeito de reticulação física por coordenação dos núcleos
imidazolilas do polímero, e eventualmente presentes no princípio ativo, aos
20 metais de transição polivalentes como o zinco. Esta coordenação só ocorre a um pH superior a 6.

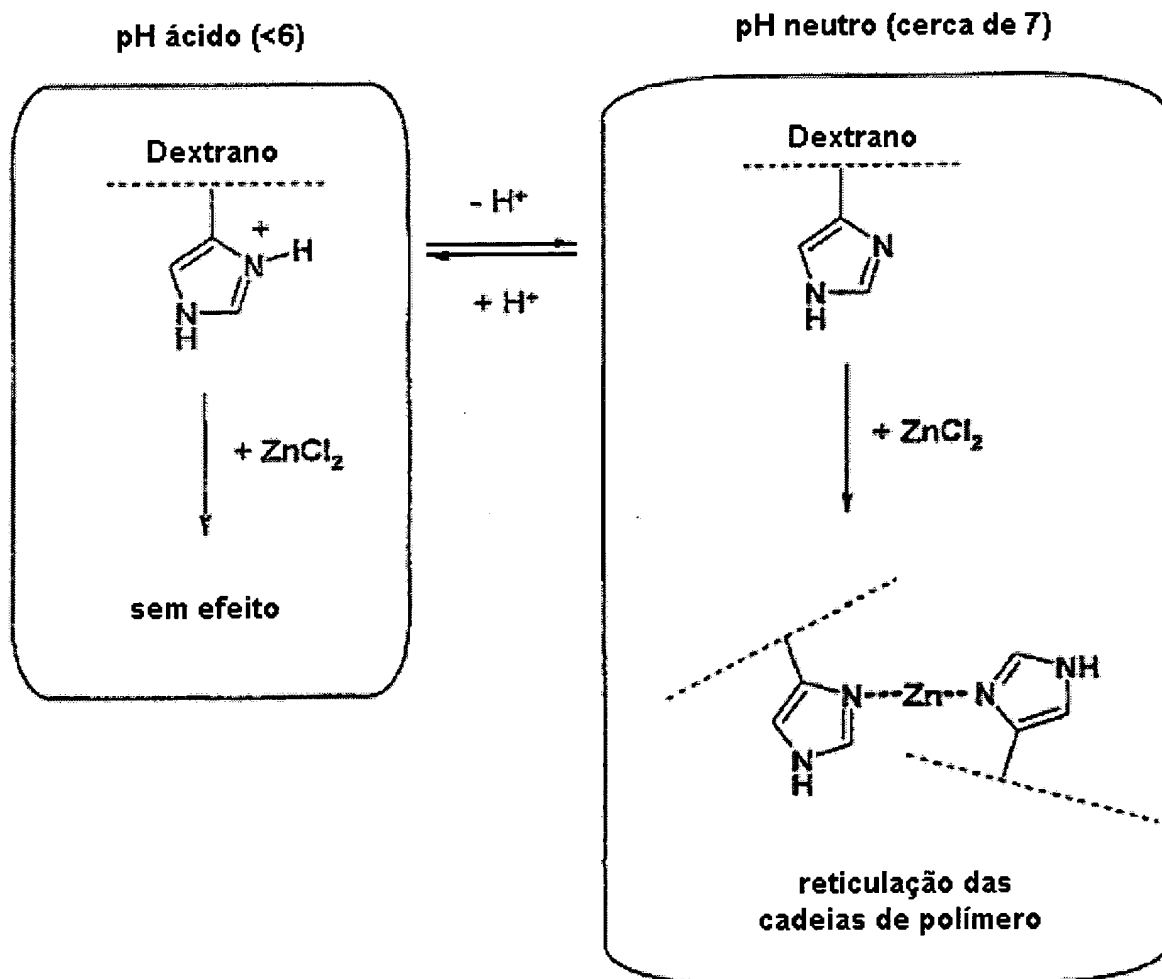
Os dextranos aniônicos de acordo com a invenção tem a
propriedade de formar uma solução homogênea a pH neutro e de formar
depósitos endurecidos a um pH próximo do pH fisiológico em presença de
25 sais de metais de transição.

Quando eles formam uma solução homogêneo, os dextranos de
acordo com a invenção são anfífilicos e portanto solubilizados sob forma de
micelas e/ou de nanopartículas.

Em pH próximo do pH fisiológico, a formação de depósitos

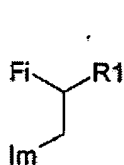
endurecidos induzida por um efeito de reticulação física se produz por coordenação dos núcleos imidazolila do polímero e eventualmente presentes sobre o princípio ativo, em metais de transição polivalentes como o zinco.

- 5 O esquema seguinte representa o modo de ação dos sais de metais em pH fisiológico com as imidazolilas levada pelo polímero ou o PA.

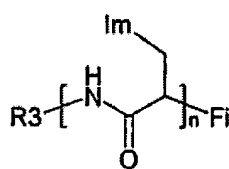


Em função das propriedades dos polímeros permitindo obter depósitos endurecidos em pH fisiológico, as formulações injetáveis serão realizadas nas zonas de pH em que os referidos polímeros formam uma solução homogênea.

- 10 Em uma forma de realização, o dextrano e/ou derivado do dextrano de acordo com a invenção é caracterizado em que o grupo Ri, quando não é uma ligação, é selecionado dentre os grupos seguintes:

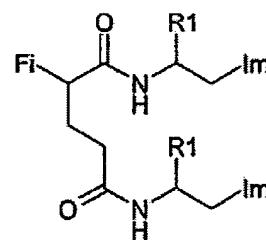


R1 = H, COOH, COOR2, CONH2



n = 1-6

R3 = H, R2, Hy

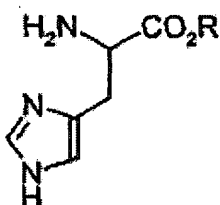


R2 sendo selecionado dentre os radicais alquila compreendendo de 1 a 18 átomos de carbono.

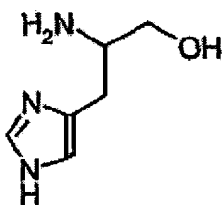
Em uma forma de realização, o dextrano e/ou derivado do dextrano de acordo com a invenção é caracterizado em que o grupo Ri é uma
5 ligação.

Em uma forma de realização, o dextrano e/ou derivado do dextrano de acordo com a invenção é caracterizado em que o grupamento imidazol- Ri é selecionado dentre os grupamentos obtidos por enxerto de um éster de histidina, de histidinol, de histidinamida ou de histamina.

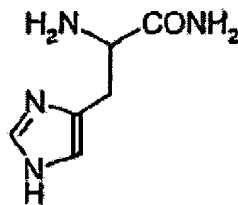
Estes derivados de imidazol podem ser representados como a
10 seguir:



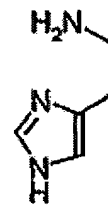
Éster de histidina
R=Et, [93923-84-3]
R=Me, [7389-87-9]



Histidinol
[1596-64-1]



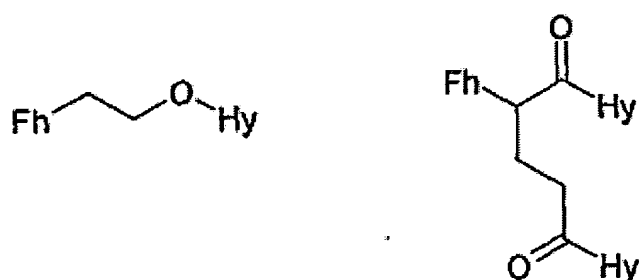
Histidinamida
[71666-95-0]



Histamina
[51-45-6]

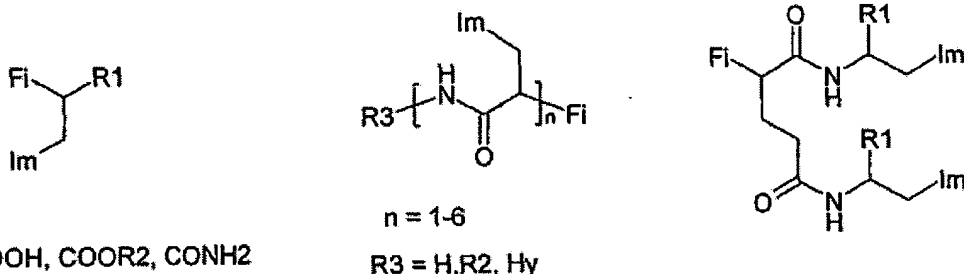
Em uma forma de realização, o dextrano e/ou derivado do dextrano de acordo com a invenção é caracterizado em que Hy será selecionado no grupo constituído pelos ácidos graxos, os álcoois graxos, as
15 aminas graxas, os derivados de colesterol cujo ácido cólico, os fenóis portanto o alfa-tocoferol.

Em uma forma de realização, o dextrano e/ou derivado do dextrano de acordo com a invenção é caracterizado em que o grupo Rh quando não é uma ligação é selecionado nos grupos:



Em uma forma de realização, o dextrano e/ou derivado do dextrano de acordo com a invenção é caracterizado em que o grupo Rh é uma ligação.

Em uma forma de realização, o dextrano e/ou derivado do dextrano de acordo com a invenção é caracterizado em que o grupo Ri,
5 quando ele não é uma ligação, é selecionado nos grupos



$R1 = H, COOH, COOR2, CONH2$

R2 sendo selecionado dentre os radicais alquila compreendendo de 1 a 18 átomos de carbono,
e o grupo Rh é uma ligação.

Em uma forma de realização, o dextrano e/ou derivado do dextrano de acordo com a invenção é caracterizado em que o grupamento imidazol-Ri é selecionado dentre os ésteres de histidina, o histidinol, a histidinamida ou a histamina.

Em uma forma de realização, o dextrano e/ou derivado do dextrano de acordo com a invenção é caracterizado em que Hy será
15 selecionado no grupo constituído por ácidos graxos, os álcoois graxos, as aminas graxas, os derivados de colesterol dos quais o ácido cólico, os fenóis dos quais alfa-tocoferol, os aminoácidos hidrofóbicos.

Os aminoácidos hidrofóbicos são selecionados dentre os
20 derivados do triptofano, como o éster etílico do triptofano, os derivados da

fenilalanina, os derivados da leucina, os derivados da valina, os derivados da isoleucina.

O dextrano e/ou derivado do dextrano pode ter um grau de polimerização m compreendido entre 10 e 10.000.

5 Em uma forma de realização, ele tem um grau de polimerização m compreendido entre 10 e 1000.

Em uma outra forma de realização, ele tem um grau de polimerização m compreendido entre 10 e 500.

10 A invenção refere-se igualmente a uma composição farmacêutica compreendendo um dos dextranos e/ou derivados do dextranos de acordo com a invenção como descrito previamente e pelo menos um princípio ativo.

15 Entende-se, por princípio ativo, um produto sob forma de entidade química única ou sob forma de uma combinação tendo uma atividade fisiológica. O referido princípio ativo pode ser exógeno, isto é, que é suprida pela composição de acordo com a invenção. Ele pode ser igualmente endógeno, por exemplo os fatores de crescimento que serão secretados em uma ferida durante a primeira fase de cicatrização e que poderão ser retidos sobre a referida ferida pela composição de acordo com a
20 invenção.

A invenção refere-se igualmente a uma composição farmacêutica compreendendo um dos dextranos e/ou derivados do dextrano de acordo com a invenção, como descrito previamente e um sal de metal de transição.

25 Em uma forma de realização, o metal de transição é selecionado no grupo constituído pelo zinco, o ferro, o cobre e o cobalto.

A invenção refere-se igualmente a uma composição farmacêutica de acordo com a invenção como descrito previamente caracterizada em que ela se apresenta sob forma de uma solução homogênea

ou de uma suspensão em água com pH inferior a 6.

5 A invenção refere-se igualmente a uma composição farmacêutica de acordo com a invenção como descrita previamente caracterizada em que a solução homogênea e/ou a suspensão a pH inferior a 6 é constituída de micelas e/ou nanopartículas. Entende-se por nanopartículas os objetos em suspensão na água cujo diâmetro médio é inferior a 600 nm.

10 A invenção refere-se igualmente a uma composição farmacêutica de acordo com a invenção como descrito previamente caracterizada em que ela se apresenta sob forma de uma suspensão de micropartículas em água a um pH próximo do pH fisiológico. Entende-se por micropartículas os objetos cujo diâmetro médio é superior a 600 nm e por pH próximo do pH fisiológico, um pH compreendido entre 6 e 8.

15 A invenção refere-se igualmente a uma composição farmacêutica de acordo com a invenção como descrito previamente caracterizada em que ela é administrável por via intravenosa, intramuscular, intraóssea, sub-cutânea, transdérmica, ocular.

A invenção refere-se igualmente a uma composição farmacêutica de acordo com a invenção como descrito previamente caracterizada em que ela é administrável por via oral, nasal, vaginal, bucal.

20 A invenção refere-se igualmente a uma composição farmacêutica de acordo com a invenção como descrito previamente caracterizada em que ela se apresenta sob forma sólida.

25 A invenção refere-se igualmente a uma composição farmacêutica de acordo com a invenção como descrito previamente caracterizada em que ela é obtida por uma formação de depósitos endurecidos controlada pelo pH.

Em uma forma de realização, a formação de depósitos endurecidos é realizada a pH superior a 6,5.

A invenção refere-se igualmente a uma composição

farmacêutica de acordo com a invenção como descrito previamente caracterizada em que ela é obtida por secagem e/ou liofilização.

5 A invenção refere-se igualmente a uma composição farmacêutica de acordo com a invenção como descrito previamente caracterizada em que ela é administrável sob forma de *stent*, filme ou "revestimento" de biomateriais implantáveis, implante.

A invenção refere-se igualmente a uma composição como descrito previamente caracterizada em que ela sofre uma reticulação física no sítio da injeção.

10 A invenção refere-se igualmente a uma composição como descrito previamente caracterizada em que ela permite a retenção do princípio ativo no sítio da injeção.

15 As composições farmacêuticas de acordo com a invenção são obtidas pelas técnicas de galênica clássica conhecidas do versado na técnica e serão preparadas seja industrialmente seja extemporaneamente.

20 A invenção refere-se igualmente a uma composição farmacêutica de acordo com a invenção como descrita previamente caracterizada em que o princípio ativo é selecionado dentre o grupo consistindo de proteínas, glicoproteínas, peptídeos e moléculas terapêuticas não peptídicas.

25 De acordo com invenção, as proteínas ou glicoproteínas são selecionadas dentre os hormônios como a insulina, o hGH, dentre os fatores de crescimento como os membros da super-família de proteínas morfogênicas de osso (BMP), os fatores de crescimento derivados de plaquetas (PDGF), os fatores de crescimento de insulina (IGF), os fatores de crescimento de nervos (NGF), os fatores de crescimento endotelial vascular (VEGF), os fatores de crescimento de fibroblastos (FGF), os fatores de crescimento epidérmico (EGF), as citocinas do tipo interleucinas (IL) ou interferons (IFN).

Dentre as aplicações médicas em terapêutica, pode-se citar:

- a liberação local de PA como os fatores de crescimento como os TFG, BMP, PDGF, NGF, VEGF, IGF, FGF, EGF,
- a liberação sistêmica de PA como proteínas como a insulina, o hormônio de crescimento, EPO, IL, IFN,
- 5 • a administração *in vivo* de células,
- a cultura celular *in vitro*,
- a cicatrização em que os PA são fatores de crescimento endógenos.

As composições de acordo com a invenção como descritas previamente em que o princípio ativo é selecionado dentre o grupo
10 consistindo de proteínas, glicoproteínas, os peptídeos e moléculas terapêuticas não peptídicas, compreendem entre 0,005% e 2 % em peso de princípio ativo em relação ao peso total da composição.

Em uma forma de realização, as composições compreendem entre 0,01% e 0,5% em peso de proteínas, glicoproteínas, peptídeos e
15 moléculas terapêuticas não peptídicas em relação ao peso total da composição.

Entre as aplicações médicas citadas na liberação local de fatores de crescimento, particularmente BMP, os tratamentos locais dos ossos fragilizados pela osteoporose são visados. Estes tratamentos consistem em
20 regenerar o ou os mais possíveis de serem quebrados porque submetidos a fortes tensões físicas, particularmente quadril, punhos e as vértebras. Estes tratamentos são tanto curativos no caso de fraturas, como preventivos nas situações de forte risco.

A invenção refere-se assim à utilização de dextranos e/ou derivados de dextranos e/ou composições de acordo com a invenção para o
25 tratamento ou a formulação de medicamentos destinados aos tratamentos locais dos ossos fragilizados pela osteoporose.

Neste caso particular, a composição compreende entre 0,005% e 2% de BMP em relação ao peso total da composição.

Em uma forma de realização, a composição compreende entre 0,01% e 0,5% de BMP em relação ao peso total da composição.

5 Dentre as aplicações médicas citadas na liberação local de fatores de crescimento, particularmente NGF e TGF- β , os tratamentos para a regeneração dos tecidos nervosos são visados.

A invenção refere-se também à utilização dos dextranos e/ou derivados de dextranos e/ou composições de acordo com a invenção para o tratamento ou a formulação de medicamentos destinados à regeneração dos tecidos nervosos.

10 Neste caso particular, a composição compreende entre 0,005% e 2% de NGF ou de TGF- β em relação ao peso total da composição.

Em uma forma de realização, a composição compreende entre 0,01% e 0,5% de NGF ou de TGF- β em relação ao peso total da composição.

15 Dentre as aplicações médicas citadas na liberação local de fatores de crescimento, particularmente de TGF- β , PDGF ou VEGF, os tratamentos para a regeneração dos tecidos cardio-vasculares são visados.

20 A invenção refere-se também à utilização de dextranos e/ou derivados de dextranos e/ou composições de acordo com a invenção para o tratamento ou a formulação de medicamentos destinados à regeneração dos tecidos cardiovasculares.

Neste caso particular, a composição compreende entre 0,005% e 2% de VEGF ou de TGF- β em relação ao peso total da composição.

Em uma forma de realização, a composição compreende entre 0,01 % e 0,5% de VEGF ou TGF- β em relação ao peso total da composição.

25 Dentre as aplicações médicas citadas na liberação local de fatores de crescimento, particularmente de PDGF ou FGF, os tratamentos para a regeneração dos tecidos da pele são visados.

A invenção refere-se também à utilização de dextranos e/ou derivados de dextranos e/ou composições de acordo com a invenção para o

tratamento ou a formulação de medicamentos destinados à regeneração dos tecidos da pele.

Neste caso particular, a composição compreende entre 0,005% e 2% de PDGF ou FGF em relação ao peso total da composição.

5 Em uma forma de realização, a composição compreende entre 0,01 % e 0,5% de PDGF ou FGF em relação ao peso total da composição.

De acordo com a invenção, as proteínas são selecionadas no grupo constituído pela insulina ou o hormônio de crescimento hGH.

10 De acordo com a invenção, as moléculas terapêuticas não peptídicas são selecionadas dentre o grupo consistindo de anticancerosos como o Taxol ou a cis-platina.

Neste caso particular, a composição comporta entre 0,005% e 2% de insulina ou de hormônio de crescimento hGH em relação a peso total da composição.

15 Em uma forma de realização, a composição compreende entre 0,01% e 0,5% de insulina ou de hormônio de crescimento hGH em relação ao peso total da composição.

20 De acordo com a invenção, o princípio ativo é selecionado no grupo dos peptídeos selecionados dentre o leuprolídeo ou as sequências curtas do hormônio da paratiróide (PTH).

As composições farmacêuticas da invenção se apresentam seja sob forma líquida (nanopartículas ou micropartículas em suspensão em água ou nas misturas de solventes), seja sob forma de pó, implante, filme, géis ou cremes.

25 No caso das liberações local e sistêmica, os modos de administração visados são por via sub-cutânea, intradérmica, intramuscular, oral, nasal, vaginal, ocular, bucal, etc..

As composições farmacêuticas de acordo com a invenção podem ser empregadas para formar um implante contendo um ou vários

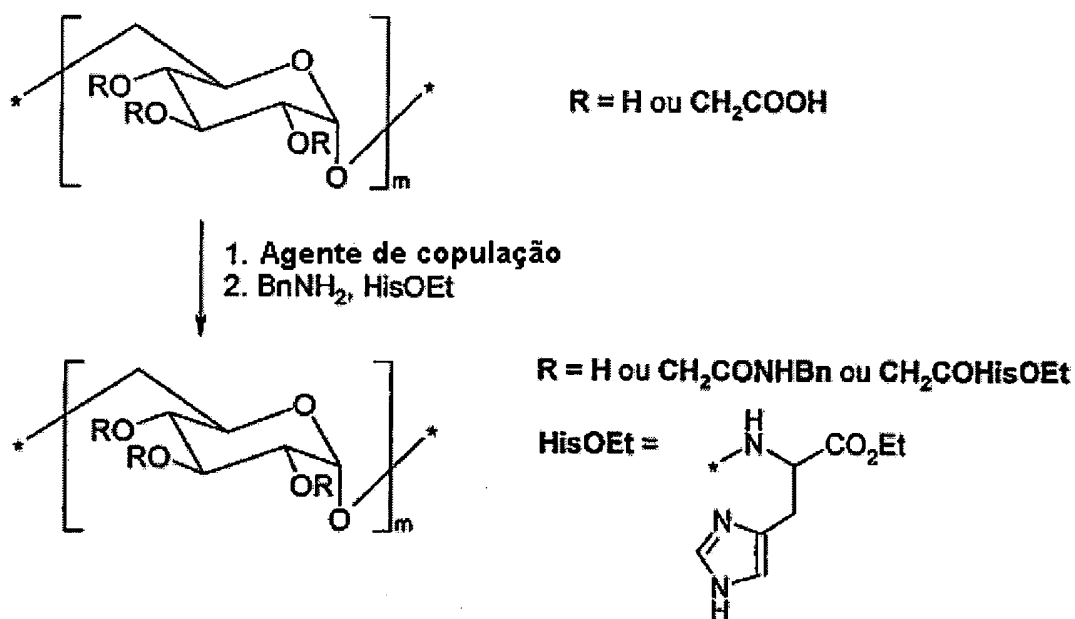
princípios ativos farmacêuticos para sua liberação controlada durante um longo período de tempo. Esta aplicação é particularmente vantajosa para o tratamento de tumores sólidos com um anticanceroso ou para a regeneração celular.

5 A invenção refere-se igualmente a uma composição farmacêutica reticulada fisicamente no sítio de injeção compreendendo um princípio ativo selecionado dentre o grupo consistindo de proteínas, glicoproteínas, os peptídeos e as moléculas terapêuticas não peptídicas.

10 A invenção refere-se igualmente à utilização de dextranos e/ou derivados de dextranos bifuncionalizados de acordo com a invenção para a preparação de composições farmacêuticas como descritas previamente.

Exemplo 1 - Síntese de um carboximetildextrano modificado pelo éster etílico da histidina e da benzilamina

15 As funções de ácido de um carboximetildextrano (grau médio de ácido por unidade glicosídica de 1,0) são ativadas em presença de N-metilmorfolina e cloroformato de isobutila em NMP. A benzilamina mais o éster etílico da histidina são enxertados sobre este polímero ativado. O polímero obtido tem a estrutura seguinte:



A taxa de funções de ácido modificadas por

- o éster etílico da histidina é de 55%,

- a benzilamina é de 45%

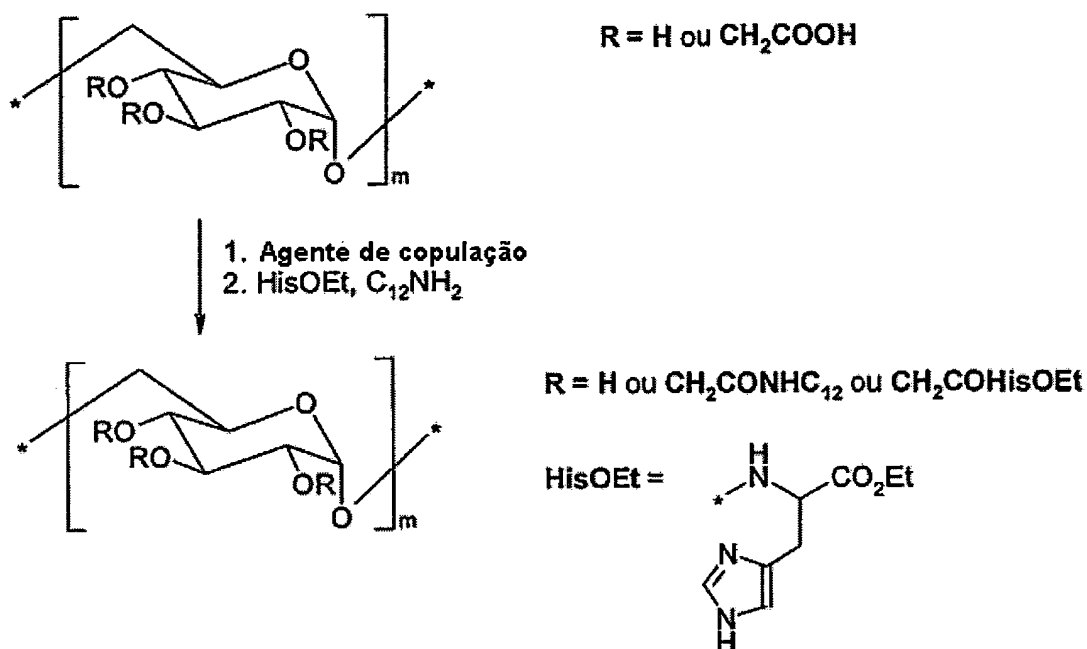
A taxa de ácidos não modificados é nula.

Exemplo 2 - Síntese de um carboximetildextrano modificado

5 pelo éster etílico da histidina e da dodecilamina

As funções de ácido de um carboximetildextrano (grau médio de ácido por unidade glicosídica de 1,0) são ativadas em presença de N-metilmorfolina e cloroformato de isobutila em DMP. O éster etílico da histidina e a dodecilamina são enxertados sobre este polímero ativado. O

10 polímero obtido tem a estrutura seguinte.



A taxa de funções de ácido modificadas por

- o éster etílico da histidina é de 85%,

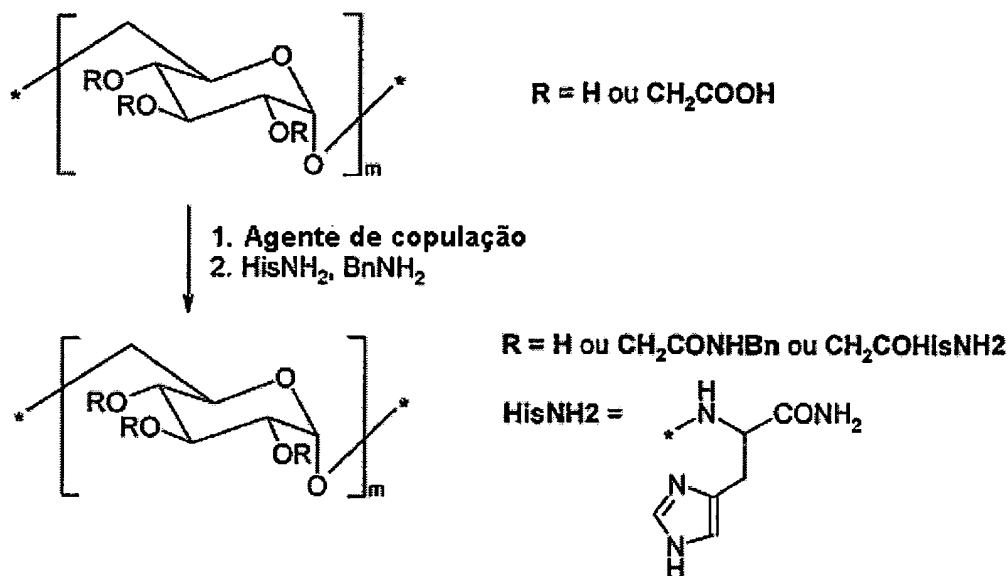
- a dodecilamina é de 10%

A taxa de ácidos não modificados é de 5%.

15 Exemplo 3 - Síntese de um carboximetildextrano modificado pela histidinamida e a benzilamina

As funções de ácido de um carboximetildextrano (grau médio de ácido por unidade glicosídica de 1,0) são ativadas em presença de N-metilmorfolina e cloroformato de isobutila em NMP. A histidinamida e a

benzilamina são enxertadas sobre este polímero ativado. O polímero obtido tem a estrutura seguinte.



taxa de funções de ácido modificadas por

- a histidinamida é de 65%,

- a benzilamina é de 30%

A taxa de ácidos não modificados é de 5%.

Exemplo 4- Síntese de um carboximetildextrano modificado pelo éster etílico de histidina e o éster etílico de triptofano

As funções de ácido de um carboximetildextrano (grau médio de ácido por unidade glicosídica de 1,0) são ativadas em presença de N-metilmorfolina e cloroformato de isobutila em DMF a 0 °C. O éster etílico de histidina e o éster etílico de triptofano são enxertados sobre este polímero ativado. O polímero obtido é caracterizado por uma taxa de funções de ácido modificadas por:

- o éster etílico de histidina de 70%,

- o éster etílico de triptofano de 30%

A taxa de ácidos não modificados é nula.

Exemplo 5- Síntese de um carboximetildextrano modificado pelo éster etílico de histidina e o éster etílico de triptofano

As funções de ácido de um carboximetildextrano (grau médio

de ácido por unidade glicosídica de 0,7) são ativadas em presença de N-metilmorfolina e cloroformato de isobutila em DMF a 0 °C. O éster etílico de histidina e o éster etílico de triptofano são enxertados sobre este polímero ativado. O polímero obtido é caracterizado por uma taxa de funções de ácido

5 modificadas por:

- o éster etílico de histidina de 60%,
- o éster etílico de triptofano de 40%

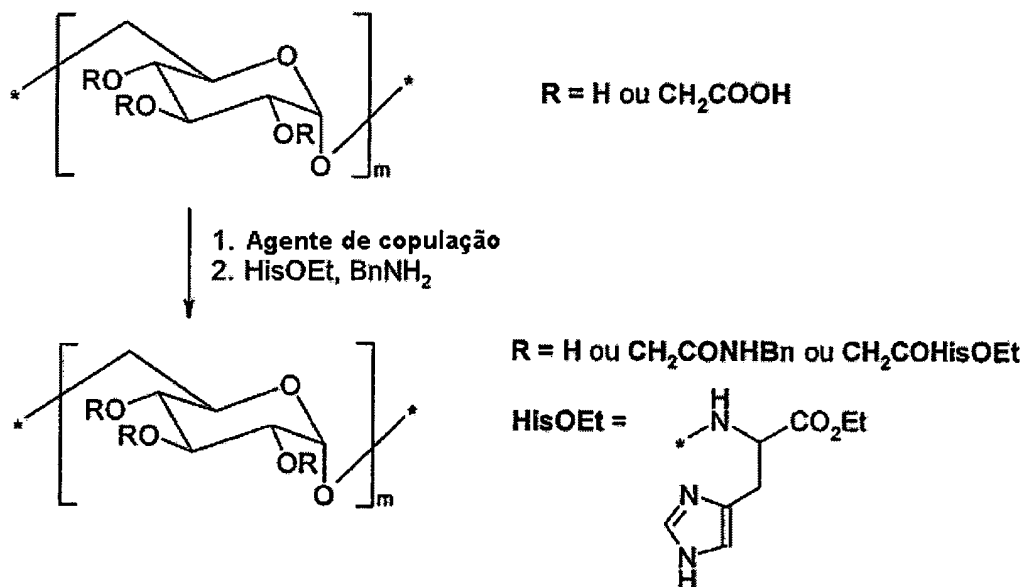
A taxa de ácidos não modificados é nula.

Exemplo 6- Síntese de um carboximetildextrano modificado

10 pelo éster etílico de histidina e a benzilamina

As funções de ácido de um carboximetildextrano (grau médio de ácido por unidade glicosídica de 1,0) são ativadas em presença de N-metilmorfolina e cloroformato de isobutila em DMF a 0 °C. O éster etílico de histidina e a benzilamina são enxertados sobre este polímero ativado. O

15 polímero obtido tem a estrutura seguinte:



A taxa de funções de ácido modificadas por:

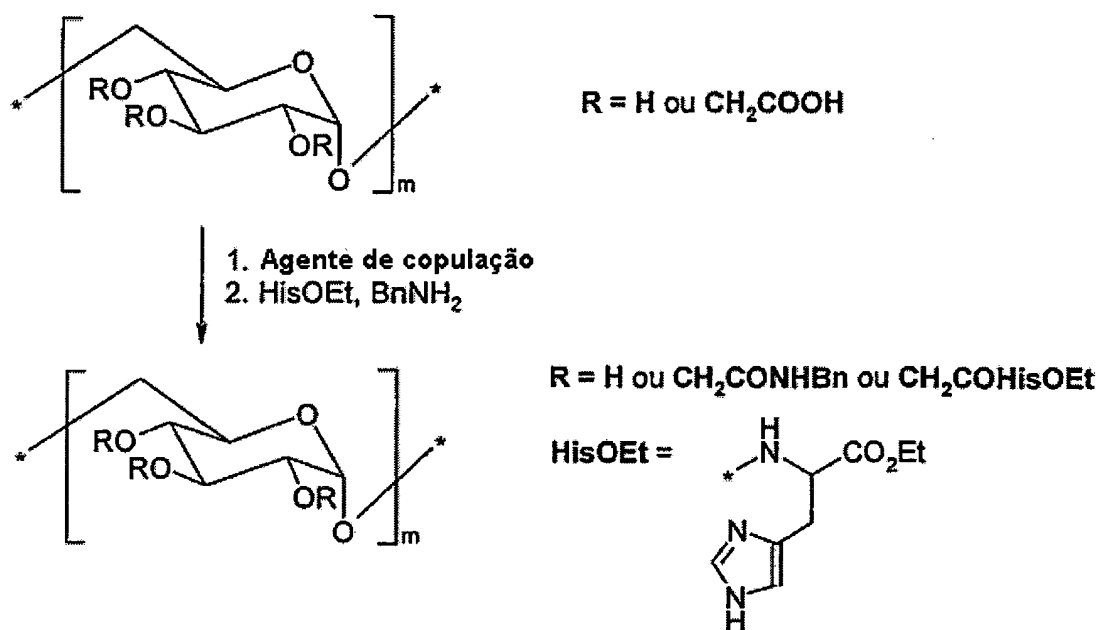
- o éster etílico de histidina é de 10%,
- a benzilamina é de 45%

A taxa de ácidos não modificados é de 45%.

Exemplo 7- Síntese de um carboximetildextrano modificado

pelo éster etílico de histidina e a benzilamina

As funções de ácido de um carboximetildextrano (grau médio de ácido por unidade glicosídica de 1,0) são ativadas em presença de N-metilmorfolina e cloroformato de isobutila em DMF a 0 °C. O éster etílico de histidina (0,2 equivalente em relação aos ácidos) e a benzilamina (0,45 equivalente em relação aos ácidos) são enxertados sobre este polímero ativado. O polímero obtido tem a estrutura seguinte:



A taxa de funções de ácido modificadas por:

- o éster etílico de histidina é de 30%,
- a benzilamina é de 45%

A taxa de ácidos não modificados é de 25%.

Exemplo 8 Síntese de um carboximetildextrano modificado pela benzilamina

O polímero é preparado de acordo com a patente US 6 646 120. A taxa de funções de ácido modificadas pela benzilamina é de 40%.

Exemplo 9 - Estudo de solubilidade dos polímeros em função do pH

Os polímeros descritos nos exemplos precedentes (1 a 8) foram colocados em solução a pH ácido, pH inferior a 6. A segunda coluna da

tabela descreve o estado das soluções dos polímeros em pH ácido. Em seguida, estas soluções em pH ácido são dispersas em um meio tamponado a pH neutro (tampão PBS). A terceira coluna da tabela descreve o estado de soluções com pH neutro.

Polímero	Dextrano bi-funcionalizado	Em pH ácido (< 6)	Em pH neutro (pH = 7,2)
1 - 5	catiônico	homogêneas fluidas	meio bifásico
6 - 7	aniônico		homogêneas fluidas
8		homogênea fluida	homogênea fluida

5 No caso de polímeros obtidos nos exemplos 1 a 5, em pH neutro, duas fases co-existem, um dos polímeros formado em depósitos endurecidos e uma solução de água límpida. No caso dos polímeros obtidos nos exemplos 6 e 7, só se tem uma fase única, que é uma solução homogênea e mais diluída de polímero. A ausência ou a fraca funcionalização do
10 polímero pelos núcleos imidazóis não permite a formação de depósitos endurecidos em pH neutro.

Exemplo 10 - Estudo da formação de depósitos endurecidos em presença de ZnCl₂

15 Os polímeros descritos nos exemplos precedentes (1 a 8) foram solubilizados em água, em pH ácido pelos polímeros 1 a 5, em pH neutro para os polímeros 6 a 8. Para os polímeros 1 a 5, o ZnCl₂ é adicionado à solução de polímero em pH ácido. O Número de ZnCl₂ é de 1 para 2 imidazóis. As soluções com pH ácido dos polímeros 1 a 5 contendo o ZnCl₂ são dispersas em um meio tamponando em pH neutro (tampão PBS). As
20 soluções dos polímeros 6 a 8 em pH neutro são dispersas em um meio tamponado em pH neutro (tampão PBS) contendo ZnCl₂. A terceira coluna da tabela descreve o estado da soluções de polímeros em pH neutro em presença de ZnCl₂.

polímero	em pH ácido (<6) + ZnCl ₂	em pH neutro
1-5	homogêneas e fluidas	meio bifásico
6-7		meio bifásico
8		homogênea e fluida

A reticulação física por coordenação do zinco pelos imidazóis dos polímeros obtidos nos exemplos 1-5 conduz à uma formação de depósitos endurecidos tanto eficaz como aumentada. Os polímeros 6 e 7 precipitam em presença de íons zinco em pH neutro enquanto que eles não precipitam em
 5 ausência destes íons. O polímero obtido no exemplo 8 que era solúvel qualquer que fosse o pH não é sensível à presença de sal de metal de transição. A fraca funcionalização do polímero pelos núcleos imidazóis permite a formação de depósitos endurecidos por intermediário do ZnCl_2 em pH neutro. Ao contrário, a ausência da funcionalização do polímero pelos
 10 núcleos imidazóis não permite a formação de depósitos endurecidos por intermediário do ZnCl_2 em pH neutro.

Exemplo 11 - Estudo da distribuição dos sais de metais de transição entre o sólido e a solução

A fim de poder demonstrar que todos os sais de metais são
 15 bem aprisionados na fase de II que forma depósitos endurecidos em pH fisiológico, a distribuição do cloreto de zinco (II) foi estudada. A solução deste sal é incolor. Ao polímero obtido no exemplo 1 solubilizado em pH ácido é adicionado um meio equivalente de ZnCl_2 em relação aos imidazóis. A solução é homogênea e incolor. Além disso, esta solução é dispersa em um
 20 meio tamponado em pH neutro (tampão PBS). O precipitado que se forma instantaneamente é branco e o sobrenadante é límpido e incolor. Este último é analisado por extrato seco e confirma a ausência de sal de zinco nesta fase. Isto demonstra o aprisionamento quantitativo de sais de metal no sólido formado pelo polímero em pH neutro. No caso do polímero obtido no
 25 exemplo 8, a solução homogênea obtida em pH neutro contém sais de zinco.

Exemplo 12: Estudo do sequestro de uma proteína no sólido formado pelo polímero em pH neutro

O sequestro do citocromo C, proteína vermelha, nas fases de polímero de pH fisiológico, foi estudado. Para isto, uma solução do polímero

obtido no exemplo 1 a pH ácido foi preparada (30 mg/ml) . O citocromo C foi solubilizado a 10 mg/ml. A solução desta proteína é vermelha. A 30 mg do polímero obtido no exemplo 1 solubilizado em pH ácido são adicionados 2 mg da proteína. A solução é homogênea e vermelha. Depois, esta solução é dispersa no meio tamponando em pH neutro (tampão PBS). O precipitado que se forma instantaneamente é vermelho enquanto que o sobrenadante é incolor e límpido. Isto demonstra o sequestro quantitativo da proteína no sólido formado pelo polímero em pH neutro.

Esta experiência foi renovada com sucesso com outros polímeros. Ao contrário, no caso do polímero obtido no exemplo 8, a solução em pH neutro é vermelha e não contém precipitado.

Exemplo 13 - Estudo do seqüestro de uma proteína no sólido formado pelo polímero com pH neutro em presença de ZnCl₂

O seqüestro do citocromo C nos sólidos em pH fisiológico foi estudado em presença de ZnCl₂. Para isto, uma solução do polímero obtido no exemplo 1 em pH ácido foi preparada (30 mg/ml). O citocromo C foi solubilizado a 10 mg/ml. A solução desta proteína é vermelha. O ZnCl₂ foi solubilizado a 13,6 mg/ml. A 30 mg do polímero obtido no exemplo 1 solubilizado em pH ácido, são adicionados 2 mg da proteína e 6,8 mg de ZnCl₂. A solução ácida é homogênea e vermelha. Depois, esta solução é dispersa em um meio tamponado em pH neutro (tampão PBS). O precipitado que se forma instantaneamente é vermelho enquanto que o sobrenadante é límpido e incolor. Isto demonstra o seqüestro quantitativo da proteína no sólido formado pelo polímero em pH neutro em presença de ZnCl₂.

Esta experiência foi renovada com sucesso com outros polímeros obtidos nos exemplos 1-7. O sal de metal permite portanto formar um sólido que aprisiona a proteína graças à reticulação física das cadeias de polímeros por coordenação zinco/ imidazol.

Exemplo 14: Estudo de seqüestro de PDGF-BB no sólido

formado por polímero em pH neutro em presença de ZnCl₂

O seqüestro do PDGF-BB no sólido em pH fisiológico foi estudado em presença de ZnCl₂. Para isto, uma solução do polímero obtido no exemplo 1 foi preparada em pH ácido (20 mg/ml). A 100 µl da solução de polímero em pH ácido são adicionados 0,02 mg de PDGF-BB e 6,5 mg de ZnCl₂. A solução ácida é homogênea e límpida. Além disso, esta solução é dispersa em um meio tamponado em pH neutro (10 volumes de tampão PBS 30 mM). O precipitado se forma rapidamente. O PDGF-BB contido no sobrenadante é dosado por ELISA após centrifugação do meio heterogêneo. A concentração em PDGF-BB no sobrenadante é inferior a 0,2 µg/ml então ela é de 2 µg/ml no controle sem polímero. Ocorre bem um seqüestro quase quantitativo da proteína, superior a 90%, no sólido formado pelo polímero em pH neutro em presença de ZnCl₂.

Exemplo 15 - Formulação de polímero obtido no exemplo 1 + BMP-2

Uma solução no. 1 do polímero obtido no exemplo 1 a uma concentração de 50 mg/ml é preparada a pH 5. Uma solução no. 2 de BMP-2 a uma concentração de 1 mg/ml é preparada a pH 7. A osmolaridade de cada solução é ajustada a 300 mOsm por adição de Na Cl. Estas soluções são conservadas a 4 °C. Uma hora antes da injeção no colo do fêmur de um paciente, uma solução no. 3 é preparada pela mistura de 0,9 ml da solução no. 1 e 0,1 ml da solução no. 2. A solução obtida é homogênea a um pH próximo de 5.

Exemplo 16- Formulação de polímero obtido no exemplo 1 + ZnCl₂ + BMP-2

As soluções nos. 1 e 2, como descritas no exemplo 15, tem sua osmolaridade ajustada por adição de ZnCl₂. Depois, a solução final no. 3 é preparada extemporaneamente de modo descrito no exemplo 15.

Exemplo 17 - Formulação de polímero obtido no exemplo 1 +

BMP-2

A solução final no. 3 como descrito no exemplo 15, pode ser preparada extemporaneamente a partir do polímero obtido no exemplo 1 liofilizado e de BMP-2 liofilizado. A osmolaridade da solução final é ajustada a 300 mOsm por adição de NaCl. O polímero tem um poder tampão e conduz a uma solução cujo pH está próximo de 5. Esta solução final é límpida.

Exemplo 18- Formulação de polímero obtido no exemplo 1 + ZnCl₂ + BMP-2

A solução final no. 3 como descrito no exemplo 15, pode ser preparada extemporaneamente a partir do polímero obtido no exemplo 1 liofilizado e de BMP-2 liofilizado. Neste caso, a osmolaridade da solução final é ajustada a 300 mOsm por adição de ZnCl₂. Esta solução final é límpida.

Exemplo 19 - Formulação de polímero obtido no exemplo 1 + BMP-2

A solução pode ser preparada extemporaneamente pela solubilização de 0,1 mg de BMP-2 liofilizado em 1 ml de solução de polímero obtido no exemplo 1 a 45 mg/ml, a pH 5 e ajustado a 300 mOsm por adição de NaCl. Esta solução final é límpida.

Exemplo 20 - Formulação de polímero obtido no exemplo 1 + ZnCl₂ + BMP -2

A solução de polímero obtido no exemplo 1 a 45 mg/ml e a pH 5 como descrito no exemplo 7 é ajustada a 300 mOsm por adição de ZnCl₂. Extemporaneamente 0,1 mg de BMP-2 liofilizado é dissolvido em 1 ml de solução de polímero. Esta solução final é igualmente límpida.

Exemplo 21 - Formulação de polímero obtido no exemplo 1 + PDGF-BB

Trata-se neste caso da preparação de uma formulação de polímero obtido no exemplo 1 e de PDGF-BB. Esta formulação é preparada

de acordo com um dos seis métodos descritos nos exemplos 15 a 20. A formulação contém 45 mg de polímero e 0,1 mg de PDGF-BB para 1 ml de solução. Esta solução é límpida e tem um pH próximo de 5.

5 Esta formulação é empregada no tratamento de úlceras do pé do paciente diabético.

Exemplo 22 - Formulação de polímero obtido no exemplo 1 + hGH

10 Trata-se neste caso da preparação de uma formulação de polímero obtido no exemplo 1 e de hGH. Esta formulação é preparada de acordo com um dos seis métodos descritos nos exemplos 15 a 20. A formulação contém 45 mg de polímero e 5 mg de hGH para 1 ml de solução. Esta solução é límpida e tem um pH próximo de 5.

Esta formulação é injetada uma vez por semana nos pacientes.

REIVINDICAÇÕES

1. Dextrano e/ou derivado do dextrano, bifuncionalizado por pelo menos um radical imidazolila 1m e pelo menos um grupamento hidrofóbico Hy, os referidos radical e grupamento sendo, cada, idêntico e/ou diferente e, enxertados ou ligados ao dextrano e/ou derivado de dextrano por um ou vários braços de ligação R, Ri ou Rh e funções F, Fi ou Fh, caracterizado pelo fato de que

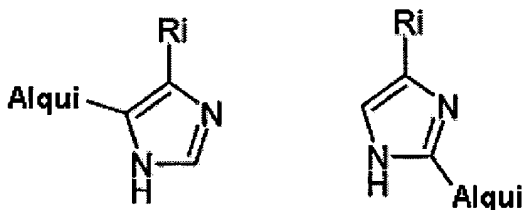
- R representa um braço de ligação constituído por uma ligação química ou de uma cadeia compreendendo entre 1 e 18 átomos de carbono, eventualmente ramificada e/ou insaturada compreendendo um ou vários heteroátomos, como O, N e/ou S,

R será denominado Ri quando porta um radical imidazolila e Rh quando porta um grupamento hidrofóbico, Ri e Rh sendo idênticos ou diferentes,

- F representa uma função selecionada dentre as funções éster, tioéster, amida, carbonato, carbamato, éter, tioéter ou amina,

F será denominado Fi quando ele porta um radical imidazolila e Fh quando porta um grupamento hidrofóbico, Fi e Fh sendo idênticos ou diferentes,

- Im representa um radical imidazolila, eventualmente substituído sobre um dos carbonos por um grupamento alquila (alqui) em C1 a C4 de fórmula



- Hy representa um grupamento hidrofóbico selecionado dentre os grupamentos:

- alquila linear ou ramificada em C8 a C30, eventualmente insaturada e/ou contendo um ou vários heteroátomos como O, N ou S,

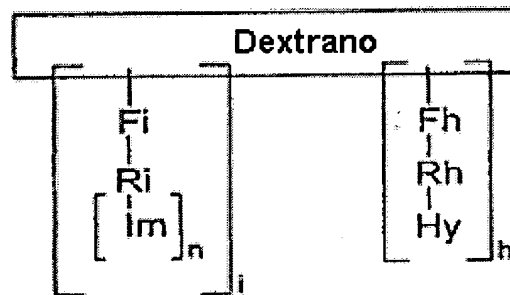
- alquila ou arilaquila linear ou ramificada em C8 a C30, eventualmente insaturada e/ou contendo eventualmente um heteroátomo,
- policíclico em C8 a C30 eventualmente insaturado,

5 o referido dextrano e/ou derivado do dextrano sendo anfílico quando está em solução.

2. Dextrano e/ou derivado de dextrano, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que os derivados de dextrano são selecionados dentre os derivados carboxilados.

10 3. Dextrano e/ou derivado de dextrano, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que os derivados carboxilados de dextrano são selecionados dentre os carboximetildextranos e os produtos de reação entre o anidrido succínico e o dextrano.

15 4. Dextrano e/ou derivado de dextrano, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que ele responde à fórmula geral I



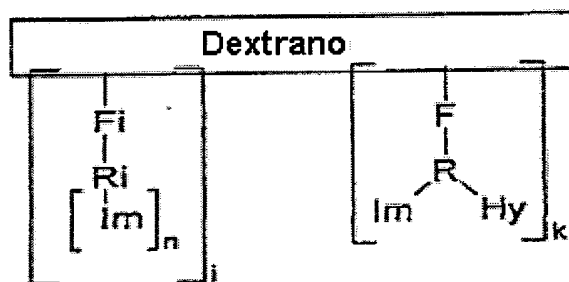
Fórmula I

n está compreendido entre 1 e 3,

i representa a fração molar do radical imidazolila em relação a uma unidade monossacarídica compreendida entre 0,1 e 0,9,

20 h representa a fração molar do grupamento hidrofóbico em relação a uma unidade monossacarídica compreendida entre 0,01 e 0,5,

5. Dextrano e/ou derivado de dextrano, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que ele responde à fórmula geral II



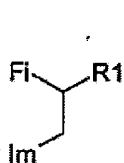
Fórmula II

n está compreendido entre 1 e 3,

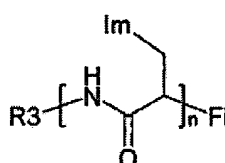
i representa a fração molar do radical imidazolila em relação a uma unidade monossacarídica compreendida entre 0 e 0,9,

5 k representa a fração molar do grupamento hidrofóbico em relação a uma unidade monossacarídica compreendida entre 0,01 e 0,5.

6. Dextrano e/ou derivado de dextrano, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o grupo Ri, quando não é uma ligação, é selecionado dentre os grupos

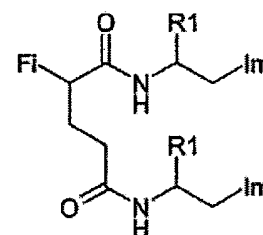


R1 = H, COOH, COOR2, CONH2



n = 1-6

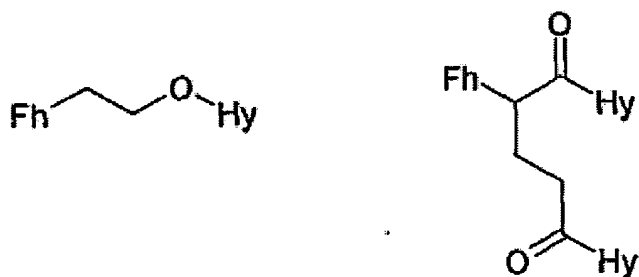
R3 = H, R2, Hy



10 R2 sendo selecionado dentre os radicais alquila compreendendo de 1 a 18 átomos de carbono.

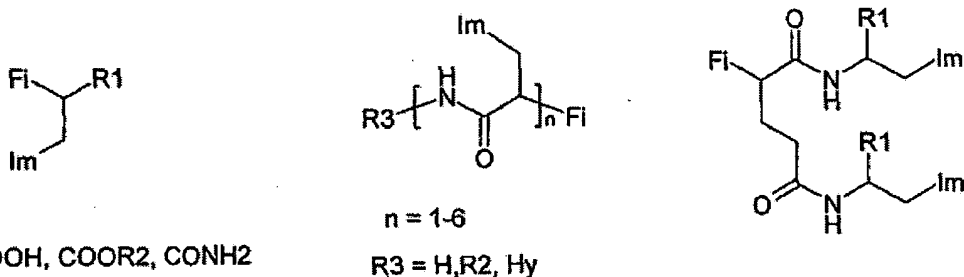
7. Dextrano e/ou derivado de dextrano, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o grupo Ri é uma ligação.

15 8. Dextrano e/ou derivado de dextrano, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o grupo Rh quando não é uma ligação é selecionado dentre os grupos



9. Dextrano e/ou derivado de dextrano, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o grupo Rh é uma ligação.

5 10. Dextrano e/ou derivado de dextrano, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o grupo Ri é selecionado nos grupos



R2 sendo selecionado dentre os radicais alquila compreendendo de 1 a 18 átomos de carbono, e o grupo Rh é uma ligação.

10 11. Dextrano e/ou derivado de dextrano, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4 ou 6 a 8, caracterizado pelo fato de que o grupamento imidazol-Ri é selecionado dentre os ésteres de histidina, histidinol, histidinamida ou histamina.

15 12. Dextrano e/ou derivado de dextrano, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que Hy é selecionado no grupo constituído pelos ácidos graxos, os álcoois graxos, as aminas graxas, os derivados do colesterol, dos quais o ácido cólico, os fenóis dos quais alfa-tocoferol, os aminoácidos hidrofóbicos.

20 13. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de compreender um dos polissacarídeos de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1 a 12 e pelo menos um princípio ativo.

14. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de compreender qualquer um dos polissacarídeos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, e um sal de metal de transição.

5 15. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de que o metal de transição é selecionado dentre o grupo consistindo de zinco, ferro, cobre e cobalto.

10 16. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 16, caracterizada pelo fato de que ela se apresenta sob forma de uma solução homogênea ou de uma suspensão em água a pH inferior a 6,5.

17. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 16, caracterizada pelo fato de que a solução homogênea e/ou a suspensão é constituída por micelas e/ou nanopartículas.

15 18. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 15, caracterizada pelo fato de que ela se apresenta sob forma de uma suspensão de micropartículas em água a pH próximo do pH fisiológico.

20 19. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 18, caracterizada pelo fato de que ela é administrável por via intravenosa, intramuscular, intraóssea, subcutânea, transdérmica, ocular.

25 20. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 18, caracterizada pelo fato de que ela é administrável por via oral, nasal, vaginal, bucal.

21. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 15, caracterizada pelo fato de que ela se apresenta sob forma sólida.

22. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação

21, caracterizada pelo fato de que ela é obtida por formação de depósitos endurecidos controlada pelo pH em um pH superior a 6.

23. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 21, caracterizada pelo fato de que ela sofre uma reticulação física no sítio da
5 injeção.

24. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 21, caracterizada pelo fato de que ela permite a retenção do princípio ativo no sítio de injeção.

25. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação
10 21, caracterizada pelo fato de que ela é obtida por secagem e/ou liofilização.

26. Composição farmacêutica de acordo com uma das reivindicações 21 a 23, caracterizada pelo fato de que ela é administrável sob forma de *stent*, de filme ou de "revestimento" de materiais implantáveis, implante, gel, creme.

15 27. Composição farmacêutica de acordo com uma das reivindicações 13 a 24, caracterizada pelo fato de que o princípio ativo é selecionado no grupo constituído pelas proteínas, as glicoproteínas, os peptídeos e as moléculas terapêuticas não peptídicas.

28. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação
20 25, caracterizada pelo fato de que as proteínas ou glicoproteínas são selecionadas dentre os fatores de crescimento como os membros da super-família de fatores de crescimento transformantes β (TGF- β), como as proteínas morfogênicas de osso (BMP), os fatores de crescimento derivados de plaquetas (PDGF), os fatores de crescimento de insulina (IGF), os fatores
25 de crescimento de nervos (NGF), os fatores de crescimento endotelial vascular (VEGF), os fatores de crescimento de fibroblastos (FGF), os fatores de crescimento epidérmico (EGF), as citocinas do tipo interleucinas (IL) ou interferons (IFN).

29. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação

27, caracterizada pelo fato de que o princípio ativo é selecionado dentre o grupo dos peptídeos selecionados dentre o leuprolídeo ou as sequências curtas do hormônio paratiróide PTH.

30. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação

5 27, caracterizada pelo fato de que o princípio ativo é selecionado dentre o grupo de moléculas terapêuticas não peptídicas como os anticancerígenos como o Taxol e a cis-platina.

31. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação

10 27, caracterizada pelo fato de que o princípio ativo é selecionado no grupo constituído por insulina ou o hormônio de crescimento hGH.

32. Método de tratamento ou formulação de medicamentos

15 destinados à regeneração de tecidos nervosos caracterizado pelo fato de que ele compreende o emprego de dextranos e/ou derivados de dextranos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12 e/ou composições de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 31.

33. Método de tratamento ou formulação de medicamentos

20 destinados à regeneração de tecidos cardiovasculares caracterizado pelo fato de que ele compreende o emprego de dextranos e/ou derivados de dextranos de acordo com qualquer uma das reivindicações 11 a 12 e/ou composições de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 31.

34. Utilização de dextranos e/ou derivados de dextranos e/ou

de composições de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 31, caracterizada pelo fato de ser para o tratamento ou a formulação de medicamentos destinados à regeneração dos tecidos da pele.

RESUMO

“DEXTRANO E/OU DERIVADO DE DEXTRANO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODOS DE TRATAMENTO OU FORMULAÇÃO DE MEDICAMENTOS, E, UTILIZAÇÃO DE DEXTRANOS E/OU DERIVADOS DE DEXTRANOS E/OU DE COMPOSIÇÕES”

A presente invenção refere-se a um dextrano e/ou derivado de dextrano bifuncionalizado por pelo menos um radical imidazolila Im e pelo menos um grupamento hidrofóbico Hy, os referidos radical e grupamento sendo, cada um, idêntico e/ou diferente, e, enxertados ou ligados ao dextrano e/ou derivado de dextrano por um ou vários braços de ligação R, Ri ou Rh e funções F, Fi ou Fh e as composições farmacêuticas compreendendo um dos referidos dextranos e pelo menos um princípio ativo.