



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

(21) PI 0717110-2 A2



(62) Data de Depósito do Pedido Original:
PI0109685 - 23/03/2001

(22) Data de Depósito: 26/09/2007

(43) Data da Publicação: 08/10/2013
(RPI 2231)

(51) Int.Cl.:

C08B 37/02

A61K 47/36

A61K 31/721

(54) Título: DEXTRANO FUNCIONALIZADO E
COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

(30) Prioridade Unionista: 29/03/2007 FR 07 02316,
26/09/2006 IB PCT/IB2006/002666, 26/09/2006 IB
PCT/IB2006/002666, 29/03/2007 FR 07 02316

(73) Titular(es): Adocia

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

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & Cia

(86) Pedido Internacional: PCT IB2007002807 de 26/09/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/038111 de
03/04/2008

(57) Resumo: "SISTEMA E MÉTODO DE FUMO ELÉTRICO". Um sistema de fumo elétrico (21) compreendendo um cigarro (23) e um acendedor elétrico (25), no qual o cigarro (23) compreende uma superfície fosca de tabaco tubular (66) parcialmente cheia com material de tabaco (80) de modo a definir uma porção de barra de tabaco cheia (60) e uma porção de barra de tabaco vaga (90). O cigarro (23) e o acendedor (25) são mutuamente dispostos de modo que quando o cigarro (23) é recebido no acendedor (25), o elemento do aquecedor elétrico (37) do acendedor (25) pelo menos parcialmente sobrepõe pelo menos uma porção da porção da barra de tabaco cheia (60). O cigarro (23) e o acendedor (25) são também mutuamente dispostos de modo que quando o cigarro (23) é recebido no acendedor (25), a extremidade livre (15) do cigarro (23) fica fechada. O cigarro (23) inclui uma zona de perfurações (12,14) em uma localização ao longo da porção da barra de tabaco cheia (60), com o cigarro sendo isento de perfurações ao longo da porção da barra de tabaco vaga (90).

“DEXTRANO FUNCIONALIZADO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA”

A presente invenção trata de novos polímeros biocompatíveis a base de dextrano.

Estes polímeros podem ser úteis notadamente para a administração de princípio(s) ativo(s) (PA) aos homens ou aos animais com uma finalidade terapêutica e/ou profilática.

A presente invenção trata de novos derivados do dextrano anfifílicos funcionalizados por pelo menos um alfa aminoácido hidrófobo. Estes novos derivados do dextrano têm uma boa biocompatibilidade e sua hidrofobicidade é facilmente modulável sem alterar a biocompatibilidade.

Dentre os dextransos anfifílicos, os carboximetildextransos de Biodex descritos na patente US 6.646.120 são modificados pela benzilamina. Este grupamento hidrófobo não faz parte da família dos alfa aminoácidos.

Dellacherie et al. descreveram igualmente dextransos anfifílicos (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 epóxidos (fenilglicidil éter, 1,2-epoxioctano ou 1,2-epoxidodecano). Os polímeros anfifílicos descritos não são pois funcionalizados por derivados de aminoácido.

Bauer e al. descrevem dextransos funcionalizados por ácidos graxos, C10 a C14, na patente US 5.750.678. Os polímeros obtidos são anfifílicos mas não são modificados por ácidos aminados hidrófobos.

Uma revisão recente dos polímeros funcionais à base de dextransos (Heinze, Thomas *et al.*, *Adv Polym Sci* **2006**, 205, 199-291.) não faz menção a dextrano funcionalizado por um aminoácido hidrófobo.

A invenção trata pois de um dextrano funcionalizado por pelo menos um resto alfa aminoácido hidrófobo, denotado AA, o dito alfa aminoácido sendo enxertado ou ligado ao dextrano por um braço de ligação R e uma função F,

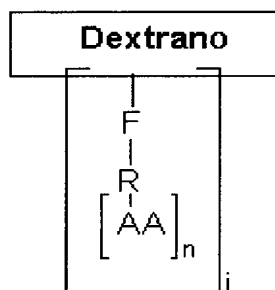
- R sendo uma cadeia compreendendo entre 1 e 18 carbonos, eventualmente ramificada e/ou insaturada compreendendo um ou vários heteroátomos, tais como O, N ou/e S, e tendo pelo menos uma função ácido

- F sendo seja um éster, um tioéster, uma amida, um carbonato, um carbamato, um éter, um tioéter ou uma amina,

- AA sendo um resto aminoácido hidrófobo, L ou D, produto da copulação entre a amina do aminoácido e um ácido levado pelo grupamento R.

Entende-se por um resto aminoácido hidrófobo o produto de copulação entre a amina do aminoácido e um ácido levado pelo grupamento R, o dito dextrano sendo anfifílico a pH neutro.

De acordo com a invenção, o dextrano funcionalizado pode responder às fórmulas gerais seguintes :



Fórmula I

- R sendo uma cadeia compreendendo entre 1 e 18 carbonos, eventualmente ramificada e/ou insaturada compreendendo um ou vários heteroátomos, tais como O, N ou/e S, e tendo pelo menos uma função ácido

- F sendo seja um éster, um tioéster, uma amida, um carbonato, um carbamato, um éter, um tioéter ou uma amina,

- AA sendo um resto aminoácido hidrófobo, L ou D, produto da copulação entre a amina do aminoácido e um ácido levado pelo grupamento R.

i representa a fração molar de substituinte F-R-[AA]_n por unidade glicosídica e é compreendida entre 0,1 e 2,

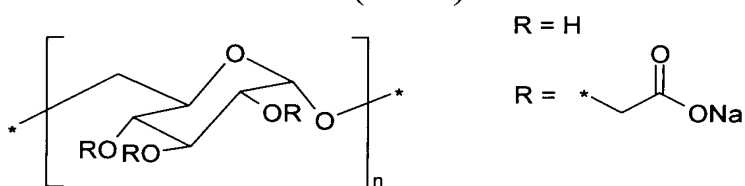
n representa a fração molar dos R substituídos por AA e é compreendida entre 0,05 e 1.

Quando R não é substituído por AA, então o ou os ácidos do grupamento R são carboxilatos de cátion, alcalino de preferência como Na, K.

5 o dito dextrano sendo anfifílico a pH neutro.

Em um modo de realização, F é seja um éster, um carbonato, um carbamato ou um éter.

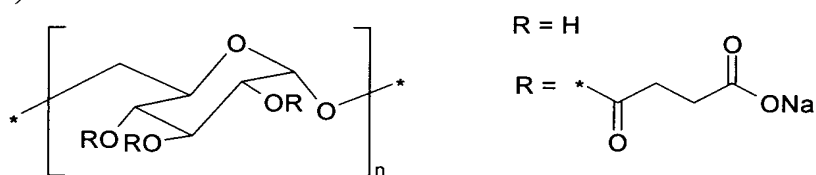
Em um modo de realização, o polissacarídeo de acordo com a invenção é um carboximetil dextrano (DMC) de fórmula IV.



Fórmula IV

ou o ácido correspondente.

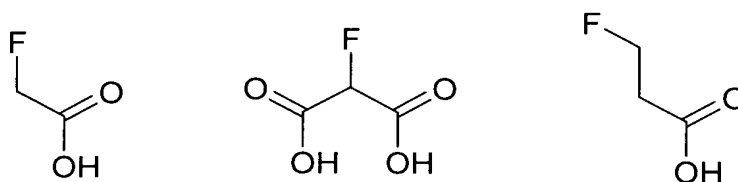
Em um modo de realização, o polissacarídeo de acordo com a invenção é um éster monossuccínico de dextrano ou dextrano de ácido succínico (DSA) de fórmula V :



Fórmula V

ou o ácido correspondente.

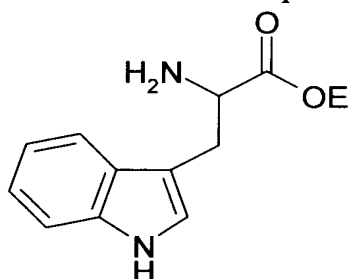
Em um modo de realização, o polissacarídeo de acordo com a invenção é caracterizado pelo fato de que o grupo R é escolhido nos grupos seguintes :



ou seus sais de cátions alcalinos.

Em um modo de realização, o dextrano de acordo com a invenção é caracterizado pelo fato de que o aminoácido hidrófobo é escolhido dentre os derivados do triptofano, tais como o triptofano, o triptofanol, a triptofanamida, a 2-indol etilamina e seus sais de cátion alcalino.

Em um modo de realização, o dextrano de acordo com a invenção é caracterizado pelo fato de que os derivados do triptofano são escolhidos dentre os ésteres do triptofano de fórmula II

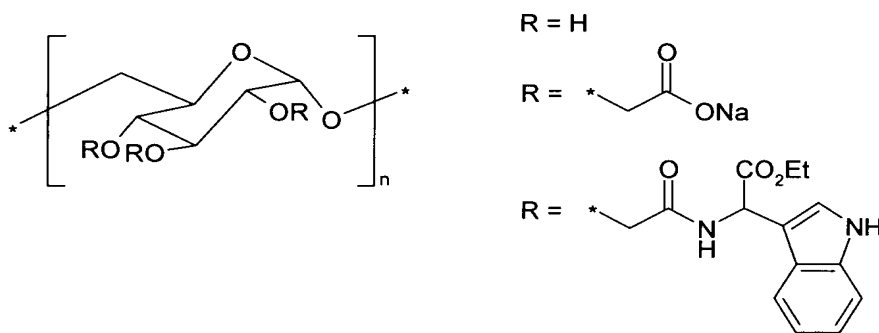


Fórmula II

E sendo um grupamento podendo ser :

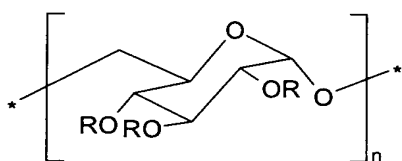
- uma alquila linear ou ramificada de C1 a C8.
- uma alquilarila ou uma arilalquila linear ou ramificada de C6 a C20.

Em um modo de realização o dextrano de acordo com a invenção é um carboximetildextrano modificado pelo éster etílico do triptofano de fórmula VI :

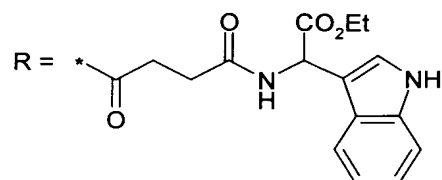
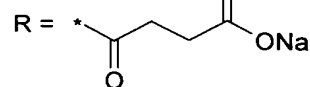


Fórmula VI

Em um modo de realização o dextrano de acordo com a invenção é um éster monossuccínico de dextrano ou dextrano de ácido succínico (DSA) modificado pelo éster etílico do triptofano de fórmula VII :



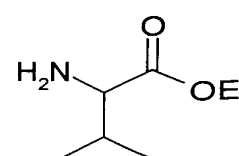
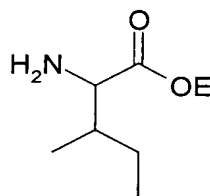
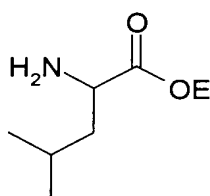
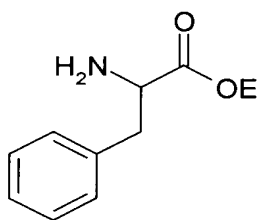
R = H



Fórmula VII

Em um modo de realização, o dextrano de acordo com a invenção é caracterizado pelo fato de que o aminoácido hidrófobo é escolhido dentre a fenilalanina, a leucina, a isoleucina e a valina e seus derivados álcool, amida ou decarboxilados.

Em um modo de realização, o dextrano de acordo com a invenção é caracterizado pelo fato de que os derivados da fenilalanina, da leucina, do isoleucina e da valina são escolhidos dentre os ésteres destes ácidos aminados de fórmulas III.



Fórmulas III

E sendo definido como precedentemente.

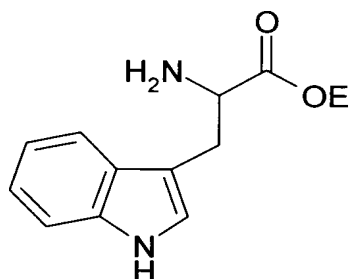
O dextrano pode ter um grau de polimerização m compreendido entre 10 e 10000.

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

Em um outro modo de realização, ele tem um grau de polimerização m compreendido entre 10 e 500.

Os dextranos de acordo com a invenção são obtidos por enxerto de um éster do ácido aminado visado sobre o dextrano modificado por um grupamento R.

Em um modo de realização um éster de fórmula II

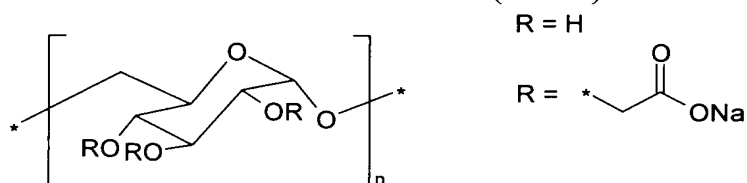


Fórmula II

E sendo um grupamento podendo ser :

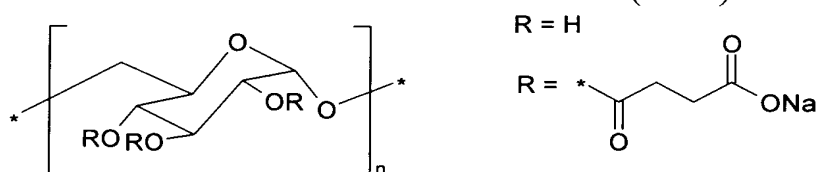
- uma alquila linear ou ramificada em C1 a C8.
- uma alquilarila ou uma arilalquila linear ou ramificada em C6 a C20.

é enxertado sobre um dextrano (DMC) de fórmula IV.



Fórmula IV

Em um outro modo de realização um éster de fórmula II tal como definida acima é enxertado sobre um dextrano (DSA) de fórmula V.



Fórmula V

A invenção trata igualmente de uma composição farmacêutica compreendendo um dos dextranos de acordo com a invenção tal como descrito precedentemente e pelo menos um princípio ativo.

Entende-se por princípio ativo um produto sob forma de entidade química única ou sob forma de uma combinação tendo uma atividade fisiológica. O dito princípio ativo pode ser exógeno, ou seja, ele é introduzido pela composição de acordo com a invenção. Ele pode igualmente ser endógeno, por exemplo os fatores de crescimento que vão ser secretados em uma ferida durante a primeira fase de cicatrização e que poderão ser

retidos sobre a dita ferida pela composição de acordo com a invenção.

5 A invenção trata igualmente de uma composição farmacêutica de acordo com a invenção tal como que descrita precedentemente caracterizada pelo fato de que ela é administrável por via oral, nasal, vaginal ou bucal.

A invenção trata igualmente de uma composição farmacêutica de acordo com a invenção tal como descrita precedentemente, caracterizada pelo fato de que ela é obtida por secagem e/ou liofilização.

10 A invenção trata igualmente de uma composição farmacêutica de acordo com a invenção tal como descrita precedentemente, caracterizada pelo fato de que ela é administrável sob forma de stent, de filme ou «coating» de biomateriais implantáveis ou de implante.

15 A invenção trata igualmente de uma composição farmacêutica de acordo com a invenção tal como descrita precedentemente caracterizada pelo fato de que o princípio ativo é escolhido no grupo constituído pelas proteínas, pelas glicoproteínas, pelos peptídeos e pelas moléculas terapêuticas não-peptídicas.

20 As composições farmacêuticas possíveis estão seja sob forma líquida (nanopartículas ou micropartículas em suspensão na água ou em misturas de solventes), seja sob forma de pó, de implante ou de filme.

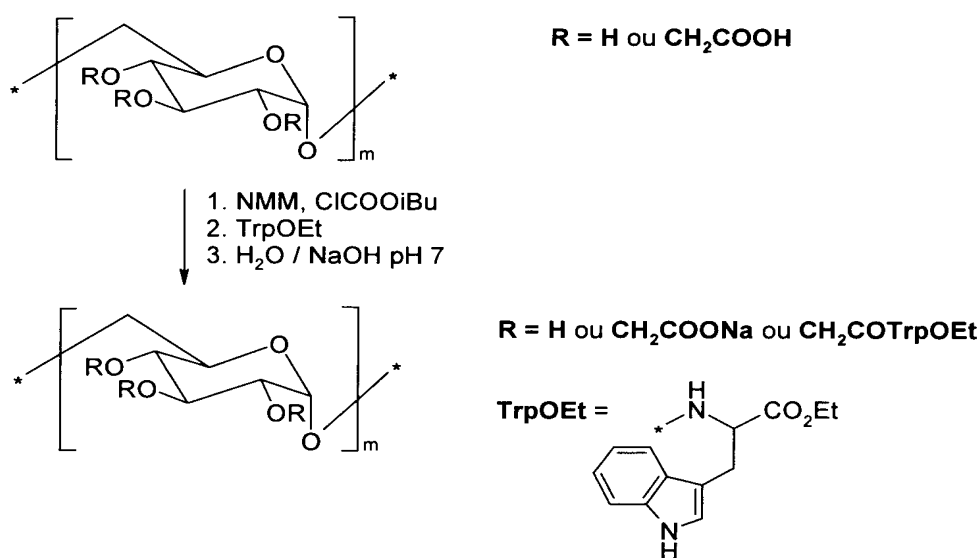
No caso das liberações local e sistêmica, os modos de administração considerados são por via intravenosa, subcutânea, intradérmica, intramuscular, oral, nasal, vaginal, ocular, bucal, etc.

25 A invenção trata igualmente da utilização dos dextrans funcionalizados de acordo com a invenção para a preparação de composições farmacêuticas tais como descritas precedentemente.

Exemplo 1: síntese de um carboximetildextrano modificado pelo éster etílico do triptofano

As funções ácidos ($i = 1,0$) de um carboximetildextrano de DP

médio 250 (10 g) são ativadas em presença de N-MetilMorfolina (4,7 g) e de cloroformato de isobutila (6,4 g) na DMF (180 ml). O cloridrato do éster etílico do triptofano (5,4 g, Bachem) neutralizado pela TEA (2,0 g) na DMF (54 ml) é em seguida enxertado sobre este polímero ativado a 4°C durante 45 minutos. Após hidrólise dos ácidos ativados restantes (94 ml de água), o polímero é diluído na água (720 ml) e o pH é fixado em 7 por adição de soda. O polímero é em seguida purificado por ultrafiltração. O polímero obtido tem a estrutura seguinte.



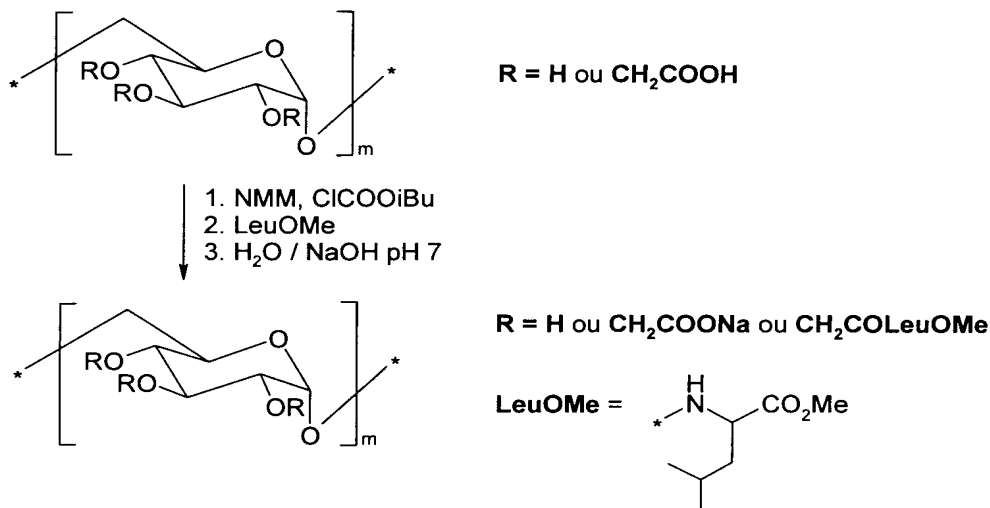
A fração molar dos ácidos modificados pelo éster etílico do triptofano é de 0,45 a partir da RMN ^1H em $\text{D}_2\text{O}/\text{NaOD}$ ($n=0,45$). A fração molar dos ácidos não modificados e modificados por unidade glicosídica é de 1,0 ($i=1,0$).

Exemplo 2 : síntese de um carboximetildextrano modificado pelo éster metílico da leucina

As funções ácidos ($i = 1,0$) de um carboximetildextrano de DP médio 250 (10 g) são ativadas em presença de N-MetilMorfolina (4,7 g) e de cloroformato de isobutila (6,4 g) na DMF (180 ml). O cloridrato do éster metílico da leucina (3,7 g, Bachem) neutralizado pela TEA (2,0 g) na DMF (54 ml) é em seguida enxertado sobre este polímero ativado a 4°C durante 45

minutos. Após hidrólise dos ácidos ativados restantes (94 ml de água), o polímero é diluído na água (720 ml) e o pH é fixado em 7 por adição de soda. O polímero é em seguida purificado por ultrafiltração. O polímero obtido tem a estrutura seguinte.

5



A fração molar dos ácidos modificados pelo éster metílico da leucina é de 0,30 a partir da RMN ^1H em $\text{D}_2\text{O}/\text{NaOD}$ ($n=0.30$). A fração molar dos ácidos não modificados e modificados por unidade glicosídica é de 1,0 ($i=1,0$).

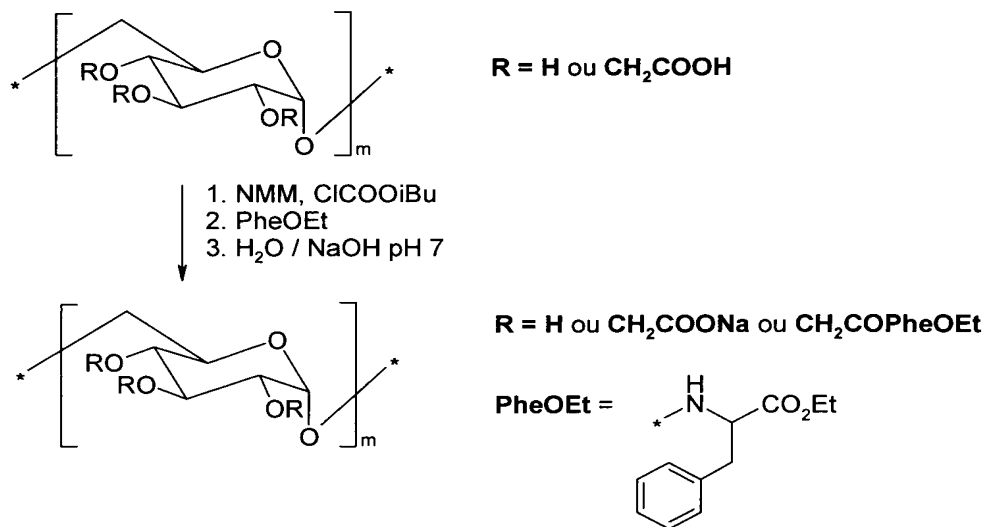
10

Exemplo 3 : síntese de um carboximetildextrano modificado pelo éster etílico da fenilalanina

As funções ácidos ($i = 1,0$) de um carboximetildextrano de DP médio 250 (10 g) são ativadas em presença de N-MetilMorfolina (4,7 g) e de clorofornato de isobutila (6,4 g) na DMF (180 ml). O cloridrato do éster etílico da fenilalanina (4,6 g, Bachem) neutralizado pela TEA (2,0 g) na DMF (54 ml) é em seguida enxertado sobre este polímero ativado a 4°C durante 45 minutos. Após hidrólise dos ácidos ativados restantes (94 ml de água), o polímero é diluído na água (720 ml) e o pH é fixado em 7 por adição de soda. O polímero é em seguida purificado por ultrafiltração. O polímero obtido tem a estrutura seguinte.

15

20



5 A fração molar dos ácidos modificados pelo éster etílico da fenilalanina é de 0,45 a partir da RMN 1H em D₂O/NaOD (n=0,45). A fração molar dos ácidos não modificados e modificados por unidade glicosídica é de 1,0 (i=1,0).

Exemplo 4: síntese de um carboximetildextrano modificado pelo sal de sódio do triptofano

10 O polímero obtido no exemplo 1 é posto em solução na água (30 mg/ml) e o pH é fixado em 12,5 por adição de soda 1N. Após uma noite de agitação a temperatura ambiente, o produto é purificado por ultrafiltração.

15 A fração molar dos ácidos modificados pelo sal de sódio do triptofano é de 0,45 a partir da RMN 1H em D₂O (n=0,45). A fração molar dos ácidos não modificados e modificados por unidade glicosídica é de 1,0 (i=1,0).

Exemplo 5: síntese de um dextrano de ácido succínico modificado pelo éster etílico do triptofano

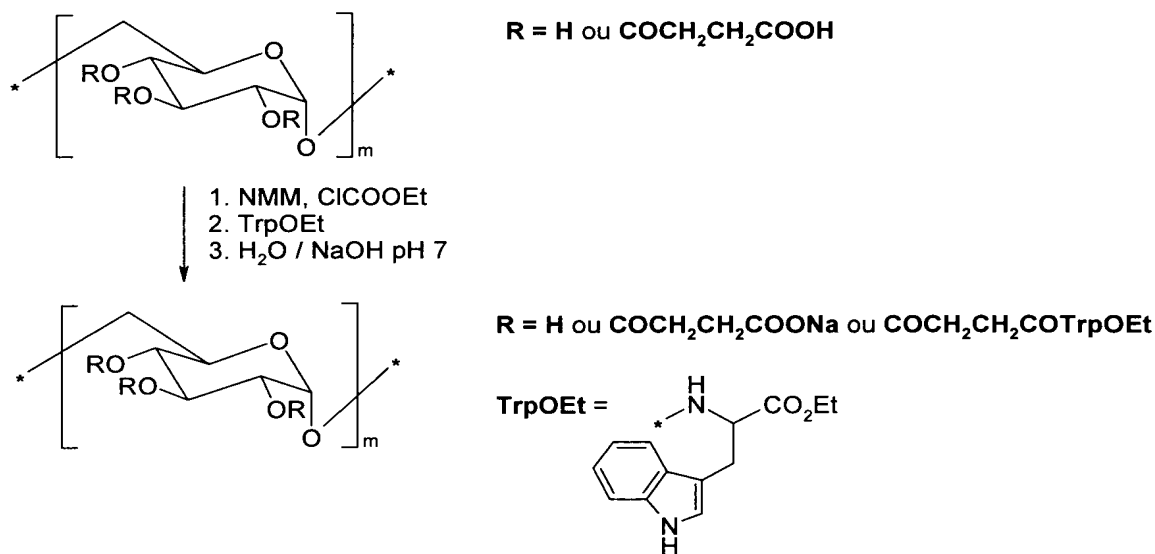
20 O dextrano de DP médio 250, D40, (10 g, Amersham Biosciences) é solubilizado no DMSO (25 ml) a 40°C. A esta solução são adicionados o anidrido succínico em solução na DMF (6,2 g em 25 ml) e a N-MetilMorfolina, NMM, diluída na DMF (6,2 g em 25 ml). Após 1 hora de

reação, o meio reacional é diluído na água (400 ml) e o polímero é purificado por ultrafiltração. A fração molar de éster succínico formado por unidade glicosídica é de 1,0 a partir da RMN ^1H em $\text{D}_2\text{O}/\text{NaOD}$ ($i=1,0$).

5 DSA em solução aquosa (350 g de uma solução a 28 mg/ml) é acidificado sobre resina trocadora de íons (300 ml de resina úmida, Purolite, C100H). A solução obtida é congelada e depois liofilizada.

10 DSA acidificado (8 g) é solubilizado na DMF (115 ml) a temperatura ambiente. À solução resfriada a 0°C , são adicionados o cloroformato de etila (3.3 g) e depois a NMM (3.1 g). O cloridrato do éster etílico do triptofano (3.7 g, Bachem) neutralizado pela TEA (1,4 g) na DMF (37 ml) é em seguida adicionado ao meio reacional a 4°C e o meio é agitado durante 45 minutos. Após hidrólise dos ácidos ativados restantes, o polímero é diluído na água (530 ml) e o pH é fixado em 7 por adição de soda. O polímero é em seguida purificado por ultrafiltração. O polímero obtido tem a

15 estrutura seguinte.



20 A fração molar dos ácidos modificados pelo éster etílico do triptofano é de 0,45 a partir da RMN ^1H em $\text{D}_2\text{O}/\text{NaOD}$ ($n=0,45$). A fração molar dos ácidos não modificados e modificados por unidade glicosídica é de

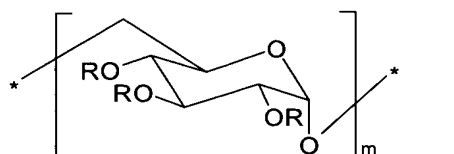
1,0 ($i=1,0$).

Exemplo 6 : síntese de um dextrano de ácido succínico modificado pelo éster etílico do triptofano

O dextrano de DP médio 250, D40, (20 g, Amersham Biosciences) é solubilizado em DMSO (50 ml) a 40°C. A esta solução são adicionados o anidrido succínico em solução na DMF (24,7 g em 50 ml) e a N- MetilMorfolina, NMM, diluída na DMF (25,0 g em 50 ml). Após 3 horas de reação, o meio reacional é diluído na água (800 ml) e o polímero é purificado por ultrafiltração. A fração molar de éster succínico formado por unidade glicosídica é de 1,8 a partir da RMN ^1H em $\text{D}_2\text{O}/\text{NaOD}$ ($i=1,8$).

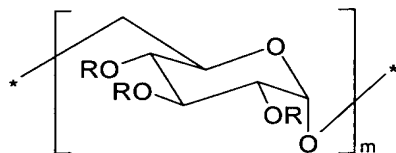
DSA em solução aquosa (720 g de uma solução a 29.5 mg/ml) é acidificado sobre resina trocadora de íons (300 ml de resina úmida, Purolite, C100H). A solução obtida é congelada e depois liofilizada.

DSA acidificado (22.3 g) é solubilizado na DMF (542 ml) a temperatura ambiente. À solução resfriada a 0°C, são adicionados o cloroformato de etila (13,4 g) e depois a NMM (12,5 g). O cloridrato do éster etílico do triptofano (7,5 g, Bachem) neutralizado pela TEA (2,8 g) na DMF (75 ml) é em seguida adicionado ao meio reacional a 4°C e o meio é agitado durante 45 minutos. Após hidrólise dos ácidos ativados restantes, o polímero é diluído na água (530 ml) e o pH é fixado em 7 por adição de soda. O polímero é em seguida purificado por ultrafiltração. O polímero obtido tem a estrutura seguinte.

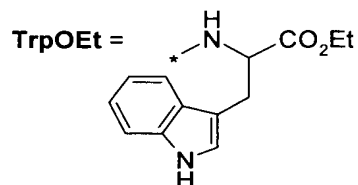


$R = H$ ou $COCH_2CH_2COOH$

1. NMM, $ClCOOEt$
2. TrpOEt
3. $H_2O / NaOH$ pH 7



$R = H$ ou $COCH_2CH_2COONa$ ou $COCH_2CH_2COTrpOEt$

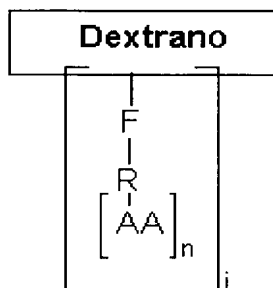


A fração molar dos ácidos modificados pelo éster etílico do triptofano é de 0,25 a partir da RMN 1H em $D_2O/NaOD$ ($n=0,25$). A fração molar dos ácidos não modificados e modificados por unidade glicosídica é de

5 1,8 ($i=1,8$).

REIVINDICAÇÕES

1. Dextrano funcionalizado caracterizado pelo fato de que ele responde à fórmula geral seguinte :



Fórmula I

•R sendo uma cadeia compreendendo entre 1 e 18 carbonos, eventualmente ramificada e/ou insaturada compreendendo um ou vários heteroátomos, tais como O, N ou/e S, e tendo pelo menos uma função ácido,

•F sendo seja um éster, um tioéster, uma amida, um carbonato, um carbamato, um éter, um tioéter ou uma amina,

•AA sendo um resto aminoácido hidrófobo, L ou D, produto do copulação entre a amina do aminoácido e um ácido levado pelo grupamento R,

i representa a fração molar de substituinte F-R-[AA]_n por unidade glicosídica e é compreendido entre 0,1 e 2,

n representa a fração molar dos R substituídos por AA e é compreendido entre 0,05 e 1.

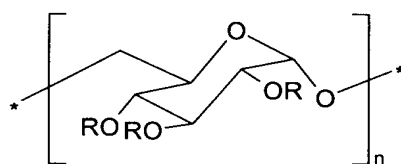
quando R não é substituído por AA, então o ou os ácidos do grupamento R são carboxilatos de cátion alcalino de preferência como Na, K.

o dito dextrano sendo anfifílico a pH neutro.

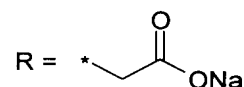
2. Dextrano de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o grupo F é seja um éster, um carbonato, um carbamato ou um éter.

3. Dextrano de acordo com uma qualquer das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o polissacarídeo é um

carboximetil dextrano (DMC) de fórmula IV.



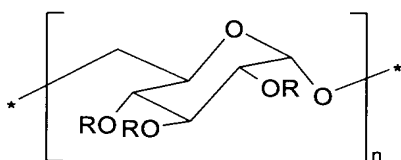
R = H



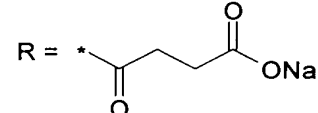
Fórmula IV

ou o ácido correspondente.

- 5 4. Dextrano de acordo com uma qualquer das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o polissacarídeo é um éster monossuccínico de dextrano ou dextrano de ácido succínico (DSA) de fórmula V.



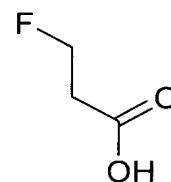
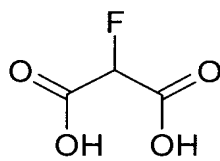
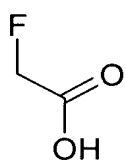
R = H



Fórmula V

ou o ácido correspondente.

- 10 5. Dextrano de acordo com uma qualquer das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o grupo R é escolhido nos grupos seguintes :

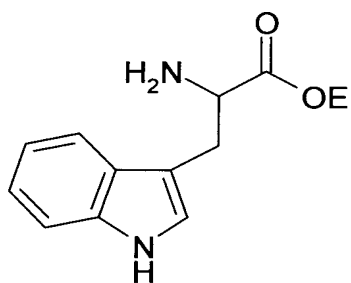


15

ou seus sais de cátions alcalinos.

- 20 6. Dextrano de acordo com uma qualquer das reivindicações precedentes caracterizado pelo fato de que o aminoácido hidrófobo é escolhido dentre os derivados do triptofano, tais como o triptofano, o triptofanol, a triptofanamida, a 2-indol etilamina e seus sais de cátion alcalino.

7. Dextrano de acordo com a reivindicação precedente caracterizado pelo fato de que os derivados do triptofano são escolhidos dentre os ésteres do triptofano de fórmula II



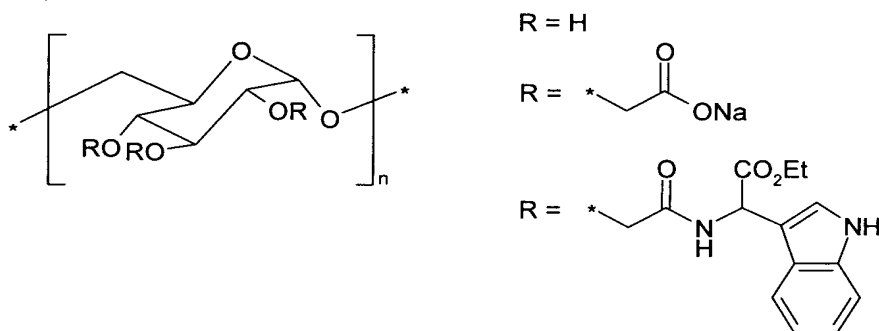
Fórmula II

E sendo um grupamento podendo ser :

- uma alquila linear ou ramificada de C1 a C8.
- uma alquilarila ou uma arilalquila linear ou ramificada de C6

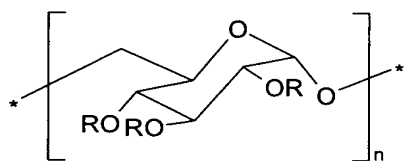
5 a C20.

8. Dextrano de acordo com uma qualquer das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o dextrano é um carboximetildextrano modificado pelo éster etílico do triptofano de fórmula VI,

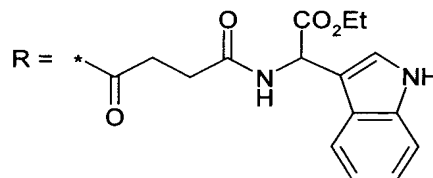
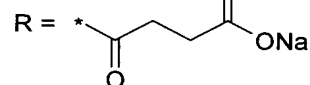


Fórmula VI

9. Dextrano de acordo com uma qualquer das reivindicações precedentes caracterizado pelo fato de que o dextrano é um éster monossuccínico de dextrano ou dextrano de ácido succínico (DSA) modificado pelo éster etílico do triptofano de fórmula VII,



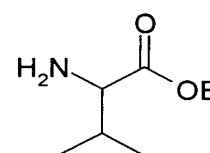
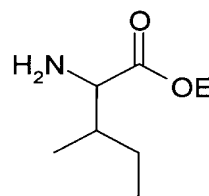
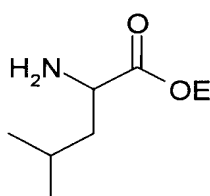
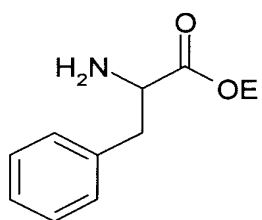
R = H



Fórmula VII

10. Dextrano de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que o aminoácido hidrófobo é escolhido dentre a fenilalanina, a leucina, o isoleucina e a valina e seus derivados álcool, amida ou decarboxilados.

11. Dextrano de acordo com a reivindicação precedente., caracterizado pelo fato de que os derivados da fenilalanina, da leucina, da isoleucina e da valina são escolhidos dentre os ésteres destes ácidos aminados de fórmulas III,



Fórmulas III

E sendo definido como precedentemente.

12. Dextrano de acordo com uma qualquer das reivindicações precedentes caracterizado pelo fato de que seu grau de polimerização fica compreendido entre 10 e 10000.

13. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que ela compreende um dextrano de acordo com uma qualquer das reivindicações precedentes e pelo menos um princípio ativo.

RESUMO

“DEXTRANO FUNCIONALIZADO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA”

A invenção trata um dextrano funcionalizado por pelo menos um resto alfa aminoácido hidrófobo, o dito alfa aminoácido sendo enxertado ou ligado ao dextrano por um braço de ligação e uma função. Entende-se por um resto aminoácido hidrófobo o produto de copulação entre a amina do aminoácido e um ácido levado pelo braço de ligação, o dito dextrano sendo anfifílico a pH neutro. Em um modo de realização, o aminoácido hidrófobo é escolhido dentre os derivados do triptofano, tal como o triptofano, o triptofanol, a triptofanamida, a 2-indol etilamina e seus sais de cátion alcalino. A presente invenção trata igualmente de uma composição farmacêutica contendo um dos dextranos de acordo com a invenção.