



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

(21) **PI0618216-0 A2**

(22) Data de Depósito: 31/10/2006
(43) Data da Publicação: 23/08/2011
(RPI 2120)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 47/48 2006.01
A61P 43/00 2006.01

(54) Título: **COMPLEXOS DE POLICÁTION-POLIÂNION, COMPOSIÇÕES E MÉTODOS DE USO DOS MESMOS**

(30) Prioridade Unionista: 02/11/2005 US 60/732,987

(73) Titular(es): Aeris Therapeutics, Inc.

(72) Inventor(es): Alexander Schwarz, Ed Ingenito, Larry W. Tsai

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2006042338 de 31/10/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/055950 de 18/05/2007

(57) Resumo: COMPLEXOS DE POLICÁTION-POLIÂNION, COMPOSIÇÕES E MÉTODOS DE USO DOS MESMOS presente invenção refere-se a composições e métodos compreendendo moléculas de polieletrólito para tratar pacientes que têm certas doenças. Os aspectos da invenção referem-se ao uso de certas composições de polieletrólito em terapia. De acordo com a invenção composições de polieletrólito podem ser utilizadas, por exemplo, para diminuir ou parar o crescimento de células, matar células (por exemplo, através de vias necróticas ou apoptóticas), promover fibrose, ou uma combinação dos mesmos. Em um aspecto da invenção, certas propriedades tóxicas (por exemplo, citotóxicas) de polieletrólitos são exploradas para fins terapêuticos. Em certas modalidades, composições e métodos da invenção são utilizados para alvejar toxicidade de polieletrólito em regiões predeterminadas em um sujeito, enquanto minimiza toxicidade indesejável em outras regiões com o sujeito. Em certas modalidades, a presente invenção refere-se à terapia de redução de volume de pulmão utilizando uma composição de polieletrólito.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPLEXOS DE POLICACIÓN-POLIÂNION, COMPOSIÇÕES E MÉTODOS DE USO DOS MESMOS**".

PEDIDOS RELACIONADOS

5 Este pedido reivindica o benefício de prioridade do Pedido de Patente Provisório U.S. Nº de Série 60/732.987, depositado em 2 de novembro de 2005, que é incorporado pelo presente a título de referência na íntegra.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

10 Enfisema é uma forma comum de doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD) que afeta entre 1,5 e 2 milhões de americanos, e 3 a 4 vezes aquele número de pacientes no mundo inteiro. [American Thoracic Society Consensus Committee "Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease," *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 15 **1995**, 152, 78-83; e Pauwels, R., *et al.* "Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease," *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* **2001**, 163, 1256-1271]. É caracterizado pela destruição das pequenas vias aéreas e parênquima de pulmão devido à liberação de enzimas a partir de células inflamatórias em resposta a toxinas inaladas.

20 [Stockley, R. "Neutrophils and protease/antiprotease imbalance," *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* **1999**, 160, S49-S52]. Embora esse processo inflamatório seja normalmente iniciado por fumar cigarros, após o enfisema atingir um estágio avançado, tende a progredir em um modo inflexível, mesmo na ausência da ação continuada de fumar. [Rutgers, S.R., *et al.* "Ongoing airway inflammation inpatients with COPD who do not currently smoke," *Thorax* 25 **2000**, 55, 12-18].

A classe de enzimas que são responsáveis pela produção de dano ao tecido em enfisema é conhecida como proteases. Essas enzimas são sintetizadas por células inflamatórias dentro do corpo e, quando libera-

30 das, atuam para degradar as fibras de elastina e colágeno que fornecem integridade mecânica e elasticidade ao pulmão. [Jeffery, P. "Structural and inflammatory changes in COPD: a comparison with asthma," *Thorax* **1998**,

53, 129-136]. As alterações estruturais que resultam da ação dessas enzimas são irreversíveis, cumulativas e são associadas à perda de função de pulmão que eventualmente deixa os pacientes com reserva respiratória limitada e capacidade funcional reduzida. [Spencer, S. *et al.* "Health status deterioration inpatients with chronic obstructive pulmonary disease," *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* **2001**, *163*, 122-128; e Moy, M.L., *et al.* "Health-related quality of life improves following pulmonary rehabilitation and lung volume reduction surgery," *Chest* **1999**, *115*, 383-389].

Em contraste com outras formas comuns de COPD, como asma e bronquite crônica para as quais existem tratamentos médicos eficazes, o tratamento médico convencional é de valor limitado em pacientes com enfisema. Embora enfisema, asma e bronquite crônica causem individualmente obstrução de fluxo aéreo crônico, limitem capacidade de exercício, e causem falta de respiração, o sítio e natureza das anormalidades em asma e bronquite crônica são fundamentalmente diferentes a partir daqueles de enfisema. Em asma e bronquite crônica, a limitação de fluxo de ar é causada por estreitamento de via aérea devido à constrição de músculo liso e hipersecreção de muco. Agentes farmacológicos que relaxam músculo liso de via aérea e soltam secreções acumuladas são eficazes para aperfeiçoar a função de respiração e aliviar sintomas. Os agentes que atuam desse modo incluem inaladores anticolinérgico e beta-agonista, preparados de teofilina oral, antagonistas de leucotrieno, esteróides e drogas mucolíticas.

Ao contrário, a limitação de fluxo de ar em enfisema não é principalmente devido ao estreitamento de via aérea ou obstrução, porém em vez disso à perda de pressão de retração elástica como consequência de destruição de tecido. A perda de pressão de retração compromete a capacidade de exalar plenamente, e leva à hiperinflação e retenção de gás. Embora broncodilatadores, agentes antiinflamatórios, e agentes mucolíticos sejam freqüentemente prescritos para pacientes com enfisema, são geralmente de utilidade limitada uma vez que são destinados principalmente para obstrução causada por doença de via aérea. Não fazem nada para tratar da perda de retração elástica que é responsável principalmente por limitação de fluxo de

ar em enfisema. [Barnes, P. "Chronic Obstructive Pulmonary Disease," N. Engl. J. Med. **2000**, 343(4), 269-280].

Embora tratamentos farmacológicos para enfisema avançado tenham sido desapontadores, um tratamento não médico de enfisema surgiu recentemente, o qual demonstrou eficácia clínica. Esse tratamento é a cirurgia para redução de volume de pulmão (LVRS). [Flaherty, K.R. and F J. Martinez "Lung volume reduction surgery for emphysema," *Clin. Chest Med.* **2000**, 21(4), 819-48].

LVRS foi originalmente proposta no final da década de 50 por Dr. Otto Brantigan como um remédio cirúrgico para enfisema. O conceito se originou de observações clínicas que sugeriram que em enfisema o pulmão era "demasiadamente grande" para a cavidade rígida do tórax, e que a ressecção de tecido de pulmão representava o melhor método de tratamento uma vez que reduziria o tamanho do pulmão, permitindo que o mesmo se adapte e funcione melhor dentro do tórax. Experimentos iniciais com LVRS confirmaram que muitos pacientes se beneficiaram sintomaticamente e funcionalmente do procedimento. Infelizmente, a falha em fornecer medições de melhora de resultado objetivo, acoplado a uma mortalidade operativa de 16%, levou ao abandono inicial de LVRS.

LVRS foi aceita para aplicação clínica geral em 1994 através dos esforços de Dr. Joel Cooper, que aplicou critérios de avaliação pré-operatórios mais rigorosos e esquemas de controle pós-operatório modernos para pacientes com enfisema. [Cooper, J.D., et al. "Bilateral pneumonectomy for chronic obstructive pulmonary disease," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **1995**, 109, 106-119]. Cooper relatou melhoras dramáticas na função de pulmão e capacidade de exercício em um coorte de 20 pacientes com enfisema avançado que tinham se submetido a LVRS. Não houve óbitos no acompanhamento de 90 dias, e melhoras fisiológicas e funcionais foram acentuadamente melhores do que tinham sido obtidas com a terapia médica sozinha.

Embora benefícios menos dramáticos tenham sido reportados pela maioria de outros centros, LVRS provou não obstante ser eficaz para melhorar a função respiratória e capacidade de exercício, aliviando sintomas

incapacitantes de dispnéia, e melhorando a qualidade de vida em pacientes com enfisema avançado. [Gelb, A.F., *et al.* "Mechanism of short-term improvement in lung function after emphysema resection," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **1996**, *154*, 945-51; Gelb, A.F., *et al.* "Serial lung function and elastic retração 2 years after lung volume reduction surgery for emphysema," *Chest* **1998**, *113*(6), 1497-506; Criner, G. e G.E. D'Alonzo, Jr., "Lung volume reduction surgery: finding its role in the treatment of patients with severe COPD," *J. Am. Osteopath. Assoc.* **1998**, *98*(7), 371; Brenner, M., *et al.* "Lung volume reduction surgery for emphysema," *Chest* **1996**, *110*(1), 205-18; e Ingenito, E.P., *et al.* "Relationship between preoperative inspiratory lung resistance and the outcome of lung-volume-reduction surgery for emphysema," *N. Engl. J. Med.* **1998**, *338*, 1181-1185]. Os benefícios de redução de volume foram confirmados em inúmeros estudos coorte, vários experimentos clínicos randomizados pequenos recentemente concluídos, e o National Emphysema Treatment Trial (NETT). [Goodnight-White, S., *et al.* "Prospective randomized controlled trial comparing bilateral volume reduction surgery to medical therapy alone inpatients with severe emphysema," *Chest* **2000**, *118*(Suppl 4), 1028; Geddes, D., *et al.* "L-effects of lung volume reduction surgery inpatients with emphysema," *N. Eng. J. Med.* **2000**, *343*, 239-245; Pompeo, E., *et al.* "Reduction pneumoplasty versus respiratory rehabilitation in severe emphysema: a randomized study," *Ann. Thorac. Surg.* **2000**, *2000*(70), 948-954; e Fishman, A., *et al.* "A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema," *N. Eng. J. Med.* **2003**, *348*(21): 2059-73]. Em média, 75 - 80% de pacientes experimentaram uma resposta clínica benéfica a LVRS (geralmente definido como uma melhora de 12% ou mais em FEV, em acompanhamento de 3 meses). As respostas de pico ocorrem geralmente entre 3 e 6 meses pós-operatoriamente, e a melhorou durou vários anos. [Cooper, J.D. and S.S. Lefrak "Lung-reduction surgery: 5 years on," *Lancet* **1999**, *353*(Suppl 1), 26-27; e Gelb, A.F., *et al.* "Lung function 4 years after lung volume reduction surgery for emphysema," *Chest* **1999**, *116*(6), 1608-15]. Os resultados a partir da NETT mostraram ainda que em um subconjunto de pacientes com enfisema, especificamente

aqueles com doença de lóbulo e capacidade reduzida de exercício, a mortalidade em 29 meses é reduzida.

Coletivamente, esses dados indicam que LVRS melhora a qualidade de vida e capacidade de exercício em muitos pacientes, e reduz a mortalidade em uma porção menor de pacientes, com enfisema avançado. Infelizmente, NETT também demonstrou que o procedimento é muito caro quando considerado em termos de resultados de Ano de Vida ajustado em Qualidade, e confirmou que LVRS é associado a uma mortalidade de 5-6% em 90 dias. [Chatila, W., S. Furukawa, e G.J. Criner, "Acute respiratory failure after lung volume reduction surgery," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2000**, 162, 1292-6; Cordova, F.C. e G.J. Criner, "Surgery for chronic obstructive pulmonary disease: the place for lung volume reduction and transplantation," *Curr. Opin. Pulm. Med.* **2001**, 7(2), 93-104; Swanson, S.J., *et al.* "No-cut thoracoscopic lung placcation: a new technique for lung volume reduction surgery," *J. Am. Coll. Surg.* **1997**, 185(1), 25-32; Sema, D.L., *et al.* "Survival after unilateral versus bilateral lung volume reduction surgery for emphysema," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **1999**, 118(6), 1101-9; e Fishman, A., *et al.* "A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema," *N. Engl. J. Med.* **2003**, 348(21), 2059-73].. Além disso, a morbidez após LVRS é comum (40-50%) e inclui uma alta incidência de vazamentos de ar pós-operatórios prolongados, insuficiência respiratória, pneumonia, arritmias cardíacas, e complicações gastrointestinais. Alternativas menos invasivas e mais econômicas que poderiam produzir o mesmo efeito fisiológico são desejáveis.

Um sistema à base de hidrogel para obter redução e volume de pulmão foi desenvolvido e testado, e sua eficácia confirmada tanto em carneiros saudáveis, e carneiros com enfisema experimental. [Ingenito, E.P., *et al.* "Bronchoscopic Lung Volume Reduction Using Tissue Engineering Principles," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2003**, 167, 771-778]. Esse sistema utiliza um hidrogel baseado em fibrina de polimerização rápida que pode ser fornecido através de um cateter de lúmen dual para dentro do pulmão utilizando um broncoscópio. O sistema baseado em fibrina bloqueia eficazmente

ventilação colateral, inibe a função de tensoativo para promover colapso, e inicia um processo de remodelagem que prossegue durante um período de 4-6 semanas. O tratamento resulta em redução de volume de pulmão eficaz e consistente. Esses estudos confirmaram a segurança e eficácia de utilizar

5 hidrogéis baseados em fibrina no pulmão para obter terapia de redução de volume.

Escleroterapia, um mecanismo pelo qual pode-se obter elevada redução de volume, é a injeção de um irritante químico (agente de esclerose) em um lúmen específico do corpo (por exemplo, um vaso sanguíneo ou

10 trompa de falópio) para produzir inflamação, uma proliferação de tecido conectivo (isto é, fibrose) e eventual obliteração do lúmen. Agentes de esclerose típicos incluem detergentes, agentes osmóticos, e irritantes químicos. Detergentes como sulfato de tetradecil de sódio (Sotradecol), polidocanol (Aetoxiesclerol), morruato de sódio (Scleromate), e etanol amina Oleato (Ethamolin), rompem a membrana celular da veia. Agentes osmóticos, como solução

15 de cloreto de sódio hipertônico e solução de cloreto de sódio com dextrose (Sclerodex), danificam a célula por deslocar o equilíbrio de água. Irritantes químicos, como glicerina cromada (Sclermo), peróxidos e iodo polioidinado, danificam a parede da célula. Além disso, talco também pode ser

20 utilizado no pulmão (por exemplo, pelurodese) como agente de esclerose. Etanol e ácido acético são utilizados em vasos sanguíneos como agentes de esclerose. Entretanto, permanece uma necessidade na técnica para composições e métodos de escleroterapia localizada. Tais composições e métodos são revelados aqui.

25 SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Certos aspectos da invenção referem-se ao uso de certas composições de polieletrólito em terapia. De acordo com a invenção composições de polieletrólito podem ser utilizadas, por exemplo, para diminuir ou

30 parar o crescimento de células, exterminar células (por exemplo, através de vias necróticas ou apoptóticas), promover fibrose, ou uma combinação dos mesmos. Em um aspecto da invenção, certas propriedades tóxicas (por exemplo, citotóxicas) de polieletrólitos são exploradas para fins terapêuticos.

Em certas modalidades, as composições e métodos da invenção são utilizados para alvejar toxicidade de polieletrólito em regiões predeterminadas em um sujeito, enquanto minimiza toxicidade indesejável em outras regiões com o sujeito.

5 De acordo com a invenção um sujeito pode ser um mamífero. Por exemplo, um sujeito pode ser um ser humano, um animal doméstico, um animal de fazenda. Em certas modalidades, um sujeito pode ser um cão, gato, cavalo, carneiro, cabra, primata, vaca, porco, rato, camundongo, ou outro animal.

10 Uma doença que pode ser tratada pode ser qualquer combinação onde o crescimento e/ou proliferação anormal de células é indesejável. Uma terapia pode incluir evitar crescimento ou proliferação adicional ou exterminar células ou tecido doente. Em outras modalidades, uma doença que pode ser tratada pode incluir qualquer condição onde fibrose (por exemplo, cicatrização) pode ser útil. Por exemplo, certas condições associadas a propriedades mecânicas de tecido anormal (por exemplo, enfisema) podem ser tratadas por promover cicatrização. Finalmente, a cicatrização pode ser também terapêutica sob condições onde a cura de ferimento, ligação de tecido-tecido, e/ou ligação de tecido-implante são úteis.

20 Em algumas modalidades da invenção, um polycation pode ser fornecido em combinação com um ou mais compostos adicionais que reduzem as propriedades tóxicas (por exemplo, citotóxicas) do cátion, enquanto retém atividade suficiente para inibir o crescimento de células, exterminar células, e/ou promover fibrose. Em certas modalidades, um polycation pode ser complexado com um contra-íon (por exemplo, um poliânion) que contrabalança a carga do polycation. Por conseguinte, em algumas modalidades, um complexo de polycation com uma carga positiva líquida reduzida pode ser utilizado em terapia.

30 Em alguns aspectos da invenção, um polycation pode ser fornecido em um gel (por exemplo, um hidrogel) ou outro preparado de imobilização (creme, matriz, etc.) para reduzir seus efeitos colaterais tóxicos gerais quando administrado a um sujeito. Em algumas modalidades, o preparado

de imobilização provê liberação retardada de um polícatión terapêutico.

Deve ser apreciado que composições da invenção também podem incluir um ou mais compostos adicionais (por exemplo, composto(s) terapêutico(s), composto(s) de estabilização, antibiótico(s), fator(es) de crescimento, etc.), tampões, sais, tensoativos, antitensoativos, lipídeos, excipientes, e/ou outros compostos apropriados. Em certas modalidades, uma composição da invenção pode ser esterilizada. Como descrito aqui formulações da invenção podem ser utilizadas para reduzir o número de cargas positivas em um polícatión (para reduzir a resistência de certas propriedades tóxicas), enquanto ainda retém um número limite de cargas positivas necessárias para reter certas propriedades tóxicas ou outras que podem ser úteis em terapia sem causar efeitos colaterais tóxicos excessivos. Em algumas modalidades, o número de cargas positivas em um polícatión pode ser reduzido por complexar um polícatión com um ânion (por exemplo, um poliânion), utilizando certas condições de pH ou sal que reduzem o número de cargas positivas, modificando o polícatión para reduzir o número de cargas positivas, e/ou utilizando qualquer outra técnica apropriada para reduzir ou neutralizar o número de cargas positivas no polícatión.

Em certas modalidades, composições da invenção podem ser utilizadas para promover uma ou mais das seguintes respostas quando contactadas com um tecido em um corpo: esclerose (endurecimento de tecido), fibrose (tecido conectivo fibroso em excesso), cura de ferimento, vedação de tecido, trombose microvascular local (coágulo de sangue), necrose ou apoptose celular (morte da célula), regressão de tumor, lise de célula ou qualquer combinação dos mesmos.

Outras vantagens e aspectos novos da presente invenção tornar-se-ão evidentes a partir da seguinte descrição detalhada de várias modalidades de não limitação da invenção.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

A figura 1 representa uma tabulação dos resultados de experimentos de gel-fibrina *in vivo* com polilisina e sulfato de condroitina. Um "*" indica que heparina sistêmica foi administrada (vide o grupo 7).

A figura 2 representa imagens CT coronais na linha de base [A] e 6 semanas após tratamento [B] em um paciente que recebe precipitado de sulfato de condroitina/polilisina, fornecido em um hidrogel de fibrina para produzir lesão de tecido local e redução de volume de pulmão para tratamento de enfisema. Vide o exemplo 10 na Exemplificação.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Certos aspectos da presente invenção referem-se a composições e métodos para tratar pacientes que têm certas doenças, e mais especificamente, a composições e métodos compreendendo um ou mais polications (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10) para tratar pacientes que têm certas doenças. Em alguns casos, a doença pode ser tratada por administração de uma composição compreendendo um polication para induzir uma certa resposta (por exemplo, esclerose e fibrose) em uma região alvo do corpo. Composições de polications podem variar dependendo da resposta específica desejada. Em certas modalidades, é desejável administrar uma composição de polication em uma região localizada no corpo. Desse modo, a composição policationica pode ser administrada em uma forma específica (por exemplo, um gel) para induzir fornecimento local de agente terapêutico.

Alguns polications podem ser tóxicos a células em certas concentrações, causando cicatrização, fibrose, e outras respostas fisiológicas tipicamente indesejáveis no corpo. Se esses polications forem administrados de forma controlável e localmente em certas regiões doentes do corpo, entretanto, a resposta fisiológica induzida pelos polications pode ser terapeuticamente benéfica. Por exemplo, polilisina pode causar cicatriz e toxicidade geral (por exemplo, toxicidade renal) quando administrado em pacientes. Entretanto, de acordo com certos aspectos da invenção, pacientes com certas condições podem ser tratados causando dano como cicatriz em uma região doente e polication(s) podem ser benéficos e podem causar reversão de sintomas, como discutido em mais detalhes abaixo. A cicatriz pode ser induzida em regiões doentes específicas do corpo pela administração de composições compreendendo polications. A composição é preferivelmente administrada localmente para evitar efeitos prejudiciais em outras regiões

não doentes do corpo. Em algumas modalidades, um polication é complexado com um poliânion para reduzir a toxicidade, enquanto retém efeitos terapêuticos benéficos descritos aqui.

Um aspecto da invenção refere-se a composições compreendendo polications em quantidades que podem ser tóxicas a certas regiões doentes do corpo, porém que são fornecidas em um complexo terapêutico que é não tóxico, porém pode causar efeitos terapêuticos na região doente. Em certas modalidades, um polication complexado retém uma carga positiva líquida. Entretanto, a carga positiva líquida é mais baixa do que a carga positiva líquida do polication não complexado.

Um aspecto da invenção refere-se a composições compreendendo polications em quantidades que podem ser tóxicas a certas regiões doentes do corpo, porém que são fornecidas em uma forma que resulta em liberação dos polications em quantidades que são não tóxicas, e desse modo causam efeitos terapêuticos na região doente.

Outro aspecto da invenção refere-se a usos terapêuticos de composições compreendendo polications para induzir uma certa resposta em um corpo mamífero. Tal resposta pode incluir esclerose, fibrose, cura de ferimento, vedação de tecido, trombose microvascular localizada, necrose celular, e outros, como descrito em mais detalhe abaixo.

A presente invenção também refere-se a tratamento de certas condições médicas utilizando composições compreendendo polications. Em um aspecto, uma composição policatiônica é utilizada para tratar enfisema (uma doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD) pela promoção de fibrose localizada de áreas doentes do pulmão. Em alguns casos, fibrose localizada é um meio para obter redução de volume de pulmão (LVR).

Em uma modalidade, uma composição policatiônica é administrada em uma forma adequada (por exemplo, em um gel, solução, ou suspensão) a uma região doente alvo do pulmão. A composição policatiônica pode agir como uma composição de ruptura de células em alguns casos. Em uma modalidade específica, polications são liberados de forma controlável a partir de um gel em uma quantidade eficaz para causar dano a células epite-

liais na região doente. A eliminação da barreira epitelial em uma área alvo do pulmão, total ou em parte, foi mostrada como aperfeiçoando a eficácia de redução de volume de pulmão (por exemplo, BLVR). Embora possa parecer contra-intuitivo que a função respiratória seria aperfeiçoada pelo dano ou remoção de parte do pulmão, a excisão de tecido distendido em excesso (como visto em pacientes com enfisema heterogêneo) permite que regiões adjacentes do pulmão que são mais normais se expandam. Por sua vez, essa expansão permite retração e troca de gás aperfeiçoado. Mesmo pacientes com enfisema homogêneo se beneficiam de LVR porque a ressecção de pulmão anormal resulta em redução geral em volumes de pulmão, um aumento em pressões de retração elástica, e um deslocamento na curva de conformidade estática em direção a normal [Hoppin, *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, **1997**, 155, 520-525].

De acordo com aspectos da invenção, uma variedade de polications pode ser utilizada, incluindo, porém não limitado a poli-L-lisina (PLL), poli-L-arginina, poliornitina, poli-etil amina, e outros, como discutido abaixo. Uma variedade de concentrações pode ser utilizada (por exemplo, de 0,1% a 5,0% ou aproximadamente 0,5% ou aproximadamente 1% ou aproximadamente 2%). Concentrações mais elevadas ou mais baixas também podem ser utilizadas dependendo da potência do polication. Deve ser apreciado que polications diferentes podem ter diferentes potências. Composições de polication da invenção podem ser utilizadas para outras aplicações terapêuticas como descrito aqui.

DEFINIÇÕES

Por conveniência, antes de descrição adicional da presente invenção, certos termos empregados no relatório descritivo, exemplos, e reivindicações apenas são reunidos aqui. Essas definições devem ser lidas à luz do restante da descrição e como entendido como uma pessoa versada na técnica.

Os artigos indefinidos "um" e "uma", como utilizados aqui no relatório descritivo e nas reivindicações, a menos que claramente indicado ao contrário, devem ser entendidos como significando "pelo menos um".

A frase "e/ou", como utilizado aqui no relatório descritivo e nas reivindicações, deve ser entendida como significando "qualquer um ou ambos" os elementos assim unidos, isto é, elementos que estão conjuntivamente presentes em alguns casos e disjuntivamente presentes em outros casos.

- 5 Múltiplos elementos listados com "e/ou" devem ser interpretados no mesmo modo, isto é, "um ou mais" dos elementos assim reunidos. Outros elementos podem estar opcionalmente presentes diferentes dos elementos especificamente identificados pela cláusula "e/ou", quer relacionada ou não relacionada a esses elementos especificamente identificados. Desse modo, como
- 10 exemplo não limitador, uma referência a "A e/ou B", quando utilizado em combinação com linguagem ilimitada como "compreendendo" pode se referir, em uma modalidade, a A somente (opcionalmente incluindo elementos diferentes de B); em outra modalidade, a B somente (opcionalmente incluindo elementos diferentes de A); ainda em outra modalidade, tanto a A como a
- 15 B (opcionalmente incluindo outros elementos); etc.

- Como utilizado aqui no relatório descritivo e nas reivindicações, "ou" deve ser entendido como tendo o mesmo significado que "e/ou" como definido acima. Por exemplo, ao separar itens em uma lista, "ou" ou "e/ou" serão interpretados como sendo inclusive, isto é, a inclusão de pelo menos
- 20 um, porém também incluindo mais de um, de um número ou lista de elementos, e opcionalmente, itens não relacionados adicionais. Somente termos claramente indicados ao contrário, como "somente um de" ou "exatamente um de", ou, quando utilizado nas reivindicações, "consistindo em", se referirá à inclusão de exatamente um elemento de um número ou lista de elementos.
- 25 Em geral, o termo "ou" como utilizado aqui será somente interpretado como indicando alternativas exclusivas (isto é, "um ou o outro, porém não ambos") quando precedido pelos termos de exclusividade, como "qualquer", "um de", "somente um de", ou "exatamente um de". "Consistindo essencialmente em", quando utilizado nas reivindicações, terá seu significado comum como utilizado
- 30 zado no campo de lei de patentes.

Como utilizado aqui no relatório descritivo e nas reivindicações, a frase "pelo menos um", em referência a uma lista de um ou mais elemen-

tos, deve ser entendida como significando pelo menos um elemento selecionado de qualquer um ou mais dos elementos na lista de elementos, porém não necessariamente incluindo pelo menos um de cada e todo elemento especificamente listado na lista de elementos e não excluindo quaisquer combinações de elementos na lista de elementos. Essa definição também permite que elementos possam estar opcionalmente presentes diferentes dos elementos especificamente identificados na lista de elementos à qual a frase "pelo menos um" refere-se, que relacionada ou não relacionada àqueles elementos especificamente identificados. Desse modo, exemplo não limitador,

5 "pelo menos um entre A e B" (ou, de forma equivalente, "pelo menos um entre A ou B", ou de forma equivalente, "pelo menos um de A e/ou B") pode se referir, em uma modalidade, a pelo menos um opcionalmente incluindo mais de um, A, sem B presente (e opcionalmente incluindo elementos diferentes de B); e outra modalidade, a pelo menos um, opcionalmente incluindo mais

10 de um, B, sem A presente (e opcionalmente incluindo elementos diferentes de A); ainda em outra modalidade, a pelo menos um, opcionalmente incluindo mais de um A, e pelo menos um, opcionalmente incluindo mais de um, B (e opcionalmente incluindo outros elementos); etc.

Deve ser também entendido que a menos que claramente indicado ao contrário, em quaisquer métodos reivindicados aqui que incluem mais de uma etapa ou ato, a ordem das etapas ou atos do método não é necessariamente limitada à ordem na qual as etapas ou atos do método são mencionados.

20

Nas reivindicações, bem como no relatório descritivo acima, todas as frases de transição como "compreendendo", "incluindo", "contendo", "tendo", "carregando", "envolvendo", "retendo", "composto de", e similares devem ser entendidos como sendo ilimitados, isto é, significam que incluem porém não são limitados a. Somente as frases de transição "consistindo em" e "consistindo essencialmente em" serão fechadas ou frases de transição

25

semifechadas, respectivamente, como exposto no United States Patent Office Manual of Patent Examining Procedures, seção 2111.03.

30

O termo "aminoácido" pretende abranger todos os compostos,

quer naturais ou sintéticos, que incluem tanto uma funcionalidade amino como uma funcionalidade de ácido, incluindo análogos de aminoácido e derivados. Em certas modalidades, os aminoácidos considerados na presente invenção são aqueles aminoácidos de ocorrência natural encontrados em proteínas, ou os produtos anabólicos ou catabólicos de ocorrência natural de tais aminoácidos, que contêm grupos amino e carboxila.

Aminoácidos de ocorrência natural são identificados do início ao fim pelas abreviaturas de três letras e/ou uma letra convencionais, correspondendo ao nome trivial do aminoácido, de acordo com a lista a seguir: Alanina (Ala), Arginina (Arg), asparagina (Asn), ácido aspártico (Asp), cisteína (Cys), ácido glutâmico (Glu), glutamina (Gln), glicina (Gly), histidina (His), Isoleucina (Ile), Leucina (Leu), Lisina (Lys), metionina (Met), fenil alanina (Phe), Prolina (Pro), serina (Ser), Treonina (Thr), triptofano (Trp), tirosina (Tyr), e valina (Val). As abreviaturas são aceitas na técnica de peptídeo e são recomendadas pela comissão de IUPAC-IUB em nomenclatura bioquímica.

O termo "aminoácido" inclui ainda análogos, derivados e congêneres de qualquer aminoácido específico mencionado aqui, bem como derivados de aminoácido protegido C-terminal ou N-terminal (por exemplo, modificado com um grupo de proteção N-terminal ou C-terminal).

O termo "peptídeo" ou "poli(aminoácido)" como utilizado aqui, refere-se a uma seqüência de resíduos de aminoácidos ligados juntos por ligações de peptídeo ou por ligações de peptídeo modificadas. Esses termos pretendem abranger análogos de peptídeo, derivados de peptídeo, peptidomimética e variantes de peptídeo. O termo "peptídeo" ou "poli(aminoácido)" é entendido como incluindo peptídeos de qualquer extensão.

O termo "análogo de peptídeo" como utilizado aqui, refere-se a um peptídeo compreendendo um ou mais aminoácido de ocorrência não natural. Os exemplos de aminoácidos de ocorrência não natural incluem, porém não são limitadas a, D-aminoácidos (isto é, um aminoácido de uma quiralidade oposta à forma de ocorrência natural), aminoácidos N- α -metila, aminoácidos C- α -metila, aminoácidos de β -metila, β -alanina (β -Ala), norvalina

(Nva), norleucina (Nle), ácido 4-aminobutírico (γ -Abu), ácido 2-aminoisobutírico (Aib), ácido 6-aminoexanóico (ϵ -Ahx), ornitina (orn), hidróxi propila (Hyp), sarcosina, citrulina, ácido cistéico, cicloexil alanina, ácido α -amino isobutírico, t-butil glicina, t-butil alanina, ácido 3-aminopropiônico, ácido 2,3-diaminopropiônico (2,3-diaP), D- ou L-fenil glicina, D- ou L-2-naftil alanina (2-Nal), 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-3-ácido carboxílico (Tic), D- ou L-2-tienil alanina (Thi), D- ou L-3-tienil alanina, D- ou L-1-, 2-, 3- ou 4-pirenil alanina, D- ou L-(2-piridinil)-alanina, D- ou L-(3-piridinil)-alanina, D- ou L-(2-pirazinil)-alanina, D- ou L-(4-isopropil)-fenil glicina, D-(trifluorometil)-fenil glicina, D-(trifluorometil)-fenil alanina, D-p-fluorofenil alanina, D- ou L-p-bifenil alanina, D- ou L-p-metóxi bifenil alanina, sulfóxido de metionina (MSO) e homoarginina (Har). Outros exemplos incluem D- ou L-2-indol (alquil) alaninas e D- ou L-alquil alaninas, onde alquila é metila, etila, propila, hexila, butila, pentila, isopropila, iso-butila ou iso-pentila substituída ou não substituída, e aminoácidos não carboxilato fosfono ou sulfatados (por exemplo, $-\text{SO}_3\text{H}$).

Outros exemplos de aminoácidos de ocorrência não natural incluem 3-(2-clorofenil)-alanina, 3-cloro-fenil alanina, 4-cloro-fenil alanina, 2-flúor-fenil alanina, 3-flúor-fenilalanina, 4-flúor-fenilalanina, 2-bromo-fenilalanina, 3-bromo-fenilalanina, 4-bromo-fenilalanina, homofenilalanina, 2-metil-fenilalanina, 3-metil-fenilalanina, 4-metil-fenilalanina, 2,4-dimetil-fenilalanina, 2-nitro-fenilalanina, 3-nitro-fenilalanina, 4-nitro-fenilalanina, 2,4-dinitro-fenilalanina, 1,2,3,4-Tetraidroisoquinolina-3-ácido carboxílico, 1,2,3,4-tetraidonorharman-3-ácido carboxílico, 1-naftil alanina, 2-naftil alanina, pentafluorofenilalanina, 2,4-dicloro-fenilalanina, 3,4-dicloro-fenilalanina, 3,4-difluor-fenilalanina, 3,5-difluor-fenilalanina, 2,4,5-trifluor-fenilalanina, 2-trifluorometil-fenilalanina, 3-trifluorometil-fenilalanina, 4-trifluorometil-fenilalanina, 2-ciano-fenil alanina, 3-ciano-fenil alanina, 4-ciano-fenil anina, 2-iodo-fenil alanina, 3-iodo-fenil alanina, 4-iodo-fenil alanina, 4-metóxi fenilalanina, 2-aminometil-fenilalanina, 3-aminometil-fenilalanina, 4-aminometil-fenilalanina, 2-carbamoil-fenilalanina, 3-carbamoil-fenilalanina, 4-carbamoil-fenilalanina, m-tirosina, 4-amino-fenilalanina, estirilalanina, 2-amino-5-fenil-ácido pentanóico, 9-antril alanina, 4-terc-butil-fenilalanina, 3,3-difenilalanina, 4,4'-difenilalanina, benzoil

fenilalanina, α -metil-fenilalanina, α -metil-4-flúor-fenilalanina, 4-tiazolil alanina, 3-benzotienil alanina, 2-tienil alanina, 2-(5-bromotienil)-alanina, 3-tienil alanina, 2-furil alanina, 2-piridil alanina, 3-piridil alanina, 4-piridil alanina, ácido 2,3- diaminopropiônico, ácido 2,4-diaminobutírico, alil glicina, 2-amino-4-bromo-4-ácido pentenóico, propargilglicina, 4-aminociclopent-2-eneácido carboxílico, 3-aminociclopentanoácido carboxílico, 7-amino-ácido heptanóico, dipropilglicina, ácido pipecólico, azetidina-3-ácido carboxílico, ciclopropilglicina, ciclopropilalanina, 2-metóxi-fenilglicina, 2-tienilglicina, 3-tienilglicina, α -benzil-prolina, α -(2-flúor-benzil)prolina, α -(3-flúor-benzil)-prolina, α -(4-flúor-benzil)-prolina, α -(2-chloro-benzil)-prolina, α -(3-chloro-benzil)-prolina, α -(4-chloro-benzil)-prolina, α -(2-bromo-benzil)-prolina, α -(3-bromo-benzil)-prolina, α -(4-bromo-benzil)-prolina, α -fenetil-prolina, α -(2-metil-benzil)-prolina, α -(3-metil-benzil)-prolina, α -(4-metil-benzil)-prolina, α -(2-nitro-benzil)-prolina, α -(3-nitro-benzil)-prolina, α -(4-nitro-benzil)-prolina, α -(1-naftalenilmetil)-prolina, α -(2-naftalenilmetil)-prolina, α -(2,4-dicloro-benzil)-prolina, α -(3,4-dicloro-benzil)-prolina, α -(3,4-diflúor-benzil)-prolina, α -(2-trifluorometil-benzil)-prolina, α -(3-trifluorometil-benzil)-prolina, α -(4-trifluorometil-benzil)-prolina, α -(2-ciano-benzil)-prolina, α -(3-ciano-benzil)-prolina, α -(4-ciano-benzil)-prolina, α -(2-iodo-benzil)-prolina, α -(3-iodo-benzil)-prolina, α -(4-iodo-benzil)-prolina, α -(3-fenil-alil)-prolina, α -(3-enil-propil)-prolina, α -(4-terc-butil-benzil)-prolina, α -benzidril-prolina, α -(4-bifenilmetil)-prolina, α -(4-tiazolil metil)-prolina, α -(3-benzo[b]tiofenilmetil)-prolina, α -(2-tiofenilmetil)-prolina, α -(5-bromo-2-tiofenilmetil)-prolina, α -(3-tiofenilmetil)-prolina, α -(2-furanilmetil)-prolina, α -(2-piridinilmetil)-prolina, α -(3-piridinilmetil)-prolina, α -(4-piridinilmetil)-prolina, α -alil-prolina, α -propinil-prolina, γ -benzil-propolina, γ -(2-flúor-benzil)-prolina, γ -(3-flúor-benzil)-prolina, γ -(4-flúor-benzil)-prolina, γ -(2-cloro-benzil)-prolina, γ -(3-cloro-benzil)-prolina, γ -(4-cloro-benzil)-prolina, γ -(2-bromo-benzil)-prolina, γ -(3-bromo-benzil)-prolina, γ -(4-bromo-benzil)-prolina, γ -(2-metil-benzil)-prolina, γ -(3-metil-benzil)-prolina, γ -(4-metil-benzil)-prolina, γ -(2-nitro-benzil)-prolina, γ -(3-nitro-benzil)-prolina, γ -(4-nitro-benzil)-prolina, γ -(1-naftalenilmetil)-prolina, γ -(2-naftalenilmetil)-prolina, γ -(2,4-dicloro-benzil)-prolina, γ -(3,4-dicloro-benzil)-prolina, γ -(3,4-diflúor-benzil)-prolina, γ -(2-trifluorometil-benzil)-prolina, γ -

(3-trifluorometil-benzil)-prolina, γ -(4-trifluorometil-benzil)-prolina, γ -(2-ciano-benzil)-prolina, γ -(3-ciano-benzil)-prolina, γ -(4-ciano-benzil)-prolina, γ -(2-iodo-benzil)-prolina, γ -(3-iodo-benzil)-prolina, γ -(4-iodo-benzil)-prolina, γ -(3-fenil-alil-benzil)-prolina, γ -(3-fenil-propil-benzil)-prolina, γ -(4-terc-butil-benzil)-prolina, γ -benzidril-prolina, γ -(4-bifenilmetil)-prolina, γ -(4-tiazolil metil)-prolina, γ -(3-benzotioienilmetil)-prolina, γ -(2-tienilmetil)-prolina, γ -(3-tienilmetil)-prolina, γ -(2-furanilmetil)-prolina, γ -(2-piridinilmetil)-prolina, γ -(3-piridinilmetil)-prolina, γ -(4-piridinilmetil)-prolina, γ -alil-prolina, γ -propinil-prolina, trans-4-fenil-pirrolidina-3-ácido carboxílico, trans-4-(2-flúor-fenil)-pirrolidina-3-ácido carboxílico, trans-4-(3-flúor-fenil)-pirrolidina-3-ácido carboxílico, trans-4-(4-flúor-fenil)-pirrolidina-3-ácido carboxílico, trans-4-(2-cloro-fenil)-pirrolidina-3-ácido carboxílico, trans-4-(3-cloro-fenil)-pirrolidina-3-ácido carboxílico, trans-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidina-3-ácido carboxílico, trans-4-(2-bromo-fenil)-pirrolidina-3-ácido carboxílico, trans-4-(3-bromo-fenil)-pirrolidina-3-ácido carboxílico, trans-4-(4-bromo-fenil)-pirrolidina-3-ácido carboxílico, trans-4-(2-metil-fenil)-pirrolidina-3-ácido carboxílico, trans-4-(3-metil-fenil)-pirrolidina-3-ácido carboxílico, trans-4-(4-metil-fenil)-pirrolidina-3-ácido carboxílico, trans-4-(2-nitro-fenil)-pirrolidina-3-ácido carboxílico, trans-4-(3-nitro-fenil)-pirrolidina-3-ácido carboxílico, trans-4-(4-nitro-fenil)-pirrolidina-3-ácido carboxílico, trans-4-(1-naftil)-pirrolidina-3-ácido carboxílico, trans-4-(2-naftil)-pirrolidina-3-ácido carboxílico, trans-4-(2,5-dicloro-fenil)-pirrolidina-3-ácido carboxílico, trans-4-(2,3-dicloro-fenil)-pirrolidina-3-ácido carboxílico, trans-4-(2-trifluorometil-fenil)-pirrolidina-3-ácido carboxílico, trans-4-(3-trifluorometil-fenil)-pirrolidina-3-ácido carboxílico, trans-4-(4-trifluorometil-fenil)-pirrolidina-3-ácido carboxílico, trans-4-(2-ciano-fenil)-pirrolidina-3-ácido carboxílico, trans-4-(3-ciano-fenil)-pirrolidina-3-ácido carboxílico, trans-4-(4-ciano-fenil)-pirrolidina-3-ácido carboxílico, trans-4-(2-metóxi-fenil)-pirrolidina-3-ácido carboxílico, trans-4-(3-metóxi-fenil)-pirrolidina-3-ácido carboxílico, trans-4-(4-metóxi-fenil)-pirrolidina-3-ácido carboxílico, trans-4-(2-hidróxi-fenil)-pirrolidina-3-ácido carboxílico, trans-4-(3-hidróxi-fenil)-pirrolidina-3-ácido carboxílico, trans-4-(4-hidróxi-fenil)-pirrolidina-3-ácido carboxílico, trans-4-(2,3-dimetóxi-fenil)-pirrolidina-3-ácido carboxílico, trans-4-(3,4-dimetóxi-fenil)-pirrolidina-3-ácido carboxílico,

trans-4-(3,5-dimetóxi-fenil)-pirrolidina-3-ácido carboxílico, trans-4-(2-piridinil)-pirrolidina-3-ácido carboxílico, trans-4-(3-piridinil)-pirrolidina-3-ácido carboxílico, trans-4-(6-metóxi-3-piridinil)-pirrolidina-3-ácido carboxílico, trans-4-(4-piridinil)-pirrolidina-3-ácido carboxílico, trans-4-(2-tienil)-pirrolidina-3-ácido carboxílico, trans-4-(3-tienil)-pirrolidina-3-ácido carboxílico, trans-4-(2-furanil)-pirrolidina-3-ácido carboxílico, trans-4-isopropil-pirrolidina-3-ácido carboxílico, 4-fosfometil-fenilalanina, benzil-profosfotreonina, (1'-amino-2-fenil-etil)oxirano, (1'-amino-2-cicloexil-etil)oxirano, (1'-amino-2-[3-bromo-fenil]etil)oxirano, (1'-amino-2-[4-(benzilóxi)fenil]etil)oxirano, (1'-amino-2-[3,5-difluor-fenil]etil)oxirano, (1'-amino-2-[4-carbamoil-fenil]etil)oxirano, (1'-amino-2-[benzilóxi-etil])oxirano, (1'-amino-2-[4-nitro-fenil]etil)oxirano, (1'-amino-3-fenil-propil)oxirano, (1'-amino-3-fenil-propil)oxirano, e/ou sais ou variantes de grupo de proteção dos mesmos.

O termo "derivado de peptídeo" como utilizado aqui, refere-se a um peptídeo compreendendo porções químicas ou bioquímicas adicionais não normalmente uma parte de um peptídeo de ocorrência natural. Derivados de peptídeo incluem peptídeos nos quais o término-amino e/ou o término carbóxi e/ou um ou mais cadeias laterais de aminoácido foi derivatizada com um grupo substituinte químico apropriado, bem como peptídeos cíclicos, peptídeos duais, multímeros dos peptídeos, peptídeos fundidos com outras proteínas ou veículos, peptídeos glicosilados, peptídeos fosforilados, peptídeos conjugados com porções lipofílicas (por exemplo, porções caproíla, laurila, estearoíla) e peptídeos conjugados com um anticorpo ou outro ligante biológico. Os exemplos de grupos substituintes químicos que podem ser utilizados para derivar um peptídeo incluem, porém não são limitados a grupos de alquila, cicloalquila e arila; grupos de acila incluindo grupos de alcanóila e aroíla; ésteres; amidas; halogênios; hidroxilas; carbamilas; e similares. O grupo substituinte pode ser também um grupo de bloqueio como Fmoc (fluorenilmetil-O-CO-), carbobenzóxi (benzil-O-CO-), monometóxi succinil, naftil-NH-CO-, acetilamino-caproil e adamantil-NH-CO-. Outros derivados incluem derivados de hidróxi metil terminal-C, derivados modificados-O (por exemplo, éter benzílico de hidróxi metil terminal-C) e derivados modifi-

cados por terminal N incluindo amidas substituídas como alquil amidas e hidrazidas. O grupo substituinte pode ser um "grupo de proteção" como detalhado aqui.

O termo "peptidomimético", como utilizado aqui, refere-se a um composto que é estruturalmente similar a um peptídeo e contém porções químicas que simulam a função do peptídeo. Por exemplo, se um peptídeo contiver duas porções químicas carregadas tendo atividade funcional, uma mimética coloca duas porções químicas carregadas em uma orientação espacial e estrutura limitada de modo que a função química carregada seja mantida em espaço tridimensional. O termo peptidomimético desse modo pretende incluir isoésteres. O termo "isoéster", como utilizado aqui, refere-se a uma estrutura química que podem ser substituída por um peptídeo porque a conformação estérica da estrutura química é similar, por exemplo, a estrutura se adapta em um sítio de ligação específico para o peptídeo. Os exemplos de peptidomiméticos incluem peptídeos compreendendo uma ou mais modificações de estrutura (isto é, mimética de ligação de amida), que são bem conhecidas na técnica. Os exemplos de miméticas de ligação de amida incluem, porém não são limitadas, a $-\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ (cis e trans), $-\text{COCH}_2-$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{SO}-$, $-\text{CS-NH}-$ e $-\text{NH-CO}-$ (isto é, uma ligação de peptídeo revertida) (vide, por exemplo, Spatola, Vega Data Vol. 1, Issue 3, (1983); Spatola, em *Chemistry and Biochemistry of Amino Acids Peptides and Proteins*, Weinstein, ed., Marcel Dekker, New York, p. 267 (1983); Morley, J. S., *Trends Pharm. Sci.* páginas. 463-468 (1980); Hudson et al., *Int. J. Pept. Prot. Res.* 14:177-185 (1979); Spatola et al., *Life Sci.* 38:1243-1249 (1986); Hann, J; *Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 307-314 (1982); Almquist et al., *J. Med Chem.* 23:1392-1398 (1980); Jennings-White et al., *Tetrahedron Lett.* 23:2533 (1982); Szelke et al., EP 45665 (1982); Holladay et al., *Tetrahedron Lett.* 24:4401-4404 (1983); e Hruby, *Life Sci.* 31:189-199 (1982)). Outros exemplos de peptidomimética incluem peptídeos substituídos com uma ou mais moléculas de benzodiazepina (vide, por exemplo, James, G.L. et al. (1993) *Science* 260: 1937-1942) e peptídeos compreendendo estruturas reticuladas para formar lactamas ou outras estruturas cíclicas.

O termo "que intensifica contraste" refere-se a materiais capazes de ser monitorados durante injeção em um sujeito mamífero por métodos para monitorar e detectar tais materiais, por exemplo, por radiografia ou fluoroscopia. Um exemplo de um agente que intensifica contraste é um material radioopaco. Agentes que intensificam contraste incluindo materiais radioopacos podem ser solúveis em água ou insolúveis em água. Os exemplos de materiais radioopacos solúveis em água incluem metrizamida, iopamidol, iotalamato de sódio, iodometo sódio, e meglumina. Os exemplos de materiais radioopacos insolúveis em água incluem metais e óxidos de metal como ouro, titânio, prata, aço inoxidável, óxidos dos mesmos, óxido de alumínio, óxido de zircônio, etc.

O termo "hidrogéis", como utilizado aqui, refere-se a uma rede de cadeias de polímero que são solúveis em água, às vezes encontrados como um gel coloidal no qual água é o meio de dispersão. Em outras palavras, hidrogéis são sistemas de dois ou multicomponentes consistindo em uma rede tridimensional de cadeias de polímero e água que enche o espaço entre as macromoléculas, de tal modo que a maior parte de sua massa (tipicamente mais de aproximadamente 80%) é contribuída pela água retida. Hidrogéis são compostos de polímeros naturais ou sintéticos superabsorventes.

Como utilizado aqui, um "carboidrato" (ou de forma equivalente, um "açúcar") é um sacarídeo (incluindo monossacarídeos, oligossacarídeos e polissacarídeos) e/ou uma molécula (incluindo oligômeros ou polímeros) derivados de um ou mais monossacarídeos, por exemplo, por redução de grupos carbonila, por oxidação de um ou mais grupos terminais em ácidos carboxílicos, por substituição de um ou mais grupo(s) hidróxi por um átomo de hidrogênio, um grupo amino, um grupo tiol ou grupos heteroatômicos similares, etc. O termo "carboidrato" também inclui derivados desses compostos. Exemplos não limitadores de carboidratos incluem alose ("All"), altrose ("Alt"), arabinose ("Ara"), eritrose, eritrose, frutose ("Fru"), fucosamina ("FucN"), fucose ("Fuc"), galactosamina ("GalN"), galactose ("Gal"), glucosamina ("GlcN"), glucosaminitol ("GlcN-ol"), glicose ("Glc"), gliceraldeído,

2,3-diidrôxi propanal, glicerol ("Gro"), propano-1,2,3-triol, glicerona ("1,3-diidrôxi acetona"), 1,3-diidrôxi propanona, gulose ("Gul"), idose ("Ido"), lixose ("Lyx"), manosamina ("ManN"), manose ("Man"), psicose ("Psi"), quinovose ("Qui"), quinovosamina, ramnitol ("Rha-ol"), ramnosamina ("RhaN"), ramnose ("Rha"), ribose ("Rib"), ribulose ("Rul"), ácido siálico ("Sia" ou "Neu"), sorbose ("Sor"), tagatose ("Tag"), talose ("Tal"), ácido tartárico, ácido eritrárico/treárico, treose, xilose ("Xyl"), ou xilulose ("Xul"). Em alguns casos, o carboidrato pode ser um pentose (isto é, tendo 5 carbonos ou um hexose (isto é, tendo 6 carbonos); e em certas ocorrências, o carboidrato pode ser um oligossacarídeo compreendendo unidades de pentose e/ou hexose, por exemplo, incluindo aquelas descritas acima.

Um "monossacarídeo" é um carboidrato ou derivado de carboidrato que inclui uma unidade de sacarídeo. Similarmente, um "dissacarídeo", um "trissacarídeo", um "tetrassacarídeo", um "pentassacarídeo", etc. respectivamente, têm 2, 3, 4, 5 etc. unidades de sacarídeo. Um "polissacarídeo" como utilizado aqui tem múltiplas unidades de sacarídeo. Em alguns casos, o carboidrato é multimérico, isto é, compreendendo mais de uma cadeia de sacarídeo.

Como utilizado aqui, "ácido algínico" é um polissacarídeo coloidal hidrofílico de ocorrência natural obtido a partir de várias espécies de algas marinhas marrons (*Phaeophyceae*). Ocorre em formas filamentosas, granulosas, granulares ou em pó de branco a marrom-amarelado. É um copolímero linear que consiste principalmente em resíduos de ácido D-manurônico ligado β -1,4 e ácido L-glucurônico ligado α -1,4. Esses monômeros são freqüentemente dispostos em blocos homopoliméricos separados por regiões que se aproximam de uma sequência alternada dos dois monômeros de ácido. O peso da fórmula da unidade estrutural é 176,13 (teórico; 200 é a média efetiva). O peso da fórmula da macromolécula varia de aproximadamente 10.000 a aproximadamente 600.00 (média típica). "Alginato de sódio" e "alginato de potássio" são sais de ácido algínico.

Como utilizado aqui, "goma gellan" é uma goma de polissacarídeo com elevado peso molecular produzida por uma fermentação de cultura

pura de um carboidrato por *Pseudomonas elodea*, purificada por recuperação com álcool isopropílico, seca, e triturada. O polissacarídeo com elevado peso molecular é composto principalmente de uma unidade de repetição de tetrassacarídeo de um ramnose, um ácido glucurônico, e duas unidades de glicose e é substituído com grupos de acila (glicerila e acetila) como os ésteres ligados de forma O-glicosídica. O ácido glucurônico é neutralizado em um sal misto de potássio, sódio, cálcio e magnésio. Contém normalmente uma pequena quantidade de compostos contendo nitrogênio que resultam dos procedimentos de fermentação. Tem um peso de fórmula de aproximadamente 500.000. "Gellan de sódio" e "gellan de potássio" são sais de goma gellan.

Como utilizado aqui, "álcool de poli vinil" (PVA) é um polímero solúvel em água sintetizado por hidrólise de um éster de poli vinil como o acetato e utilizado para a preparação de fibras. PVA é um termoplástico que é produzido a partir de hidrólise total ou parcial de éster de vinil como acetato de vinil resultando na substituição de alguns ou todos os grupos acetila com grupos hidroxila. Por exemplo: $-\text{[CH}_2\text{CH(OH)}\text{]}_n\text{CH}_2\text{CH(COOCH}_3\text{)}-$, onde n é zero ou um número inteiro positivo. Em certas modalidades, álcool polivinílico (PVA) é uma resina sintética produzida por polimerização de acetato de vinil (VAM) seguido por hidrólise do polímero de acetato de polivinil (PVAc). O grau de polimerização determina o peso molecular e viscosidade em solução. O grau de hidrólise (saponificação) significa a extensão de conversão do acetato de polivinil para o álcool polivinílico. Por exemplo n (grau de hidrólise) pode estar na faixa de aproximadamente 68,2 a aproximadamente 99,8% em mol e o MW (peso molecular médio ponderal) pode variar de aproximadamente 10.000 a aproximadamente 190.000.

Como utilizado aqui, "ácido hialurônico" (HA) é um polímero composto de unidades diméricas de repetição de ácido glucurônico e N-acetil glicosamina. Pode ser de peso molecular extremamente alto (até vários milhões de daltons) e forma o número de agregados de proteoglicano complexo encontrado em matriz extracelular. HA é compreendido de unidades de dissacarídeos polianiónicas de não ramificação, lineares consistindo

em ácido glucurônico (GlcUA) uma N-acetil glucosamina (GlcNAc) unida alternadamente por ligações β -1-3 e β -1-4 glicosídicas. É um membro da família glicosaminoglicano que inclui sulfato de condroitina, sulfato de dermatina e sulfato de heparano. Ao contrário de outros membros dessa família, não é encontrado ligado de forma covalente a proteínas. Quando incorporado em uma solução aquosa neutra a formação de ligação de hidrogênio ocorre entre moléculas de água e grupos N-acetil e carboxila adjacentes. Isso transmite uma rigidez de conformação ao polímero, que limita sua flexibilidade. A formação de ligação de hidrogênio resulta na capacidade de retenção e ligação por água exclusiva do polímero. Conclui-se também que a capacidade de ligação de água está diretamente relacionada ao peso molecular da molécula. Até seis litros de água podem ser ligados por grama de HA. Soluções de HA são caracteristicamente viscoelásticas e pseudoplásticas. Essa reologia é encontrada mesmo em soluções muito diluídas do polímero onde géis muito viscosos são formados. A propriedade viscoelástica de soluções de HA que é importante em seu uso como um biomaterial é controlada pela concentração e peso molecular das cadeias de HA. O peso molecular de HA a partir de fontes diferentes é polidispersa e altamente variável variando de 10^4 a 10^7 Da. A extrusão de HA através da membrana de célula como é produzida permite alongamento ilimitado de polímero e conseqüentemente uma molécula com peso molecular muito elevado.

Como utilizado aqui, "sulfato de condroitina" (CS) refere-se a polissacarídeos não ramificados de comprimento variável contendo dois monossacarídeos alternados: ácido D-glucurônico (GlcA) e N-acetil-D-galactosamina (GalNAc). Alguns resíduos de GlcA são epimerizados em ácido L-idurônico (IdoA); o dissacarídeo resultante é então mencionado como sulfato de dermatano. Cada monossacarídeo pode ser deixado não sulfatado, sulfatado uma vez, ou sulfatado duas vezes. Mais comumente as hidroxilas das posições 4 e 6 do N-acetil-galactosamina são sulfatadas. A sulfatação é mediada por sulfotransferases específicas.

Como utilizado aqui, "sulfato de heparano" refere-se a um membro da família de glicosaminoglicano de carboidratos e é muito estreitamente

relacionado em estrutura à heparina. Ambos consistem em uma unidade de dissacarídeo de repetição sulfatadas de forma variável. As unidades de dissacarídeo principais que ocorrem em sulfato de heparano e heparina são GlcA-GlcNAc, GlcA-GlcNS, IdoA-GlcNS, IdoA(2S)-GlcNS, IdoA-GlcNS(6S), e IdoA(2S)-GlcNS(6S); onde GlcA é ácido β -L-glucurônico, IdoA é ácido α -L-idurônico, IdoA(2S) é 2-O-sulfo- α -L-ácido idurônico, GlcNAc é 2-desóxi-2-acetamido- α -D-glucopiranosila, GlcNS é 2-desóxi-2-sulfamido- α -D-glucopiranosila e GlcNS(6S) é 2-desóxi-2-sulfamido- α -D-glucopiranosil-6-O-sulfato.

Como utilizado aqui, "sulfato de pentosano" é uma cadeia sulfatada de açúcares de xilose ligados.

Como utilizado aqui, "sulfato de ceratan" também denominado ceratossulfato, é qualquer de vários glicosaminoglicanos sulfatados que foram encontrados especialmente na córnea, cartilagem e osso.

Como utilizado aqui, "polissulfato de mucopolissacarídeo" é polissulfato de 2-acetamido-2-desóxi-D-galacto-D-glucuronoglicano polimerizado.

Como utilizado aqui "carragenina" consiste em unidades de β -D-galactopiranosose ligado-3 e α -D-galactopiranosose ligado-4 alternadas. Carrageninas são polímeros lineares de aproximadamente 25.000 derivados de galactose com estruturas regulares, porém imprecisas, dependendo das condições de fonte e extração. Estruturas idealizadas são descritas abaixo, k-carragenina, por exemplo, verificou-se que contém uma pequena proporção do dímero associado a t-carragenina.

k-carragenina (kappa-carragenina) é (1 $\rightarrow$ 3) β -D-galactopiranosose-4-sulfato (1 $\rightarrow$ 4)-3,6-anidro- α -D-galactopiranosose (1 $\rightarrow$ 3)- k-carragenina é produzido por eliminação alcalina de μ -carragenina isolado principalmente da alga marinha tropical *Kappaphycus alvarezii* (também conhecido como *Eucheuma cottonii*). O dímero/carga experimental é 1,03 em vez de 1,0 com 0,82 molécula de anidrogalactose em vez de uma.

i-carragenina (iota-carragenina) é -(1 $\rightarrow$ 3) β -D-galactopiranosose-4-sulfato-(1 $\rightarrow$ 4)-3,6-anidro- α -D-galactopiranosose-2-sulfato (1 $\rightarrow$ 3)- i-carragenina é produzido por eliminação alcalina de μ -carragenina isolado principal-

mente de alga marinha das Filipinas *Eucheuma denticulatum* (também denominada Spinosum). O dímero/carga experimental é 1,49 em vez de 2,0 com 0,59 molécula de anidrogactose em vez de um. A estrutura tridimensional de i-carragenina hélice dupla foi determinada como formando uma hélice dupla do lado direito, três vezes, paralela, meia-dispersa, estabilizada por ligações de hidrogênio de O2-H...O-5 e O6-H...O-2 intercadeias entre as unidades de β -D-galactopiranos-4-sulfato.

λ -carragenina (lambda-carragenina) é $-(1\rightarrow3)\text{-}\beta\text{-D-galactopiranos-2-sulfato-}(1\rightarrow4)\text{-}\alpha\text{-D-galactopiranos-2,6-dissulfato-}(1\rightarrow3)$ λ -carragenina (isolado principalmente de *Gigartina pistillata* ou *Chondrus crispus*) é convertido em θ -carragenina (teta-carragenina) por eliminação alcalina, porém em uma taxa muito mais lenta do que causa a produção de i-carragenina e k-carragenina. O dímero/carga experimental é 2,09 em vez de 3,0 com 0,16 moléculas de anidrogactose em vez de zero.

Todas as carrageninas são moléculas altamente flexíveis que, em concentrações mais elevadas, enrolam uma em torno da outra para formar zonas duplas-helicoidais. A formação de gel em k- e i-carrageninas envolve a formação de hélice em resfriamento a partir de uma solução quente juntamente com cátions K^+ ou Ca^{2+} de reforço de gel e indução de gel respectivamente (não Na^+ , embora Na^+ faça parte em um processo de agregação para formar géis fracos com k-carragenina devido à separação de fase), que não somente auxilia a formação de hélice, porém subsequente suporta ligações de agregação entre as hélices assim formando as zonas de junção. Os géis mais fortes de k-carragenina são formados com K^+ em vez de Li^+ , Na^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} ou Sr^{2+} . Formação incompleta de ligações ${}^1\text{C}_4$, 3,6-anidro reduzirá a extensão de formação de hélice visto que os resíduos de galactose ligados- α não unidos podem mudar para a conformação ${}^4\text{C}_1$.

A frase "índice de polidispersão" refere-se à razão do "peso molecular médio ponderal" para o "peso molecular médio numérico" para um polímero específico; reflete a distribuição de pesos moleculares individuais em uma amostra de polímero.

A frase "peso molecular médio ponderal" refere-se a uma medi-

da específica do peso molecular de um polímero. O peso molecular médio ponderal é calculado como a seguir: determinar o peso molecular de um número de moléculas de polímero; adicionar os quadrados desses pesos; e então dividir pelo peso total das moléculas.

- 5 A frase "peso molecular médio numérico" refere-se a uma medida específica do peso molecular de um polímero. O peso molecular médio numérico é a média comum dos pesos moleculares das moléculas de polímero individuais. É determinado pela medição do peso molecular de n moléculas de polímero, soma dos pesos e divisão por n .

10 AGENTES DE ESCLEROSE POLICATIONÍCOS

- Em certas modalidades, a presente invenção faz uso de compostos que danificam o tecido do pulmão. Por exemplo, em algumas modalidades, um agente de esclerose pode ser utilizado como parte da composição administrada. Em algumas modalidades, o agente de esclerose pode ser
- 15 administrado individualmente; ou pode ser administrado separadamente ao mesmo tempo em que, antes, ou após outros componentes da presente invenção. O agente de esclerose pode servir para originar formação de tecido de cicatrize, e/ou proliferação de fibroblasto, e/ou síntese de colágeno, facilitar vedação de regiões de tecido de pulmão danificado. Em certas modalidades
- 20 os agentes de esclerose que podem ser utilizados na presente invenção são polications. Quando um polication é utilizado, um poliânion também pode ser utilizado; citotoxicidade do polication pode ser "sintonizada" pela alteração da quantidade de polication e quantidade de poliânion utilizada. Polieletrólitos da invenção são discutidos em mais detalhe abaixo.

- 25 Polieletrólitos são polímeros cujas unidades de repetição contêm um grupo de eletrólito. Esses grupos podem dissociar em soluções aquosas (por exemplo, água), tornando algumas ou todas as unidades de repetição de polímero carregadas. Após essa dissociação eletrolítica, a espécie polimérica é denominada um polication ou poliânion, se suas unidades de repetição
- 30 forem positiva ou negativamente carregadas, respectivamente. Um polieletrólito que origina um polímero contendo cargas tanto positiva como negativa após dissociação eletrolítica é denominado um polieletrólito anfotérico

ou polianfolito. O termo geral "poliíon" ou "poli-iônico" é utilizado para se referir a polímeros eletroliticamente dissociados de carga não especificada. Os íons que dissociam do polímero são conhecidos como contra-íons.

Poliíons podem ser adicionalmente divididos em tipos "fraco" e "forte". Um poliíon "forte" é um que retém totalmente sua carga em solução para valores de pH mais razoáveis. Um poliíon "fraco" é um cuja carga pode ser substancialmente alterada por transferência de prótons para ou a partir do meio aquoso, na faixa de pH de aproximadamente 2 a aproximadamente 10. Desse modo, poliíons fracos podem não ser totalmente carregados em solução e sua carga fracional pode ser modificada por mudar o pH da solução.

Policátions podem ser qualquer de uma variedade de compostos tendo múltiplas cargas positivas e uma carga positiva líquida. Em certas modalidades da invenção os policátions podem estar compreendidos sob a classe de polipeptídeos sintéticos, também conhecidos como ácidos de poli-amino. Um polipeptídeo sintético pode ser um homopolímero de um dos aminoácidos positivamente carregados (isto é, básicos) como lisina, arginina ou histidina, ou um heteropolímero de dois ou mais aminoácidos positivamente carregados. Em algumas modalidades, o policátion pode ser poli-D-lisina, poli-L-lisina, poli-DL-lisina, poliarginina, e poliistidina. Além disso, o polímero pode compreender um ou mais aminoácidos não padrão positivamente carregados como ornitina, 5-hidroxilisina e similares. Ou o polipeptídeo pode ser funcionalizado com outros grupos, como poli(γ -benzil-L-glutamato). Qualquer ou uma combinação de aminoácidos pode ser polimerizada em cadeias lineares, ramificadas ou reticuladas para gerar polipeptídeos policatiônicos que são componentes úteis nas composições e métodos descritos aqui. Tais polipeptídeos policatiônicos podem conter pelo menos 100 resíduos de aminoácidos, pelo menos 200 resíduos de aminoácidos, pelo menos 300 resíduos de aminoácidos, pelo menos 500 resíduos de aminoácidos, pelo menos 750 aminoácidos, pelo menos 1000 aminoácidos, pelo menos 2000 aminoácidos, pelo menos 3000 aminoácidos, pelo menos 4000 aminoácidos ou mais (por exemplo, de aproximadamente 20 a aproximada-

mente 150 resíduos de aminoácidos, de aproximadamente 50 a aproximadamente 150 resíduos de aminoácidos, ou de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 resíduos de aminoácidos). Polipeptídeos sintéticos podem ser produzidos por métodos conhecidos por aqueles versados na técnica, por exemplo, por métodos sintéticos químicos ou métodos recombinantes.

Os polímeros policatiônicos da invenção podem ter diferentes graus de interconexão entre unidades de repetição. Em uma modalidade, um polímero policatiônico é um polímero linear, um polímero composto de uma cadeia contínua única de unidades de repetição. Em outra modalidade, um polímero de polication é um polímero ramificado, um polímero que inclui cadeias laterais de unidades de repetição conectando sobre a cadeia principal de unidades de repetição (que podem ser diferentes das cadeias laterais já presentes nos monômeros). Em outra modalidade, um polímero de polication é um polímero reticulado, um polímero que inclui interconexões entre cadeias, formadas durante polimerização (isto é, por escolha de monômero) ou após polimerização (isto é, pela adição de um reagente específico). Ainda em outra modalidade, um polímero de polication é um polímero de rede, um polímero reticulado que inclui inúmeras interconexões entre cadeias de tal modo que o polímero inteiro seja, ou poderia ser uma única molécula.

Composições policatiônicas podem ser substancialmente monodispersas ou substancialmente polidispersas. Uma composição substancialmente monodispersa compreende moléculas de polímero, substancialmente todas as quais têm o mesmo comprimento de cadeia. Uma composição substancialmente polidispersa compreende moléculas de polímero com uma variedade de comprimentos de cadeia (e conseqüentemente pesos moleculares).

Polications podem ter uma ampla gama de pesos moleculares. O peso molecular de um polication em uma composição policatiônica pode variar dependendo do composto policatiônico específico (por exemplo, um polipeptídeo), a taxa de liberação do polication (por exemplo, a partir de um gel), o grau de potência desejado, etc. Em algumas modalidades, um polication pode ter um peso molecular maior do que aproximadamente 10 kD,

maior do que aproximadamente 15 kD, maior do que aproximadamente 20 kD, maior do que aproximadamente 25 kD, maior do que aproximadamente 30 kD, maior do que aproximadamente 40 kD, maior do que aproximadamente 50 kD, ou maior do que aproximadamente 60 kD, maior do que aproximadamente 70 kD, maior do que aproximadamente 80 kD, maior do que aproximadamente 90 kD, maior do que aproximadamente 100 kD, maior do que aproximadamente 150 kD, maior do que aproximadamente 200 kD, ou maior. Em outras modalidades, um polycation pode ter um peso molecular entre 10-500 kD, entre 10-250 kD, ou entre 10-200 kD. Entretanto, outros tamanhos podem ser utilizados visto que a invenção não é limitada nesse aspecto. Pesos moleculares podem ser determinados por aqueles versados na técnica por métodos como cromatografia de exclusão de tamanho e/ou técnicas de dispersão de luz laser de multi-ângulos.

A basicidade relativa de um polycation pode variar. Em alguns casos, uma composição polycatiônica compreende um polycation "forte", que retém totalmente sua carga em solução para os valores de pH mais razoáveis. Em outros casos, uma composição polycatiônica compreende um polycation "fraco", isto é, cuja carga pode ser substancialmente alterada por transferência de prótons para ou a partir do meio aquoso, na faixa de pH de aproximadamente 2 a aproximadamente 10. Polycations de basicidade diferente podem ser utilizados em composições polycatiônicas da invenção. Um polycation pode ter um valor pK_b , por exemplo, entre 2-10, entre 6-10 ou entre 8-10.

Polycations podem ter graus variáveis de solubilidade em uma composição (por exemplo, graus variáveis de solubilidade de água) e/ou quando fornecidos a uma região alvo. A solubilidade de um polycation pode ser alterada, por exemplo, por complexar o polycation com um poliânion, por alterações de solvente (por exemplo, mudando a resistência iônica do solvente), e por alterações de temperatura. Polycations podem estar presentes em uma composição polycatiônica como um sólido (por exemplo, um precipitado), um gel ou uma solução.

Se desejado, polycations podem ser combinados com uma quan-

5 tidade apropriada de um agente em uma composição policatiônica. Agentes
 podem ser farmacologicamente ativos, significando que eles podem induzir
 um efeito sistêmico ou local desejado além do efeito do polication, ou agen-
 tes podem ser farmacologicamente inativos. Em uma modalidade, o agente
 10 complexa com o polication na composição policatiônica. Em outra modalida-
 de, o agente pode atuar como um agente transportador para o polication ou
 outro componente da composição. Em outra modalidade, o agente pode
 controlar a liberação do polication a partir da composição policatiônica para
 dentro da região alvo. Em outra modalidade, o agente pode modular (por
 10 exemplo, aumentar ou diminuir) a potência do polication ou outro componen-
 te da composição. Em alguns casos, o agente pode ter uma ou mais das
 funções listadas acima, ou o agente pode ser adicionado à composição para
 diferentes finalidades.

15 Em alguns casos, o agente é um poliânion. Qualquer de uma va-
 riedade de poliânions pode ser utilizado, exemplos não limitadores incluindo
 glicosaminoglicanos, como sulfato de condroitina, sulfato de heparano/ hepa-
 rina, sulfato de queratina, sulfato de dermatano, e ácido hialurônico, polipep-
 tídeos sintéticos como ácido poligutâmico e ácido poliaspártico, e ácidos nu-
 cléicos aleatoriamente estruturados. Evidentemente, a quantidade, peso mo-
 20 lecular, grau de ramificação, etc. do agente na composição pode variar.

De acordo com certas modalidades da invenção, polications po-
 dem ser complexados com agentes como poliânions. Polications e poliâ-
 nions podem ser fraca ou fortemente complexados. Em alguns casos, a taxa
 de fornecimento de um polication em uma área alvo, e/ou a potência de um
 25 polication, pode ser controlada por complexar o polication com um poliânion
 apropriado. Por exemplo, polilisina pode ser complexado com sulfato de
 condroitina (CS) e a toxicidade de polilisina em uma composição pode ser
 diminuída pela adição de quantidades apropriadas de CS. Em modalidades
 preferidas, um poliânion é adicionado em uma quantidade suficiente para
 30 neutralizar algumas (por exemplo, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%,
 etc.), porém não todas, as cargas positivas no polication. Deve ser apreciado
 que o número de cargas positivas em um polication e o número de cargas

negativas em um poliânion pode ser determinado e a quantidade de cada molécula a ser adicionada pode ser calculada de tal modo que o complexo resultante retenha uma carga positiva líquida. Por exemplo, adicionar pesos iguais de polilisina e sulfato de condroitina resulta em um complexo com
5 uma carga positiva líquida (com base nos pesos moleculares de lisina e sulfato de condroitina e baseado em uma carga de +1 por porção de lisina e -2 por porção sulfato de condroitina). Em algumas modalidades, moléculas de polilisina de aproximadamente 100 kD de tamanho são utilizadas. O tamanho do polication que é utilizado determinará, em parte a carga líquida por
10 molécula de polication que é retida após complexação com uma quantidade predeterminada de contra-íon.

Em alguns casos, polications e poliânions podem ser complexados em nanopartículas. Em uma modalidade, um polication e um poliânion são complexados em micelas, cujos tamanhos podem ser modificados pela
15 alteração dos comprimentos de cadeia do polímero. Em outra modalidade, polications e poliânions podem formar multicamadas de polieletrólito (PEMs). PEMs são complexos de multicamadas compreendendo camadas alternadas de polications e polications. Uma ou mais das camadas podem ser ou podem incluir, um composto terapeuticamente ativo que pode ser fornecido a
20 uma área alvo de um paciente.

Em outra modalidade, uma composição policatiônica compreende um polication tendo um número de suas cargas positivas neutralizadas enquanto o polication tem uma carga positiva líquida geral. Por exemplo, o polication médio da composição pode ter 10-15%, 15-20%, 20-25%, 25-30%,
25 3-40%, 40-50%, 50-55%, 55-60%, 60-65%, 65-70%, 70-75%, 75-80%, 80-85%, 85-90%, 90-95%, ou 95-99% de suas cargas positivas neutralizadas.

Em aspectos da invenção, composições policatiônicas podem ser fornecidas em diversas formas diferentes para administração. Por exemplo, uma composição policatiônica pode ter a forma de um sólido, solução,
30 suspensão, espuma ou gel.

Em certos aspectos, uma composição policatiônica pode ser fornecida em uma forma que pode ser localizada quando administrada a um

sujeito (por exemplo, substancialmente limitada a uma região de administração no corpo do sujeito). Entretanto, deve ser reconhecido que em algumas modalidades uma composição policatiônica da invenção pode ser fornecida e administrada como uma solução ou sólido (por exemplo, pó) sem nenhum composto veículo ou material de matriz (por exemplo, sem um gel ou creme, etc.).

Por conseguinte, aspectos da invenção envolvem métodos e composições para localizar polications em certas regiões do corpo. Em alguns casos, a localização pode evitar vazamento de quantidades prejudiciais de polications na circulação onde o polication pode ser tóxico. A localização também pode limitar os efeitos de polications (por exemplo, esclerose e fibrose) ao sítio específico de administração. Em um aspecto específico, a localização pode ser obtida por administração de uma composição policatiônica compreendendo um gel. Em outro aspecto, a localização pode ser obtida pela combinação de um polication com uma segunda espécie, como um poliânion.

Em certas modalidades, polieletrólitos biodesintegráveis (polications e poliânions) podem ser utilizados. Como utilizado aqui, um "material biodesintegrável" é um material que é submetido à dissolução, degradação, absorção, erosão, corrosão, resorção e/ou outros processos de desintegração em um paciente. Por exemplo, os polieletrólitos podem degradar sob condições fisiológicas entre aproximadamente 1 e aproximadamente 12 semanas; aproximadamente 1 e aproximadamente 6 semanas; aproximadamente 1 e aproximadamente 4 semanas; aproximadamente 2 e aproximadamente 10 semanas; aproximadamente 2 e aproximadamente 5 semanas; ou aproximadamente 2 e aproximadamente 4 semanas.

FORMAS PARA ADMINISTRAÇÃO

Em aspectos da invenção, composições policatiônicas podem ser fornecidas em diversas formas diferentes para administração. Por exemplo, uma composição policatiônica pode estar na forma de um sólido, solução, suspensão, espuma ou gel.

Em certos aspectos, uma composição policatiônica pode ser

fornecida em uma forma que pode ser localizada quando administrada a um sujeito (por exemplo, substancialmente limitada a uma região de administração no corpo do sujeito). Entretanto, deve ser reconhecido que em algumas modalidades uma composição policatiônica da invenção pode ser fornecida e administrada como uma solução ou sólido (por exemplo, pó) sem nenhum composto transportador ou material de matriz (por exemplo, sem um gel ou creme, etc.).

Em algumas modalidades, composições de polication são fornecidas em associação a um gel. Um polication pode ser solúvel na matriz de gel. Em algumas modalidades, um polication pode interagir com um ou mais componentes da matriz de gel. O gel pode ser biocompatível e pode ser projetado com propriedades selecionadas de conformidade e elasticidade para diferentes aplicações terapêuticas. Em alguns casos, o gel também é biodegradável.

Uma variedade de géis diferentes pode ser utilizada de acordo com a presente invenção, incluindo, porém não limitado a: hidrogéis, alginato, acrilamida, agarose, misturas dos mesmos, e similares. Os géis podem compreender componentes biológicos, bioquímicos e/ou sintéticos ou uma combinação dos mesmos. Por exemplo, géis podem ser géis à base de proteína como fibrina, colágeno, queratina, gelatina; géis derivados de carboidrato como amido, quitina, quitosana, carbóxi metil celulose ou celulose, e/ou seus derivados biologicamente compatíveis.

Em uma modalidade, o gel pode polimerizar rapidamente no sítio de administração específico. A taxa de polimerização do gel pode ser controlada pela variação da composição química do gel (por exemplo, grau de ramificação), peso molecular. Os géis podem ser polimerizados quimicamente, ou por luz, calor, exposição a oxigênio (por exemplo, ar) ou outros métodos. Em certas modalidades, um gel pode formar um sólido mecânico firme após polimerização.

Deve ser reconhecido que uma ou mais formas alternativas de administração também podem ser utilizadas (por exemplo, cremes, preparados coloidais, preparados viscosos, etc.).

Em outro aspecto, a invenção provê métodos para assegurar que os efeitos de um ou mais polycations são essencialmente limitados a um sítio de administração específico por complexar os mesmos com um ou mais poliânions para evitar vazamento do material na circulação onde os polycations podem ser tóxicos. Em certas modalidades, um complexo de polycation-poliânion pode ser incorporado em um sistema injetável (por exemplo, um sistema de hidrogel injetável) que pode ser fornecido para e mantido no sítio específico (por exemplo, por polimerização rápida do hidrogel). O hidrogel pode ser um hidrogel biológico ou hidrogel sintético.

Em certas modalidades, hidrogéis apropriados para uso na invenção reticulam após a adição do reticulador, isto é, sem a necessidade de uma fonte de energia separada. Tais sistemas permitem bom controle do processo de reticulação, porque a gelificação não ocorre até que a mistura das duas soluções ocorra. Se desejado, soluções de polímero podem conter corantes ou outros meios para visualizar o hidrogel. As soluções reticuláveis também podem conter uma droga bioativa ou composto terapêutico que é retido no hidrogel resultante, de modo que o hidrogel se torne um veículo de fornecimento de droga.

Propriedades do sistema de hidrogel, diferentes de capacidade de reticulação, devem ser preferivelmente selecionadas com base em biocompatibilidade exibida e ausência de toxicidade. Adicionalmente, as soluções precursoras de hidrogel não devem conter solventes prejudiciais ou tóxicos. Preferivelmente, os precursores de hidrogel são substancialmente solúveis em água para permitir aplicação em uma solução fisiologicamente compatível, como solução salina isotônica tamponada. Também é preferível que o hidrogel seja biodegradável, de modo que não tenha de ser recuperado a partir do corpo. A biodegradabilidade, como utilizado aqui, refere-se à desintegração previsível do hidrogel em moléculas pequenas o bastante para serem metabolizadas ou excretadas sob condições fisiológicas normais.

COMPOSIÇÕES SELECIONADAS DA INVENÇÃO

Um aspecto da presente invenção refere-se a uma composição compreendendo um polycation e um poliânion; em que a razão de X para Y é

maior do que aproximadamente um; X é o produto da massa do polication e a razão de carga por massa do polication; e Y é o produto da massa do poliânion e a razão de alteração por massa do poliânion.

5 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se à composição acima mencionada, onde a composição consiste essencialmente no polication e no poliânion.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se à composição acima mencionada, onde a composição consiste em polication e poliânion.

10 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se à composição acima mencionada, onde a composição é um sólido em temperatura ambiente ou temperatura fisiológica.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se à composição acima mencionada, compreendendo ainda fibrina, fibrinogênio, álcool polivinílico, alginato ou gellan.

15 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se à composição acima mencionada, compreendendo ainda fibrinogênio.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se à composição acima mencionada compreendendo ainda trombina, borato, boronato, cálcio ou magnésio.

20 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se à composição acima mencionada compreendendo ainda trombina.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se à composição acima mencionada, compreendendo ainda cloreto de cálcio.

25 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se à composição acima mencionada, compreendendo ainda um hidrogel formado da combinação de fibrina e trombina; fibrinogênio e trombina; álcool polivinílico e borato; álcool polivinílico e boronato; alginato e cálcio; ou gellan e magnésio.

30 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se à composição acima mencionada, compreendendo ainda um hidrogel formado da combinação de fibrinogênio e trombina.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se à composição acima mencionada, onde o polication tem um peso molecular maior do que aproximadamente 10 kD e menor do que aproximadamente 500 kD.

5 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se à composição acima mencionada, onde o polication tem um peso molecular maior do que aproximadamente 10 kD e menor do que aproximadamente 250 kD.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se à composição acima mencionada, onde o polication tem um peso molecular maior do que aproximadamente 10 kD e menor do que aproximadamente 200 kD.

10 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se à composição acima mencionada, onde o polication é um poli(aminoácido).

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se à composição acima mencionada, onde o polication é um poli(aminoácido); e o polication contém pelo menos aproximadamente 50 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

15 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se à composição acima mencionada, onde o polication é um poli(aminoácido); e o polication contém pelo menos aproximadamente 100 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

20 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se à composição acima mencionada, onde o polication é um poli(aminoácido); e o polication contém pelo menos aproximadamente 200 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

25 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se à composição acima mencionada, onde o polication é um poli(aminoácido); e o polication contém pelo menos aproximadamente 300 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

30 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se à composição acima mencionada, onde o polication é um poli(aminoácido); e o polication contém pelo menos aproximadamente 500 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se à com-

posição acima mencionada, onde o polication é um poli(aminoácido); e o polication contém pelo menos aproximadamente 750 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

5 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se à composição acima mencionada, onde o polication é um poli(aminoácido); e o polication contém pelo menos aproximadamente 1000 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

10 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se à composição acima mencionada, onde o polication é um poli(aminoácido); e o polication contém pelo menos aproximadamente 2000 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

15 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se à composição acima mencionada, onde o polication é um poli(aminoácido); e o polication contém pelo menos aproximadamente 3000 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

20 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se à composição acima mencionada, onde o polication é um poli(aminoácido); o poli(aminoácido) compreende uma pluralidade de aminoácidos independentemente selecionados do grupo que consiste em Asp, Glu, Lys, Orn, Arg, Gly, Ala, Val, Leu, Ile, met, Pro, Phe, Trp, Asn, Gln, Ser, Thr, Tyr, Cys e His; com a condição de que não menos do que aproximadamente vinte e cinco por cento dos aminoácidos são independentemente selecionados do grupo que consiste em Lys, Orn, His e Arg; ainda com a condição de que não mais do que cinco por cento dos aminoácidos são independentemente selecionados
25 do grupo que consiste em Asp e Glu.

30 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se à composição acima mencionada, onde o polication é um poli(aminoácido); o poli(aminoácido) é representado por poli(X-Y), poli(X-Y-Y), ou poli(X-Y-Y-Y); X é independentemente para cada ocorrência Lys, Orn, His ou Arg; e Y é independentemente para cada ocorrência Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Met, Pro, Phe, Trp, Asn, Gln, Ser, Thr, Tyr ou Cys.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se à com-

posição acima mencionada, onde o polycation é um poli(aminoácido); o poli(aminoácido) é representado por poli(X-Y), poli(X-Y-Y), ou poli(X-Y-Y-Y); X é Lys; e Y é independentemente para cada ocorrência Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Met, Pro, Phe, Trp, Asn, Gln, Ser, Thr, Tyr, Cys ou His.

5 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se à composição acima mencionada, onde o polycation é poli(Lys), poli(Orn), poli(Arg) ou poli(His).

 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se à composição acima mencionada, onde o polycation é poli(Lys).

10 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se à composição acima mencionada, onde o polycation é poli(L-Lys).

 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se à composição acima mencionada, onde o polycation degrada sob condições fisiológicas em aproximadamente 1 a aproximadamente 12 semanas.

15 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se à composição acima mencionada, onde o polycation degrada sob condições fisiológicas em aproximadamente 1 a aproximadamente 6 semanas.

 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se à composição acima mencionada, onde o polycation degrada sob condições fisiológicas em aproximadamente 1 a aproximadamente 4 semanas.

20 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se à composição acima mencionada, onde o polycation degrada sob condições fisiológicas em aproximadamente 2 a aproximadamente 5 semanas.

 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se à composição acima mencionada, onde o polycation tem um peso molecular maior do que aproximadamente 10 kD e menor do que aproximadamente 500 kD.

 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se à composição acima mencionada, onde o polycation tem um peso molecular maior do que aproximadamente 20 kD e menor do que aproximadamente 250 kD.

30 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se à composição acima mencionada, onde o polycation tem um peso molecular maior do que aproximadamente 20 kD e menor do que aproximadamente 100 kD.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se à composição acima mencionada, onde o poliânion é um poli(sacarídeo).

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se à composição acima mencionada, onde o poliânion é um poli(sacarídeo); e o poli-
5 ânion contém pelo menos aproximadamente 5 resíduos de sacarídeo e menos do que aproximadamente 2.500 resíduos de sacarídeo.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se à composição acima mencionada, onde o poliânion é um poli(sacarídeo); e o poli-
10 ânion contém pelo menos aproximadamente 20 resíduos de sacarídeo e menos do que aproximadamente 2.500 resíduos de sacarídeo.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se à composição acima mencionada, onde o poliânion é um poli(sacarídeo); e o poli-
15 ânion contém pelo menos aproximadamente 50 resíduos de sacarídeo e menos do que aproximadamente 2.500 resíduos de sacarídeo.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se à composição acima mencionada, onde o poliânion é um poli(sacarídeo); e o poli-
20 ânion contém pelo menos aproximadamente 100 resíduos de sacarídeo e menos do que aproximadamente 2.500 resíduos de sacarídeo.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se à composição acima mencionada, onde o poliânion é um poli(sacarídeo); e o poli-
25 ânion contém pelo menos aproximadamente 200 resíduos de sacarídeo e menos do que aproximadamente 2.500 resíduos de sacarídeo.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se à composição acima mencionada, onde o poliânion é um poli(sacarídeo); e o poli-
30 ânion contém pelo menos aproximadamente 300 resíduos de sacarídeo e menos do que aproximadamente 2.500 resíduos de sacarídeo.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se à composição acima mencionada, onde o poliânion é um poli(sacarídeo); e o poli-
35 ânion contém pelo menos aproximadamente 500 resíduos de sacarídeo e menos do que aproximadamente 2.500 resíduos de sacarídeo.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se à composição acima mencionada, onde o poliânion é um poli(sacarídeo); e o poli-

ânion contém pelo menos aproximadamente 750 resíduos de sacarídeo e menos do que aproximadamente 2.500 resíduos de sacarídeo.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se à composição acima mencionada, onde o poliânion é um poli(sacarídeo); e o poli-
5 ânion contém pelo menos aproximadamente 1000 resíduos de sacarídeo e menos do que aproximadamente 2.500 resíduos de sacarídeo.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se à composição acima mencionada, onde o poliânion é um poli(sacarídeo); e o poli-
10 ânion contém pelo menos aproximadamente 1500 resíduos de sacarídeo e menos do que aproximadamente 2.500 resíduos de sacarídeo.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se à composição acima mencionada, onde o poliânion é um poli(sacarídeo); e o poli-
ânion contém pelo menos aproximadamente 2000 resíduos de sacarídeo e menos do que aproximadamente 2.500 resíduos de sacarídeo.

15 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se à composição acima mencionada, onde o poliânion é um poli(sacarídeo); e os sacarídeos são selecionados do grupo que consiste em celulose, xilose, N-acetilactosamina, ácido glucurônico, ácido manurônico e ácido gulurônico.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se à composição acima mencionada, onde o poliânion é um poli(sacarídeo); e uma
20 pluralidade dos sacarídeos é sulfatada.

A composição da reivindicação 1, em que o poliânion é um poli(sacarídeo); e uma pluralidade dos sacarídeos é carboximetilada.

A composição da reivindicação 1, em que o poliânion é um poli(sacarídeo) selecionado do grupo que consiste em sulfato de heparano, sulfato de dermatano, sulfato de condroitina, sulfato de pentosano, sulfato de ceratan, polissulfato de mucopolissacarídeo, carragenina, alginato de sódio, alginato de potássio, ácido hialurônico, e carbóxi metil celulose.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se à composição acima mencionada, onde o poliânion é sulfato de condroitina.
30

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se à composição acima mencionada, onde o poliânion é um poli(aminoácido).

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se à composição acima mencionada, onde o poliânion é um poli(aminoácido), e o polícatión contém pelo menos aproximadamente 50 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

5 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se à composição acima mencionada, onde o poliânion é um poli(aminoácido), e o polícatión contém pelo menos aproximadamente 100 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

10 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se à composição acima mencionada, onde o poliânion é um poli(aminoácido), e o polícatión contém pelo menos aproximadamente 200 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

15 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se à composição acima mencionada, onde o poliânion é um poli(aminoácido), e o polícatión contém pelo menos aproximadamente 300 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

20 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se à composição acima mencionada, onde o poliânion é um poli(aminoácido), e o polícatión contém pelo menos aproximadamente 500 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se à composição acima mencionada, onde o poliânion é um poli(aminoácido), e o polícatión contém pelo menos aproximadamente 750 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

25 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se à composição acima mencionada, onde o poliânion é um poli(aminoácido), e o polícatión contém pelo menos aproximadamente 1000 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

30 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se à composição acima mencionada, onde o poliânion é um poli(aminoácido), e o polícatión contém pelo menos aproximadamente 2000 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se à composição acima mencionada, onde o poliânion é um poli(aminoácido), e o polícatión contém pelo menos aproximadamente 3000 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

5 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se à composição acima mencionada, onde o poliânion é um poli(aminoácido); o poli(aminoácido) compreende uma pluralidade de aminoácidos independentemente selecionados do grupo que consiste em Asp, Glu, Lys, Orn, Arg, Gly, Ala, Val, Leu, Ile, met, Pro, Phe, Trp, Asn, Gln, Ser, Thr, Tyr, Cys e His; com
10 a condição de que não menos do que aproximadamente vinte e cinco por cento dos aminoácidos são independentemente selecionados do grupo que consiste em Asp e Glu; ainda com a condição de que não mais do que cinco por cento dos aminoácidos são independentemente selecionados do grupo que consiste em Lys, Orn e Arg.

15 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se à composição acima mencionada, onde o poliânion é um poli(aminoácido); o poli(aminoácido) é representado por poli(X-Y), poli(X-Y-Y), ou poli(X-Y-Y-Y); X é independentemente para cada ocorrência Asp ou Glu; e Y é independentemente para cada ocorrência Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Met, Pro, Phe, Trp, Asn,
20 Gln, Ser, Thr, Tyr, Cys ou His.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se à composição acima mencionada, onde o poliânion é poli(Glu).

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se à composição acima mencionada, onde o poliânion é poli(Asp).

25 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se à composição acima mencionada, onde o poliânion degrada sob condições fisiológicas em aproximadamente 1 a aproximadamente 12 semanas.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se à composição acima mencionada, onde o poliânion degrada sob condições fisiológicas em aproximadamente 1 a aproximadamente 6 semanas.
30

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se à composição acima mencionada, onde o poliânion degrada sob condições fisioló-

gicas em aproximadamente 1 a aproximadamente 4 semanas.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se à composição acima mencionada, onde o poliânion degrada sob condições fisiológicas em aproximadamente 2 a aproximadamente 5 semanas.

5 As composições descritas acima também podem conter um ou mais antibióticos para ajudar a evitar infecção. Alternativamente ou além disso, antibióticos podem ser administrados através de outras vias (por exemplo, podem ser administrados por via oral ou intramuscular).

10 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se à composição acima mencionada, compreendendo ainda um anti-infeccioso; onde o anti-infeccioso é selecionado do grupo que consiste em aminoglicosídeo, tetraciclina, sulfonamida, ácido p-aminobenzoico, uma diaminopirimidina, quinolona, β -lactama, inibidor de β -lactamase, clorafenicol, macrolida, penicilinas, cefalosporinas, linomicina, clindamicina, espectinomicina, polimixina B, colistina,
15 tina, vancomicina, bacitracina, isoniazida, rifampina, etambutol, etionamida, ácido aminossalicílico, cicloserina, capreomicina, uma sulfona, clofazimina, talidomida, um antifúngico de polieno, flucitosina, imidazol, triazol, griseofulvin, terconazol, butoconazol, ciclopirax, ciclopirox olamina, haloprogin, tolnaftato, naftifina, e terbinafina ou uma combinação dos mesmos.

20 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se à composição acima mencionada, compreendendo ainda um anti-infeccioso; onde o anti-infeccioso é tetraciclina.

25 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se à composição acima mencionada, compreendendo ainda um agente de intensificar contraste.

30 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se à composição acima mencionada, compreendendo ainda um agente de intensificar contraste; onde o agente de intensificar contraste é selecionado do grupo que consiste em materiais radioopacos, materiais paramagnéticos, átomos pesados, metais de transição, lantanídeos, actinídeos, corantes, e materiais contendo radionuclídeo.

MÉTODOS SELECIONADOS DA INVENÇÃO

Certos aspectos da invenção envolvem métodos e composições para localizar polications em certas regiões do corpo. Em alguns casos, a localização pode evitar vazamento de quantidades prejudiciais de polications na circulação onde o polication pode ser tóxico. A localização pode limitar também os efeitos de polications (por exemplo, esclerose e fibrose) ao sítio de administração específico. Em um aspecto específico, a localização pode ser obtida por combinação de um polication com uma segunda espécie, como um poliânion.

10 A duração exata de exposição pode variar dependendo da aplicação específica. Tempos de exposição podem variar dependendo da forma na qual a composição policatiônica é administrada ao corpo. Para composições policatiônicas na forma de géis, tempos de exposição podem ser definidos pela degradação do hidrogel em alguns casos. Os tempos de degradação do gel podem ser ajustados pela variação, por exemplo, da densidade de reticulação do gel. Por conseguinte, em algumas modalidades uma composição policatiônica da invenção pode ser fornecida em uma forma que permanece em um sítio de tecido alvo por aproximadamente 1 dia, aproximadamente 1 semana, aproximadamente 2 semanas, aproximadamente 1
15 mês, ou vários meses.

Um aspecto da invenção refere-se a um método de induzir cicatriz e fibrose em uma área alvo em um sujeito; compreendendo a etapa de administrar uma quantidade de uma composição a uma área alvo no sujeito; em que a composição compreende um polication e um poliânion; a razão de
25 X para Y é maior do que aproximadamente 1; X é o produto da massa do polication e a razão de carga por massa do polication; e Y é o produto da massas do poliânion e a razão de carga por massa do poliânion.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método acima mencionado, onde a área alvo é selecionada do grupo que consiste em tecido pulmonar e trompas de falópio.
30

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método acima mencionado, onde a área alvo compreende tecido pulmonar.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método acima mencionado, onde o sujeito é um ser humano.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método acima mencionado, onde o sujeito tem enfisema.

5 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método acima mencionado, onde o sujeito sofreu uma lesão traumática do pulmão.

 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método acima mencionado, onde a composição é administrada através de um
10 cateter de multilumens.

 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método acima mencionado, onde a composição é administrada através de um cateter de lúmen dual.

 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método
15 acima mencionado, onde a quantidade está entre 5 mL e aproximadamente 300 mL.

 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método acima mencionado, onde a quantidade está entre 10 mL e aproximadamente 100 mL.

20 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método acima mencionado, onde a quantidade está entre 10 mL e aproximadamente 50 mL.

 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método acima mencionado, onde a composição consiste essencialmente no polí-
25 cátion e no poliânion.

 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método acima mencionado, onde a composição consiste no polícatión e no poliânion.

 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método
30 acima mencionado, onde a composição é um sólido em temperatura ambiente ou temperatura fisiológica.

 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método

do acima mencionado, onde o polication tem um peso molecular maior do que aproximadamente 10 kD e menor do que aproximadamente 500 kD.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método acima mencionado, onde o polication tem um peso molecular maior do que aproximadamente 10 kD e menor do que aproximadamente 250 kD.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método acima mencionado, onde o polication tem um peso molecular maior do que aproximadamente 10 kD e menor do que aproximadamente 200 kD.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método acima mencionado, onde o polication é um poli(aminoácido).

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método acima mencionado, onde o polication é um poli(aminoácido), e o polication contém pelo menos aproximadamente 50 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método acima mencionado, onde o polication é um poli(aminoácido), e o polication contém pelo menos aproximadamente 100 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método acima mencionado, onde o polication é um poli(aminoácido), e o polication contém pelo menos aproximadamente 200 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método acima mencionado, onde o polication é um poli(aminoácido), e o polication contém pelo menos aproximadamente 300 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método acima mencionado, onde o polication é um poli(aminoácido), e o polication contém pelo menos aproximadamente 500 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método acima mencionado, onde o polication é um poli(aminoácido), e o polication

tion contém pelo menos aproximadamente 750 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método acima mencionado, onde o polication é um poli(aminoácido), e o polication contém pelo menos aproximadamente 1000 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método acima mencionado, onde o polication é um poli(aminoácido), e o polication contém pelo menos aproximadamente 2000 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método acima mencionado, onde o polication é um poli(aminoácido), e o polication contém pelo menos aproximadamente 3000 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método acima mencionado, onde o polication é um poli(aminoácido); o poli(aminoácido) compreende uma pluralidade de aminoácidos independentemente selecionados do grupo que consiste em Asp, Glu, Lys, Orn, Arg, Gly, Ala, Val, Leu, Ile, met, Pro, Phe, Trp, Asn, Gln, Ser, Thr, Tyr, Cys e His; com a condição de que não menos do que aproximadamente vinte e cinco por cento dos aminoácidos são independentemente selecionados do grupo que consiste em Lys, Orn, His e Arg; ainda com a condição de que não mais do que cinco por cento dos aminoácidos são independentemente selecionados do grupo que consiste em Asp e Glu.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método acima mencionado, onde o polication é um poli(aminoácido); o poli(aminoácido) é representado por poli(X-Y), poli(X-Y-Y), ou poli(X-Y-Y-Y); X é independentemente para cada ocorrência Lys, Orn, His ou Arg; e Y é independentemente para cada ocorrência Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Met, Pro, Phe, Trp, Asn, Gln, Ser, Thr, Tyr ou Cys.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método acima mencionado, onde o polication é poli(aminoácido); o poli (aminoá-

cido) é representado por poli(X-Y), poli(X-Y-Y), ou poli(X-Y-Y-Y); X é Lys; e Y é independentemente para cada ocorrência Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Met, Pro, Phe, Trp, Asn, Gln, Ser, Thr, Tyr, Cys, ou His.

5 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método acima mencionado, onde o polícatión é poli(Lys), poli(Orn), poli(Arg) ou poli(His).

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método acima mencionado, onde o polícatión é poli(Lys).

10 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método acima mencionado, onde o polícatión é poli(L-Lys).

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método acima mencionado, onde o polícatión degrada sob condições fisiológicas em aproximadamente 1 a aproximadamente 12 semanas.

15 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método acima mencionado, onde o polícatión degrada sob condições fisiológicas em aproximadamente 1 a aproximadamente 6 semanas.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método acima mencionado, onde o polícatión degrada sob condições fisiológicas em aproximadamente 1 a aproximadamente 4 semanas.

20 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método acima mencionado, onde o polícatión degrada sob condições fisiológicas em aproximadamente 2 a aproximadamente 5 semanas.

25 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método acima mencionado, onde o poliânion tem um peso molecular maior do que aproximadamente 10 kD e menor do que aproximadamente 500 kD.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método acima mencionado, onde o poliânion tem um peso molecular maior do que aproximadamente 20 kD e menor do que aproximadamente 250 kD.

30 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método acima mencionado, onde o poliânion tem um peso molecular maior do que aproximadamente 20 kD e menor do que aproximadamente 100 kD.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método

do acima mencionado, onde o poliânion é um poli(sacarídeo).

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método acima mencionado, onde o poliânion é um poli(sacarídeo); e o poliânion contém pelo menos aproximadamente 5 resíduos de sacarídeo e menos do
5 que aproximadamente 2.500 resíduos de sacarídeo.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método acima mencionado, onde o poliânion é um poli(sacarídeo); e o poliânion contém pelo menos aproximadamente 20 resíduos de sacarídeo e menos do que aproximadamente 2.500 resíduos de sacarídeo.

10 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método acima mencionado, onde o poliânion é um poli(sacarídeo); e o poliânion contém pelo menos aproximadamente 50 resíduos de sacarídeo e menos do que aproximadamente 2.500 resíduos de sacarídeo.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método acima mencionado, onde o poliânion é um poli(sacarídeo); e o poliânion contém pelo menos aproximadamente 100 resíduos de sacarídeo e menos do que aproximadamente 2.500 resíduos de sacarídeo.
15

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método acima mencionado, onde o poliânion é um poli(sacarídeo); e o poliânion contém pelo menos aproximadamente 200 resíduos de sacarídeo e menos do que aproximadamente 2.500 resíduos de sacarídeo.
20

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método acima mencionado, onde o poliânion é um poli(sacarídeo); e o poliânion contém pelo menos aproximadamente 300 resíduos de sacarídeo e menos do que aproximadamente 2.500 resíduos de sacarídeo.
25

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método acima mencionado, onde o poliânion é um poli(sacarídeo); e o poliânion contém pelo menos aproximadamente 500 resíduos de sacarídeo e menos do que aproximadamente 2.500 resíduos de sacarídeo.

30 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método acima mencionado, onde o poliânion é um poli(sacarídeo); e o poliânion contém pelo menos aproximadamente 750 resíduos de sacarídeo e menos

do que aproximadamente 2.500 resíduos de sacarídeo.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método acima mencionado, onde o poliânion é um poli(sacarídeo); e o poliânion contém pelo menos aproximadamente 1000 resíduos de sacarídeo e menos do que aproximadamente 2.500 resíduos de sacarídeo.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método acima mencionado, onde o poliânion é um poli(sacarídeo); e o poliânion contém pelo menos aproximadamente 1500 resíduos de sacarídeo e menos do que aproximadamente 2.500 resíduos de sacarídeo.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método acima mencionado, onde o poliânion é um poli(sacarídeo); e o poliânion contém pelo menos aproximadamente 2000 resíduos de sacarídeo e menos do que aproximadamente 2.500 resíduos de sacarídeo.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método acima mencionado, onde o poliânion é um poli(sacarídeo); e os sacarídeos são selecionados do grupo que consiste em celulose, xilose, N-acetilactosamina, ácido glucurônico, ácido manurônico e ácido gulurônico.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método acima mencionado, onde o poliânion é um poli(sacarídeo); e uma pluralidade dos sacarídeos é sulfatada.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método acima mencionado, onde o poliânion é um poli(sacarídeo); e uma pluralidade dos sacarídeos é carboximetilada.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método acima mencionado, onde o poliânion é um poli(sacarídeo) selecionado do grupo que consiste em sulfato de heparano, sulfato de dermatano, sulfato de condroitina, sulfato de pentosano, sulfato de ceratan, polissulfato de mucopolissacarídeo, carragenina, alginato de sódio, alginato de potássio, ácido hialurônico, e carbóxi metil celulose.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método acima mencionado, onde o poliânion é sulfato de condroitina.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método

do acima mencionado, onde o poliânion é um poli(aminoácido).

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método acima mencionado, onde o poliânion é um poli(aminoácido), e o polication contém pelo menos aproximadamente 50 resíduos de aminoácidos e menos
5 do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método acima mencionado, onde o poliânion é um poli(aminoácido), e o polication contém pelo menos aproximadamente 100 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

10 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método acima mencionado, onde o poliânion é um poli(aminoácido), e o polication contém pelo menos aproximadamente 200 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método
15 do acima mencionado, onde o poliânion é um poli(aminoácido), e o polication contém pelo menos aproximadamente 300 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método
20 do acima mencionado, onde o poliânion é um poli(aminoácido), e o polication contém pelo menos aproximadamente 500 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método
25 do acima mencionado, onde o poliânion é um poli(aminoácido), e o polication contém pelo menos aproximadamente 750 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método
do acima mencionado, onde o poliânion é um poli(aminoácido), e o polication contém pelo menos aproximadamente 1000 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

30 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método acima mencionado, onde o poliânion é um poli(aminoácido), e o polication contém pelo menos aproximadamente 2000 resíduos de aminoácidos e me-

nos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método acima mencionado, onde o poliânion é um poli(aminoácido), e o polication contém pelo menos aproximadamente 3000 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método acima mencionado, onde o poliânion é um poli(aminoácido); o poli (aminoácido) compreende uma pluralidade de aminoácidos independentemente selecionados do grupo que consiste em Asp, Glu, Lys, Orn, Arg, Gly, Ala, Val, Leu, Ile, met, Pro, Phe, Trp, Asn, Gln, Ser, Thr, Tyr, Cys e His; com a condição de que não menos do que aproximadamente vinte e cinco por cento dos aminoácidos são independentemente selecionados do grupo que consiste em Asp e Glu; ainda com a condição de que não mais do que cinco por cento dos aminoácidos são independentemente selecionados do grupo que consiste em Lys, Orn e Arg.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método acima mencionado, onde o poliânion é um poli(aminoácido); o poli(aminoácido) é representado por poli(X-Y), poli(X-Y-Y), ou poli(X-Y-Y-Y); X é independentemente para cada ocorrência Asp ou Glu; e Y é independentemente para cada ocorrência Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Met, Pro, Phe, Trp, Asn, Gln, Ser, Thr, Tyr, Cys ou His.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método acima mencionado, onde o poliânion é poli(Glu).

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método acima mencionado, onde o poliânion é poli(Asp).

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método acima mencionado, onde o poliânion degrada sob condições fisiológicas em aproximadamente 1 a aproximadamente 12 semanas.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método acima mencionado, onde o poliânion degrada sob condições fisiológicas em aproximadamente 1 a aproximadamente 6 semanas.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método

do acima mencionado, onde o poliânion degrada sob condições fisiológicas em aproximadamente 1 a aproximadamente 4 semanas.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método acima mencionado, onde o poliânion degrada sob condições fisiológicas em aproximadamente 2 a aproximadamente 5 semanas.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método acima mencionado, onde a invenção compreende ainda fibrina, fibrinogênio, álcool polivinílico, alginato ou gellan.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método acima mencionado, onde a composição compreende ainda fibrinogênio.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método acima mencionado, onde a composição compreende ainda trombina, borato, boronato, cálcio ou magnésio.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método acima mencionado, onde a composição compreende ainda trombina.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método acima mencionado, onde a composição compreende ainda um anti-infeccioso; onde o anti-infeccioso é selecionado do grupo que consiste em aminoglicosídeo, tetraciclina, sulfonamida, ácido p-aminobenzoico, uma diaminopirimidina, quinolona, β -lactama, inibidor de β -lactamase, clorafenicol, macrolida, penicilinas, cefalosporinas, linomicina, clindamicina, espectinomicina, polimixina B, colistina, vancomicina, bacitracina, isoniazida, rifampina, etambutol, etionamida, ácido aminossalicílico, cicloserina, capreomicina, uma sulfona, clofazimina, talidomida, um antifúngico de polieno, flucitosina, imidazol, triazol, griseofulvin, terconazol, butoconazol, ciclopirax, ciclopirox olamina, haloprogin, tolnaftato, naftifina, e terbinafina ou uma combinação dos mesmos.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método acima mencionado, onde a composição compreende ainda um anti-infeccioso; onde o anti-infeccioso é tetraciclina.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método acima mencionado, onde a composição compreende ainda um agente de intensificar contraste.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao método acima mencionado, onde a composição compreende ainda um agente de intensificar contraste; onde o agente de intensificar contraste é selecionado do grupo que consiste em materiais radioopacos, materiais paramagnéticos, átomos pesados, metais de transição, lantanídeos, actinidas, corantes, e materiais contendo radionuclídeo.

KITS SELECIONADOS DA INVENÇÃO

Um aspecto da presente invenção refere-se a um kit, compreendendo: um recipiente compreendendo uma composição que compreende um polication e um poliânion; e instruções para uso da mesma em terapia de redução de volume de pulmão; em que a razão de X para Y é maior do que aproximadamente 1; X é o produto da massa do polication e a razão de carga por massa do polication; e Y é o produto da massa do poliânion e a razão de carga por massa do poliânion.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit acima mencionado, onde a composição consiste essencialmente no polication e poliânion.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit acima mencionado, onde a composição consiste em polication e poliânion.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit acima mencionado, onde a composição é um sólido em temperatura ambiente ou temperatura fisiológica.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit acima mencionado, onde a composição compreende ainda fibrina, fibrinogênio, álcool polivinílico, alginato ou gellan.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit acima mencionado, onde a composição compreende fibrinogênio.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit acima mencionado, onde a composição compreende trombina, borato, boronato, cálcio ou magnésio.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit acima mencionado, onde a composição compreende trombina.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit acima mencionado, onde a composição compreende cloreto de cálcio.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit acima mencionado, compreendendo ainda um segundo recipiente que compreende fibrina, fibrinogênio, álcool polivinílico, alginato ou gellan.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit acima mencionado, compreendendo ainda um segundo recipiente que compreende fibrinogênio.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit acima mencionado, compreendendo ainda um segundo recipiente que compreende trombina, borato, boronato, cálcio ou magnésio.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit acima mencionado, compreendendo ainda um segundo recipiente compreendendo trombina.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit acima mencionado, onde o polícatión tem um peso molecular maior do que aproximadamente 10 kD e menor do que aproximadamente 500 kD.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit acima mencionado, onde o polícatión tem um peso molecular maior do que aproximadamente 10 kD e menor do que aproximadamente 250 kD.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit acima mencionado, onde o polícatión tem um peso molecular maior do que aproximadamente 10 kD e menor do que aproximadamente 200 kD.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit acima mencionado, onde o polícatión é um poli(aminoácido).

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit acima mencionado, onde o polícatión é um poli(aminoácido); e o polícatión contém pelo menos aproximadamente 50 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit acima mencionado, onde o polícatión é um poli(aminoácido); e o polícatión contém pelo menos aproximadamente 100 resíduos de aminoácidos e me-

nos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit acima mencionado, onde o policátion é um poli(aminoácido); e o policátion contém pelo menos aproximadamente 200 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit acima mencionado, onde o policátion é um poli(aminoácido); e o policátion contém pelo menos aproximadamente 300 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit acima mencionado, onde o policátion é um poli(aminoácido); e o policátion contém pelo menos aproximadamente 500 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit acima mencionado, onde o policátion é um poli(aminoácido); e o policátion contém pelo menos aproximadamente 750 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit acima mencionado, onde o policátion é um poli(aminoácido); e o policátion contém pelo menos aproximadamente 1000 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit acima mencionado, onde o policátion é um poli(aminoácido); e o policátion contém pelo menos aproximadamente 2000 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit acima mencionado, onde o policátion é um poli(aminoácido); e o policátion contém pelo menos aproximadamente 3000 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit acima mencionado, onde o policátion é um poli(aminoácido); o poli (aminoácido) compreende uma pluralidade de aminoácidos independentemente sele-

cionados do grupo que consiste em Asp, Glu, Lys, Orn, Arg, Gly, Ala, Val, Leu, Ile, met, Pro, Phe, Trp, Asn, Gln, Ser, Thr, Tyr, Cys e His; com a condição de que não menos do que aproximadamente vinte e cinco por cento dos aminoácidos são independentemente selecionados do grupo que consiste em Lys, Orn, His e Arg; ainda com a condição de que não mais do que cinco por cento dos aminoácidos são independentemente selecionados do grupo que consiste em Asp e Glu.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit acima mencionado, onde o polication é um poli(aminoácido); o poli(aminoácido) é representado por poli(X-Y), poli(X-Y-Y), ou poli(X-Y-Y-Y); X é independentemente para cada ocorrência Lys, Orn, His ou Arg; e Y é independentemente para cada ocorrência Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Met, Pro, Phe, Trp, Asn, Gln, Ser, Thr, Tyr ou Cys.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit acima mencionado, onde o polication é um poli(aminoácido); o poli (aminoácido) é representado por poli(X-Y), poli(X-Y-Y), ou poli(X-Y-Y-Y); X é Lys; e Y é independentemente para cada ocorrência Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Met, Pro, Phe, Trp, Asn, Gln, Ser, Thr, Tyr, Cys ou His.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit acima mencionado, onde o polication é poli(Lys), poli(Orn), poli(Arg) ou poli(His).

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit acima mencionado, onde o polication é poli(L-Lys).

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit acima mencionado, onde o polication é poli(Orn).

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit acima mencionado, onde o polication degrada sob condições fisiológicas em aproximadamente 1 a aproximadamente 12 semanas.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit acima mencionado, onde o polication degrada sob condições fisiológicas em aproximadamente 1 a aproximadamente 6 semanas.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit a-

cima mencionado, onde o polícatión degrada sob condições fisiológicas em aproximadamente 1 a aproximadamente 4 semanas.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit acima mencionado, onde o polícatión degrada sob condições fisiológicas em
5 aproximadamente 2 a aproximadamente 5 semanas.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit acima mencionado, onde o poliânion tem um peso molecular maior do que aproximadamente 10 kD e menor do que aproximadamente 500 kD.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit a-
10 cima mencionado, onde o poliânion tem um peso molecular maior do que aproximadamente 20 kD e menor do que aproximadamente 250 kD.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit acima mencionado, onde o poliânion tem um peso molecular maior do que aproximadamente 20 kD e menor do que aproximadamente 100 kD.

15 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit acima mencionado, onde o poliânion é um poli(sacarídeo).

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit acima mencionado, onde o poliânion é um poli(sacarídeo); e o poliânion contém pelo menos aproximadamente 5 resíduos de sacarídeo e menos do que
20 aproximadamente 2.500 resíduos de sacarídeo.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit acima mencionado, onde o poliânion é um poli(sacarídeo); e o poliânion contém pelo menos aproximadamente 20 resíduos de sacarídeo e menos do que aproximadamente 2.500 resíduos de sacarídeo.

25 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit acima mencionado, onde o poliânion é um poli(sacarídeo); e o poliânion contém pelo menos aproximadamente 50 resíduos de sacarídeo e menos do que aproximadamente 2.500 resíduos de sacarídeo.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit a-
30 cima mencionado, onde o poliânion é um poli(sacarídeo); e o poliânion contém pelo menos aproximadamente 100 resíduos de sacarídeo e menos do que aproximadamente 2.500 resíduos de sacarídeo.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit acima mencionado, onde o poliânion é um poli(sacarídeo); e o poliânion contém pelo menos aproximadamente 200 resíduos de sacarídeo e menos do que aproximadamente 2.500 resíduos de sacarídeo.

5 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit acima mencionado, onde o poliânion é um poli(sacarídeo); e o poliânion contém pelo menos aproximadamente 300 resíduos de sacarídeo e menos do que aproximadamente 2.500 resíduos de sacarídeo.

10 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit acima mencionado, onde o poliânion é um poli(sacarídeo); e o poliânion contém pelo menos aproximadamente 500 resíduos de sacarídeo e menos do que aproximadamente 2.500 resíduos de sacarídeo.

15 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit acima mencionado, onde o poliânion é um poli(sacarídeo); e o poliânion contém pelo menos aproximadamente 750 resíduos de sacarídeo e menos do que aproximadamente 2.500 resíduos de sacarídeo.

20 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit acima mencionado, onde o poliânion é um poli(sacarídeo); e o poliânion contém pelo menos aproximadamente 1000 resíduos de sacarídeo e menos do que aproximadamente 2.500 resíduos de sacarídeo.

25 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit acima mencionado, onde o poliânion é um poli(sacarídeo); e o poliânion contém pelo menos aproximadamente 1500 resíduos de sacarídeo e menos do que aproximadamente 2.500 resíduos de sacarídeo.

30 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit acima mencionado, onde o poliânion é um poli(sacarídeo); e o poliânion contém pelo menos aproximadamente 2000 resíduos de sacarídeo e menos do que aproximadamente 2.500 resíduos de sacarídeo.

30 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit acima mencionado, onde o poliânion é um poli(sacarídeo); e os sacarídeos são selecionados do grupo que consiste em celulose, xilose, N-acetilactosamina, ácido glucurônico, ácido manurônico e ácido gulurônico.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit acima mencionado, onde o poliânion é um poli(sacarídeo); e uma pluralidade dos sacarídeos é sulfatada.

5 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit acima mencionado, em que o poliânion é um poli(sacarídeo); e uma pluralidade dos sacarídeos é carboximetilada.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit acima mencionado, onde o poliânion é um poli(sacarídeo) selecionado do grupo que consiste em sulfato de heparano, sulfato de dermatano, sulfato de
10 condroitina, sulfato de pentosano, sulfato de ceratan, polissulfato de mucopolissacarídeo, carragenina, alginato de sódio, alginato de potássio, ácido hialurônico, e carbóxi metil celulose.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit acima mencionado, onde o poliânion é sulfato de condroitina.

15 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit acima mencionado, onde o poliânion é um poli(aminoácido).

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit acima mencionado, onde o poliânion é um poli(aminoácido), e o polication contém pelo menos aproximadamente 50 resíduos de aminoácidos e menos
20 do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit acima mencionado, onde o poliânion é um poli(aminoácido), e o polication contém pelo menos aproximadamente 100 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

25 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit acima mencionado, onde o poliânion é um poli(aminoácido), e o polication contém pelo menos aproximadamente 200 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit acima mencionado, onde o poliânion é um poli(aminoácido), e o polication contém pelo menos aproximadamente 300 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.
30

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit acima mencionado, onde o poliânion é um poli(aminoácido), e o polication contém pelo menos aproximadamente 500 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

5 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit acima mencionado, onde o poliânion é um poli(aminoácido), e o polication contém pelo menos aproximadamente 750 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit acima mencionado, onde o poliânion é um poli(aminoácido), e o polication contém pelo menos aproximadamente 1000 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit acima mencionado, onde o poliânion é um poli(aminoácido), e o polication contém pelo menos aproximadamente 2000 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit acima mencionado, onde o poliânion é um poli(aminoácido), e o polication contém pelo menos aproximadamente 3000 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit acima mencionado, onde o poliânion é um poli(aminoácido); o poli(aminoácido) compreende uma pluralidade de aminoácidos independentemente selecionados do grupo que consiste em Asp, Glu, Lys, Orn, Arg, Gly, Ala, Val, Leu, Ile, met, Pro, Phe, Trp, Asn, Gln, Ser, Thr, Tyr, Cys e His; com a condição de que não menos do que aproximadamente vinte e cinco por cento dos aminoácidos são independentemente selecionados do grupo que consiste em Asp e Glu; ainda com a condição de que não mais do que cinco por cento dos aminoácidos são independentemente selecionados do grupo que consiste em Lys, Orn e Arg.

 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit acima mencionado, onde o poliânion é um poli(aminoácido); o po-

li(aminoácido) é representado por poli(X-Y), poli(X-Y-Y), ou poli(X-Y-Y-Y); X é independentemente para cada ocorrência Asp ou Glu; e Y é independentemente para cada ocorrência Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Met, Pro, Phe, Trp, Asn, Gln, Ser, Thr, Tyr, Cys ou His.

5 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit acima mencionado, onde o poliânion é poli(Glu).

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit acima mencionado, onde o poliânion é poli(Asp).

10 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit acima mencionado, onde o poliânion degrada sob condições fisiológicas em aproximadamente 1 a aproximadamente 12 semanas.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit acima mencionado, onde o poliânion degrada sob condições fisiológicas em aproximadamente 1 a aproximadamente 6 semanas.

15 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit acima mencionado, onde o poliânion degrada sob condições fisiológicas em aproximadamente 1 a aproximadamente 4 semanas.

20 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit acima mencionado, onde o poliânion degrada sob condições fisiológicas em aproximadamente 2 a aproximadamente 5 semanas.

25 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit acima mencionado, em que o primeiro recipiente compreende um anti-infeccioso; onde o anti-infeccioso é selecionado do grupo que consiste em aminoglicosídeo, tetraciclina, sulfonamida, ácido p-aminobenzoico, uma diaminopirimidina, quinolona, β -lactama, inibidor de β -lactamase, clorafenicol, macrolida, penicilinas, cefalosporinas, linomicina, clindamicina, espectinomicina, polimixina B, colistina, vancomicina, bacitracina, isoniazida, rifampina, etambutol, etionamida, ácido aminossalicílico, cicloserina, capreomicina, uma sulfona, clofazimina, talidomida, um antifúngico de polieno, flucitosina, imidazol, triazol, griseofulvin, terconazol, butoconazol, ciclopirax, ciclopirox olamina, haloprogin, tolnaftato, naftifina, e terbinafina ou uma combinação dos mesmos.

30 Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit a-

cima mencionado, onde o primeiro recipiente compreende ainda um anti-infectivo; onde o anti-infectivo é tetraciclina.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit acima mencionado, onde o primeiro recipiente compreende ainda um agente de intensificar contraste.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao kit acima mencionado, onde o primeiro recipiente compreende ainda um agente de intensificar contraste; onde o agente de intensificar contraste é selecionado do grupo que consiste em materiais radioopacos, materiais paramagnéticos, átomos pesados, metais de transição, lantanídeos, actinidas, corantes, e materiais contendo radionuclídeo.

APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS ADICIONAIS SELECIONADAS

Além de ser útil para tratar enfisemas (por exemplo, como descrito acima e nos exemplos a seguir), as composições da invenção podem ser utilizadas em outras aplicações terapêuticas.

Somente como exemplo, qualquer de um número de antibióticos e antimicrobianos pode ser incluído nos hidrogéis utilizados nos métodos da invenção. Drogas antimicrobianas preferidas para inclusão em composições utilizadas nos métodos da invenção incluem sais de drogas de lactama, drogas de quinolona, ciprofloxacina, norfloxacina, tetraciclina, eritromicina, ampicilina, triclosano, doxiciclina, capreomicina, clorexidina, clortetraciclina, oxitetraciclina, clindamicina, etambutol, hexamidina isetionato, metronidazol, pentamidina, gentamicina, canamicina, lineomicina, metaciclina, metenamina, minociclina, neomicina, netilmicina, paromomicina, estreptomicina, tobramicina, miconazol e amantadina e similares.

Outro aspecto da invenção pode envolver o uso de uma composição de hidrogel policatiónica para tratar efusões pleurais. Efusões pleurais podem ser, por exemplo, aquelas que são refratárias à terapia médica, como efusões pleurais malignas e efusões pleurais benignas, porém recorrentes. Efusões pleurais podem ser tratadas por métodos como administrar uma composição de hidrogel policatiónico no espaço pleural para iniciar esclerose.

Outro aspecto da invenção envolve o uso de uma composição de hidrogel policatiônico para tratar sangramento de ferimento pós-operatório e pós-traumático. Sangramento de ferimento pode ser tratado por métodos como administrar uma composição de hidrogel policatiônico próximo ao ferimento para induzir respostas como cicatrização.

Outro aspecto da invenção envolve o uso de uma composição de hidrogel policatiônico para tratar sangramento endoluminal. Os exemplos de sangramento endoluminal incluem sangramento gastrointestinal superior a partir do esôfago ou estômago, sangramento gastrointestinal inferior de hemorróidas ou massas no reto ou cólon, e sangramento peritoneal a partir de cânceres intraperitoneais. Sangramento endoluminal pode ser tratado por métodos como administrar uma composição de hidrogel policatiônica próxima e/ou nas lesões em sangramento para promover trombose microvascular local e/ou formação rápida de cicatriz.

Deve ser apreciado que para todos os tipos de terapias a concentração de polications a ser utilizada pode ser otimizada experimentalmente. Além disso, a duração de exposição e o tipo de composição de hidrogel policatiônica (por exemplo, sua capacidade de induzir uma resposta específica em uma região alvo) são considerações importantes. Para certas aplicações, uma concentração de polication apropriada pode ser escolhida como uma que resulte em 50% a 90% de lise (preferivelmente aproximadamente 80% de lise). A concentração necessária para induzir lise dependerá, evidentemente, do tipo de células nas quais as composições de hidrogel policatiônicas são expostas. Portanto, diferentes doenças, que podem ocorrer em diferentes regiões do corpo e que podem ser caracterizadas por tipos diferentes de células, podem exigir concentrações, quantidades ou tempos de exposição diferentes para um ou mais polications predeterminados a fim de induzir uma resposta desejada em uma região específica de um paciente. Em algumas modalidades, o ensaio *in vitro* a seguir pode ser utilizado para determinar concentrações apropriadas de polications. Um frasco de células (por exemplo, células de fibroblasto 3T3, células epiteliais A549, ou outras células indicativas de uma região alvo do corpo) é tripsinizado e a suspen-

são de células é dividida e/10 e cultiva a aproximadamente 80% de confluência em um frasco. Uma composição de hidrogel policationica (por exemplo, na forma de uma solução, suspensão, sólido ou gel) pode ser adicionada a esse frasco e deixada por aproximadamente 2 minutos antes de ser retirada por lavagem. O polication pode ser fornecido, por exemplo, em uma solução de sal isotônico. Em uma modalidade, os polications são retirados por lavagem (por exemplo, utilizando uma solução isotônica) e a percentagem de células lisadas é avaliada. As células podem ser coloridas utilizando Trypan ou outro corante. A percentagem de células lisadas pode ser calculada pela comparação de imagens da superfície do frasco (na qual as células foram cultivadas) antes e após exposição a polication. A percentagem de lise pode ser aproximada calculando-se a percentagem da superfície de frasco que foi liberada pelo polication. Pelo teste de concentrações de polication diferentes, uma concentração que produz o grau desejado de lise pode ser identificada.

Para muitos polications, uma gama de concentrações pode ser eficaz. Por exemplo, em certas modalidades, entre 0,25% e 2% de poli-L-lisina pode ser utilizado. Entretanto, outras concentrações também podem ser utilizadas (por exemplo, 0,1% a 5,0%). Concentrações mais elevadas ou mais baixas podem ser utilizadas dependendo da potência do polication, tempo de exposição ao tecido, taxa de liberação do polication, tipo de doença a ser tratada, etc. Por exemplo, uma concentração mais baixa pode ser utilizada quando um polication mais potente é utilizado ou quando um tempo de exposição mais longo é utilizado. Certos polications podem ser mais potentes quando têm um peso molecular mais elevado e/ou densidade de carga elevada (isto é, número mais elevado de grupos carregados).

A "potência" de um composto, como utilizado aqui, refere-se à capacidade do composto de produzir um resultado desejado em um certo grupo de células ou em uma região alvo do corpo. Em um aspecto da invenção, a potência de um polication refere-se à capacidade do polication de produzir um efeito tóxico nas células, como morte das células. Em uma modalidade específica, a potência pode ser avaliada por crescimento de células

em géis (por exemplo, dividir uma suspensão de células 1/10 e assentar a mesma em um gel de fibrinogênio a 3%) que incluem concentrações diferentes de um ou mais polications. Em alguns casos, as células são então incubadas por aproximadamente 72 horas. Em baixas concentrações, um polication pode facilitar fixação das células. Entretanto, em concentrações mais elevadas, um polication pode ter uma resposta tóxica, isto é, o polication pode fazer com que as células se reúnam e morram. De acordo com um aspecto da invenção, concentrações de polication que têm uma resposta tóxica e evitam crescimento de células e/ou fazem com que as células morram são escolhidos para serem incluídos em uma composição de hidrogel policationico para tratar um paciente com doença. A resposta tóxica dependerá, evidentemente, do tipo de células nas quais as composições de hidrogel policationicas são expostas. Portanto, doenças diferentes, que podem ocorrer em regiões diferentes do corpo e que podem ser caracterizadas por tipos diferentes de células, podem exigir concentrações diferentes de polications para induzir uma resposta desejada em uma região específica de um paciente.

EXEMPLIFICAÇÃO

A invenção sendo agora geralmente descrita, será mais facilmente entendida por referência aos exemplos a seguir, que são incluídos meramente para fins de ilustração de certos aspectos e modalidades da presente invenção e não pretendem limitar a invenção.

EXEMPLO 1 - Comportamento de complexação de Poli-L-lisina com vários poliânions

[a] polilisina + sulfato de condroitina: 50 mg de polilisina foram dissolvidos em 5 mL de 50 mM tampão Tris, pH 7,4. A essa solução, 25 mg ou 75 mg de sulfato de condroitina dissolvidos em 5 mL de 50 mM tampão tris, pH 7,4, foram adicionados. Um precipitado imediato se formou. O sobrenadante foi analisado em relação ao teor de polilisina por RP-HPLC e menos do que aproximadamente 0,1 mg/mL (limite de detecção) foi encontrado em cada caso. Esses resultados indicam que mais de 98% de polilisina podem ser precipitados pela adição do sulfato de condroitina de poliânion.

[b] Polilisina + ácido poliglutâmico. O mesmo experimento foi re-

petido para ácido poliglutâmico como um poliânion com resultados idênticos.

[c] polilisina + alginato: o mesmo experimento foi repetido para alginato como poliânion com resultados idênticos.

EXEMPLO 2 - Liberação de complexo a partir de hidrogéis

5 Para caracterizar as características de liberação do complexo de polilisina e sulfato de condroitina a partir de um hidrogel de fibrina, a quantidade de poli-L-lisina liberada foi avaliada *in vitro*.

 A 2 mL de uma solução de fibrinogênio contendo 65 mg/mL de fibrinogênio foram adicionados 4 mL de uma solução de 12,5 mg/mL de sul-
10 fato de condroitina e após misturar, 2 mL de uma solução de 25 mg/mL de polilisina foram adicionados. Um precipitado se formou entre polilisina e sulfato de condroitina. A solução foi polimerizada pela adição de 1.000 unidades de trombina. As amostras a partir de um extrato de solução salina tamponada com fosfato de hidrogéis de fibrina foram obtidas em 1, 2, 3, 6, 24 e
15 48 horas a partir da polimerização e amostras de extrato foram analisadas em relação à polilisina por RP-HPLC. Nenhuma polilisina foi detectada nos extratos em qualquer um dos pontos de tempo avaliados.

 O mesmo experimento foi repetido para uma formulação de hidrogel contendo álcool polivinílico com as mesmas quantidades relativas de
20 polilisina e sulfato de condroitina. As amostras a partir do extrato de solução salina tamponada com fosfato não mostraram nenhuma polilisina detectável por RP-HPLC.

EXEMPLO 3 - Experimentos *in vivo* com polilisina

25 Polilisina é um agente de fibrose conhecido e foi utilizado para induzir lesão local no pulmão e induzir cicatrização e fibrose levando à redução de volume do pulmão.

 Polilisina foi fornecida a 12 subsegmentos pulmonares através de um broncoscópio em uma matriz de gel de fibrina a 100 mg, 30 mg e 10 mg por subsegmento (grupos 1, 2 e 3 na figura 1). O peso molecular da poli-
30 lisina utilizada foi de 20.000 - 80.000 Da com um peso molecular médio de 55.000 Da. Um total de 10 carneiros foram, desse modo tratados.

 Os tratamentos contendo 100 mg/tratamento de polilisina causa-

ram toxicidade renal manifesta como nefropatia e infartação bem como lesão severa do pulmão. Os preparados contendo 10 e 30 mg/tratamento de polilisina produziram respostas pulmonares aceitáveis, porém foram associadas à toxicidade renal.

5 Em um total de 3 carneiros (grupo 4 na figura 1), utilizando polilisina com elevado peso molecular (80.000 - 130.000 Da, peso molecular médio 100.000) no lugar de peso molecular mais baixo PLL também não evitou toxicidade renal.

10 A lesão característica causada por polilisina é infartação renal, compatível com o que foi reportado na literatura para lesão policatiônica. Nos animais testados com função renal normal de linha de base, dano renal resultando de lesão catiônica permanece subclínico. Nenhuma anormalidade em soro BUN ou creatinina, ou em análise de urina ou razão de proteína de urina-para-creatinina foi observada nesse estudo entre animais com lesões
15 renais em necropsia. Desse modo, esses testes de patologia clínica não foram suficientemente sensíveis para detectar lesão renal policatiônica resultando de polilisina. Toxicidade renal policatiônica após tratamento pulmonar é iniciada e pode ser detectada somente em necropsia em alguns dias de tratamento. Todos os animais testados no estudo com formulações contendo
20 material policatiônico sozinho exibiram evidência enorme de lesões renais grandes no momento de necropsia. A lesão aguda característica pareceu ser infartação renal com hemorragia associada. As lesões ocorreram em dias (3-7 dias) de exposição catiônica. Descobertas de necropsia são os marcadores mais sensíveis de toxicidade.

25 EXEMPLO 4 - Experimentos *in vivo* com o sulfato de condroitina de poliânion

 4 carneiros foram tratados em 12 subsegmentos pulmonares cada um com um gel de fibrina contendo 100 mg de sulfato de condroitina (grupo 5 na figura 1). 2 animais foram sacrificados em 8 dias e os 2 animais restantes foram sacrificados em 4 semanas. Os animais que recebem trata-
30 mentos contendo somente sulfato de condroitina em vez de polilisina não tiveram lesões renais. Entretanto, respostas pulmonares nesses animais foram mínimas, indicando eficácia deficiente.

Esses experimentos estabelecem que polilisina é a substância específica responsável pela toxicidade local desejada porém também responsável pela toxicidade renal sistêmica. Essa conclusão se baseia em observações que mostram que preparados sem polilisina foram associados com sem toxicidade renal, porém sem eficiência pulmonar, enquanto todos os preparados contendo polilisina livre, envolvendo uma ampla gama de concentrações, foram associados à eficiência pulmonar e lesões renais.

EXEMPLO 5 - Experimentos *in vivo* com precipitação no local de poli-L-lisina & sulfato de condroitina

Em uma série de 4 experimentos com carneiros (grupo 6 na figura 1), a precipitação no local de sulfato de condroitina e soluções de polilisina foi obtida à medida que saem de um cateter de lúmen dual. Sulfato de condroitina foi adicionado a uma solução de fibrinogênio até uma concentração final de 20 mg/mL, enquanto polilisina foi adicionada a uma solução de trombina até uma concentração final de 20 mg/mL. As duas soluções eram de 5 mL e foram injetadas através de um cateter de lúmen dual em subsegmentos de pulmões de carneiro para um total de 10 mL por subsegmento.

Resposta pulmonar excelente foi encontrada com redução de volume de pulmão apresentada nos carneiros tratados. Entretanto, as lesões renais foram encontradas e o método de precipitação no local de mediar a toxicidade sistêmica de polilisina enquanto conserva a toxicidade total não teve sucesso.

Em um total de 4 carneiros (grupo 7 na figura 1), o uso de heparina sistêmica para complexar polilisina na circulação e reduzir ou evitar toxicidade renal foi tentado. Não evitou lesões renais nas doses testadas.

Uma redução de dez vezes em teor de polilisina em relação ao teor de sulfato de condroitina (grupo 8 na figura 1) evitou a ocorrência de lesões renais, porém eliminou respostas pulmonares.

EXEMPLO 6 - experimentos *in vivo* com sulfato de condroitina/polilisina precipitado

A precipitação de sulfato de condroitina e polilisina na solução de fibrinogênio pareceu eliminar a toxicidade renal como detectado pela pre-

sença de lesões renais enormes em necropsia. Polimerização completa e rápida de um preparado de 9:1:4 de fibrinogênio:trombina poderia ser realizada utilizando várias razões de sulfato de condroitina para polilisina.

5 A precipitação de polilisina com sulfato de condroitina em 10 mL de solução de fibrinogênio e polimerização com 1000 unidades de trombina evitou a ocorrência de infartação renal. Utilizando essa metodologia de precipitação, a toxicidade renal relacionada a polilisina foi impedida em uma faixa de concentração de polilisina ampla de 1 mg/mL a 10 mg/mL em concentração de sulfato de condroitina de 1 a 5 mg/mL (grupos 9 a 13 na figura 1).

10 O tratamento de redução de volume de pulmão foi executado em 8 animais consecutivos em 84 sítios subsegmentais utilizando uma formulação contendo 13 mg/ml de fibrinogênio humano, 5 mg/mL de sulfato de condroitina de sódio, 5 mg/ml de poli-L-lisina, e polimerizado no local com 15 1000 U de trombina humana ativada (grupo 13 na figura 1). Esse tratamento produziu lesões pulmonares contraídas sem evidência de toxicidade inesperada no tecido local, e sem evidência de toxicidade renal.

EXEMPLO 7 - Experimentos *in vivo* com poli(Lys, Glu)

20 A precipitação de polilisina com sulfato de condroitina poderia ser simulada por incorporação da carga negativa em um copolímero, desse modo reduzindo a complexidade do sistema. Essa abordagem foi testada com um copolímero de lisina e ácido glutâmico (MW 150.000 - 300.000; razão Lys:Glu 4:1).

25 Três ratos foram tratados com 5 mg/ml poli(Lys, Glu) para avaliar se o copolímero poderia ser utilizado para modular toxicidade local e/ou sistêmica. Os tratamentos continham 28,6 mg/mL de fibrinogênio polimerizado com 200 U/ml de trombina. Todos os ratos foram anestesiados e intubados orotraquealmente. Um cateter de lúmen dual foi colocado em um sítio alvo no pulmão com orientação broncoscópica. Os reagentes foram injetados no pulmão e o cateter foi removido. Cada animal foi deixado recuperar da anestesia, e retornado a sua gaiola. Após 1 semana, todos os animais foram submetidos à eutanásia. A extensão de cicatrização pleural foi avalia-

da antes da remoção do pulmão a partir da cavidade do tórax. Os pulmões foram então removidos em bloco, totalmente inflados e avaliados visualmente para determinar a extensão de inflamação parenquimatosa local e cicatrização produzida por tratamento. Os rins foram também colhidos e avaliados em relação à presença de lesões corticais e infartações que podem desenvolver como consequência de toxicidade sistêmica após administração de polication.

Os ratos que receberam o copolímero não demonstraram lesões pulmonares locais significativas e nenhuma incidência de toxicidade sistêmica, manifesta como lesões renais.

Os resultados indicaram que o copolímero consistindo em segmentos tanto catiônico como aniônico não mostrou nenhuma toxicidade sistêmica, porém falhou em demonstrar eficácia como agente de redução de volume do pulmão.

15 EXMEPLO 8 - Experimentos *in vivo* com poliornitina

Os ratos foram submetidos à redução de volume de pulmão com poliornitina.

4 ratos foram tratados com 2,5 mg/mL de poliornitina e 3 foram tratados com 2,5 mg/mL de poliornitina precipitada com 2,5 mg/mL de sulfato de condroitina para avaliar se a precipitação poderia ser utilizada para modular toxicidade local e/ou sistêmica. Os tratamentos continham 28,6 mg/mL de fibrinogênio polimerizado com 200 U/mL de trombina. Todos os ratos foram anestesiados e intubados orotraquealmente. Um cateter de lúmen dual foi colocado em um sítio alvo no pulmão com orientação broncoscópica. Os reagentes foram injetados no pulmão e o cateter foi removido. Cada animal foi deixado recuperar da anestesia, e retornado a sua gaiola. Após 1 semana, todos os animais foram submetidos à eutanásia. A extensão de cicatrização pleural foi avaliada antes da remoção do pulmão a partir da cavidade do tórax. Os pulmões foram então removidos em bloco, totalmente inflados e avaliados visualmente para determinar a extensão de inflamação parenquimatosa local e cicatrização produzida por tratamento. Os rins foram também colhidos e avaliados em relação à presença de lesões corticais e infartações

que podem desenvolver como consequência de toxicidade sistêmica após administração de polications.

Os ratos que receberam poliornitina demonstraram toxicidade local significativa, e toxicidade sistêmica, manifesta como lesões renais. Nos
5 ratos que receberam poliornitina precipitada, a incidência de lesões renais foi diminuída.

Os resultados indicaram que a precipitação de polications com um poliânion diminuiu significativamente a gravidade de lesão local e incidência de toxicidade sistêmica.

10 EXEMPLO 9 - Experimentos *in vivo* com PVA/Borato

A segurança e eficácia de polications/poliânions precipitados para fins de produzir cicatrização local, contração, e redução de volume no pulmão também foram testadas utilizando sistemas de hidrogel sem fibrina. 4% de álcool polivinílico (PVA) contendo 5 mg/mL de poli-L-lisina precipitado
15 com 5 mg/mL de sulfato de condroitina polimerizado com 4% de borato de sódio foram avaliados. Os tratamentos foram administrados por via endobronquial em doze sítios subsegmentais em carneiros experimentalmente simples saudáveis após administração de anestesia, intubação fiberoptica, e iniciação de suporte de ventilador mecânico.

20 PVA foi avaliado em 6 carneiros administrados como espuma no qual gel de PVA é combinado com oxigênio (em 3 animais), ou diretamente como gel (em 3 animais). Os resultados são disponíveis até 1 semana em cujo tempo a segurança terapêutica foi avaliada por determinação por necropsia de sítios de tratamento e órgãos vitais, e a eficácia foi determinada
25 por avaliação radiográfica de alterações relacionadas ao tratamento em volumes de pulmão e avaliação por necropsia de respostas pulmonares.

Os resultados mostraram que o sulfato de condroitina/polilisina precipitado em espumas ou géis de PVA causaram redução eficaz de volume associada a áreas localizadas de colapso de pulmão em sítios de tratamento. Injeções de dez mL de tratamento de PVA, administradas como uma
30 espuma ou gel foram associadas a um sítio/redução de volume de 0,7 - 1,2%. Nenhum dos seis animais testados tinha evidência de toxicidade sis-

têmica. Especificamente, não houve evidência de necropsia de lesões renal, hepática, cardíaca, adrenal ou esplênica.

Esses dados indicam que a precipitação de polications como polilisina para poliânions como sulfato de condroitina pode ser obtida em sistemas de hidrogel diferentes de géis de fibrina e fornecida *in vivo* para afetar lesão localizada de tecido e obtendo redução de volume de pulmão sem causar toxicidade sistêmica.

EXEMPLO 10 - Teste de complexos de sulfato de condroitina/poli-L-lisina em pacientes com enfisema para obter redução de volume de pulmão

Um sistema para produzir lesão de tecido localizada, controlada utilizando um polication complexado com um poliânion para fins de obter redução de volume de pulmão em pacientes com enfisema avançado foi desenvolvido e concluiu o teste clínico inicial. Nessa formulação, uma suspensão contendo 13 mg/mL de fibrinogênio humano, 0,5 mg/mL de cloridrato de tetraciclina aquosa, 5 mg/mL de acetato de poli-L-lisina, e 5 mg/ml de sulfato de condroitina foi administrada simultaneamente com uma solução de cloreto de cálcio contendo 1500 unidades de trombina humana endobronquial através de um cateter posicionado na via aérea utilizando um broncoscópio flexível. A mistura de fibrinogênio-trombina polimerizou no local para gerar um gel no sítio de tratamento. O sulfato de condroitina/polilisina precipitado causou uma lesão localizada, que cede e cicatriza a área danificada do pulmão.

Seis pacientes foram tratados em 4 sítios de via aérea subsequencial em um único pulmão utilizando essa formulação. Imagens CT de tórax executadas em 6 semanas mostraram evidência de cicatrização localizada em sítios de tratamento. Os exemplos de formação de cicatriz são mostrados nas imagens CT da figura 2.

Medições fisiológicas mostraram reduções em volumes de pulmão (razão RV/TLC diminuiu uma média de 4%) e melhoras em capacidade vital (aumentou uma média de 13%), as quais são ambas consideradas clinicamente significativas e comparam bem com cirurgia de redução de volume de pulmão unilateral.

Ultra-sons renais foram realizados na linha de base antes do tratamento, em 1 dia pós-tratamento, e em 1 semana pós-tratamento para determinar em relação à possível toxicidade renal que pode ser causada por lesão policatiônica. Níveis de creatinina de soro e de nitrogênio de uréia no sangue (BUN), e análise de urina foram avaliadas em linha de base, 1 dia, e 1 semana pós-tratamento para determinar alterações em função renal ou evidência de dano ao tecido renal. Os estudos de ultra-som renal não mostraram evidência de alterações pós-tratamento para indicar lesão de policatión na forma de infartação renal. Estudos de função renal, incluindo BUN e creatinina, não foram afetados adversamente em 1 dia ou 1 semana pós-tratamento. Estudos de análise de urina não mostraram evidência de lesão renal. O teste de patologia clínica adicional demonstrou adicionalmente que não havia evidência de efeitos adversos de tratamento sobre os sistemas cardíaco, hepático ou hematológico.

Esses resultados confirmaram que o policatión poli-L-lisina pode ser administrado de forma segura em um hidrogel de fibrina ao pulmão de pacientes com enfisema para produzir redução de volume de pulmão terapêutica quando precipitado com um poliânion (nesse caso sulfato de condroitina) antes da administração do hidrogel.

20 INCORPORAÇÃO POR REFERÊNCIA

A patente US 6.610.043, patente US 6.709.401, patente US 6.682.520, pedido de patente US 2002/0147462, pedido de patente US 2003/0018351, pedido de patente US 2003/0228344, pedido de patente US 2004/0200484, pedido de patente US 2004/0038868, e pedido de patente US 2005/0239685 são todos incorporados pelo presente a título de referência na íntegra. Além disso, todas as patentes US e pedidos de patente publicados US citados aqui são pelo presente incorporados a título de referência.

EQUIVALENTES

Embora várias modalidades da presente invenção sejam descritas e ilustradas aqui, aqueles versados na técnica idealizarão uma variedade de outros meios e/ou estruturas para executar as funções e/ou obter os resultados e/ou uma ou mais das vantagens descritas aqui, e cada uma des-

5 sas variações e/ou modificações é considerada como estando compreendida
no escopo da presente invenção. Mais geralmente, aqueles versados na
técnica reconhecerão prontamente que todos os parâmetros, dimensões,
materiais e configurações descritos aqui pretendem ser exemplares e que os
10 parâmetros, dimensões, materiais e/ou configurações efetivos dependerão
da aplicação ou aplicações específicas para as quais os ensinamentos da
presente invenção é/são utilizados. Aqueles versados na técnica reconhece-
rão, ou serão capazes de determinar utilizando não mais do que experimen-
tação de rotina, muitos equivalentes às modalidades específicas da invenção
15 aqui descrita. Portanto, deve ser entendido que as modalidades acima são
apresentadas somente como exemplo e que compreendido no escopo das
reivindicações apenas e equivalentes do mesmo, a invenção pode ser pos-
ta em prática de outro modo do que como especificamente descrito e reivin-
dicado. A presente invenção é dirigida a cada característica, sistema, artigo,
20 material, kit e/ou método individual descrito aqui. Além disso, qualquer com-
binação de duas ou mais dessas características, sistemas, artigos, materiais,
kits, e/ou métodos, se tais características, sistemas, artigos, materiais, kits
e/ou métodos não forem mutuamente incompatíveis, é incluída no escopo da
presente invenção

REIVINDICAÇÕES

1. Composição compreendendo um policátion e um poliânion; onde a razão de X para Y é maior do que aproximadamente um; X é o produto da massa do policátion e a razão de carga por massa do policátion; e Y é o produto da massa do poliânion e a razão de alteração por massa do poliânion.
5
2. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que a composição consiste essencialmente em policátion e poliânion.
3. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que a composição consiste no policátion e poliânion.
10
4. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que a composição é um sólido em temperatura ambiente ou temperatura fisiológica.
5. Composição de acordo com a reivindicação 1, compreendendo ainda fibrina, fibrinogênio, álcool polivinílico, alginato ou gellan.
6. Composição de acordo com a reivindicação 1, compreendendo ainda fibrinogênio.
15
7. Composição de acordo com a reivindicação 1, compreendendo ainda trombina, borato, boronato, cálcio ou magnésio.
8. Composição de acordo com a reivindicação 1, compreendendo ainda trombina.
20
9. Composição de acordo com a reivindicação 1, compreendendo ainda cloreto de cálcio.
10. Composição de acordo com a reivindicação 1, compreendendo ainda um hidrogel formado da combinação de fibrina e trombina, fibrinogênio e trombina, álcool polivinílico e borato; álcool polivinílico e boronato; alginato e cálcio; ou gellan e magnésio.
25
11. Composição de acordo com a reivindicação 1, compreendendo ainda um hidrogel formado da combinação de fibrinogênio e trombina.
12. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o policátion tem um peso molecular maior do que aproximadamente 10 kD e menor do que aproximadamente 500 kD.
30
13. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o

polication tem um peso molecular maior do que aproximadamente 10 kD e menor do que aproximadamente 250 kD.

14. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o polication tem um peso molecular maior do que aproximadamente 10 kD e menor do que aproximadamente 200 kD.

15. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o polication é um poli(aminoácido).

16. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o polication é um poli(aminoácido); e o polication contém pelo menos aproximadamente 50 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

17. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o polication é um poli(aminoácido); e o polication contém pelo menos aproximadamente 100 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

18. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o polication é um poli(aminoácido); e o polication contém pelo menos aproximadamente 200 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

19. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o polication é um poli(aminoácido); e o polication contém pelo menos aproximadamente 300 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

20. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o polication é um poli(aminoácido); e o polication contém pelo menos aproximadamente 500 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

21. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o polication é um poli(aminoácido); e o polication contém pelo menos aproximadamente 750 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

22. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o po-

licación é um poli(aminoácido); e o polication contém pelo menos aproximadamente 1000 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

23. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o polication é um poli(aminoácido); e o polication contém pelo menos aproximadamente 2000 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

24. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o polication é um poli(aminoácido); e o polication contém pelo menos aproximadamente 3000 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

25. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o polication é um poli(aminoácido); o poli(aminoácido) compreende uma pluralidade de aminoácidos independentemente selecionados do grupo que consiste em Asp, Glu, Lys, Orn, Arg, Gly, Ala, Val, Leu, Ile, met, Pro, Phe, Trp, Asn, Gln, Ser, Thr, Tyr, Cys e His; com a condição de que não menos do que aproximadamente vinte e cinco por cento dos aminoácidos são independentemente selecionados do grupo que consiste em Lys, Orn, His e Arg; ainda com a condição de que não mais do que cinco por cento dos aminoácidos são independentemente selecionados do grupo que consiste em Asp e Glu.

26. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o polication é um poli(aminoácido); o poli(aminoácido) é representado por poli(X-Y), poli(X-Y-Y), ou poli(X-Y-Y-Y); X é independentemente para cada ocorrência Lys, Orn, His ou Arg; e Y é independentemente para cada ocorrência Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Met, Pro, Phe, Trp, Asn, Gln, Ser, Thr, Tyr ou Cys.

27. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o polication é um poli(aminoácido); o poli(aminoácido) é representado por poli(X-Y), poli(X-Y-Y), ou poli(X-Y-Y-Y); X é Lys; e Y é independentemente para cada ocorrência Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Met, Pro, Phe, Trp, Asn, Gln, Ser, Thr, Tyr, Cys ou His.

28. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o po-

licação é poli(Lys), poli(Orn), poli(Arg) ou poli(His).

29. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o polícatión é poli(Lys).

5 30. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o polícatión é poli(L-Lys).

31. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o polícatión degrada sob condições fisiológicas em aproximadamente 1 a aproximadamente 12 semanas.

10 32. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o polícatión degrada sob condições fisiológicas em aproximadamente 1 a aproximadamente 6 semanas.

33. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o polícatión degrada sob condições fisiológicas em aproximadamente 1 a aproximadamente 4 semanas.

15 34. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o polícatión degrada sob condições fisiológicas em aproximadamente 2 a aproximadamente 5 semanas.

20 35. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o polícatión tem um peso molecular maior do que aproximadamente 10 kD e menor do que aproximadamente 500 kD.

36. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o polícatión tem um peso molecular maior do que aproximadamente 20 kD e menor do que aproximadamente 250 kD.

25 37. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o polícatión tem um peso molecular maior do que aproximadamente 20 kD e menor do que aproximadamente 100 kD.

38. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o poliânion é um poli(sacarídeo).

30 39. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o poliânion é um poli(sacarídeo); e o poliânion contém pelo menos aproximadamente 5 resíduos de sacarídeo e menos do que aproximadamente 2.500 resíduos de sacarídeo.

40. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o poliânion é um poli(sacarídeo); e o poliânion contém pelo menos aproximadamente 20 resíduos de sacarídeo e menos do que aproximadamente 2.500 resíduos de sacarídeo.

5 41. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o poliânion é um poli(sacarídeo); e o poliânion contém pelo menos aproximadamente 50 resíduos de sacarídeo e menos do que aproximadamente 2.500 resíduos de sacarídeo.

10 42. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o poliânion é um poli(sacarídeo); e o poliânion contém pelo menos aproximadamente 100 resíduos de sacarídeo e menos do que aproximadamente 2.500 resíduos de sacarídeo.

15 43. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o poliânion é um poli(sacarídeo); e o poliânion contém pelo menos aproximadamente 200 resíduos de sacarídeo e menos do que aproximadamente 2.500 resíduos de sacarídeo.

20 44. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o poliânion é um poli(sacarídeo); e o poliânion contém pelo menos aproximadamente 300 resíduos de sacarídeo e menos do que aproximadamente 2.500 resíduos de sacarídeo.

25 45. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o poliânion é um poli(sacarídeo); e o poliânion contém pelo menos aproximadamente 500 resíduos de sacarídeo e menos do que aproximadamente 2.500 resíduos de sacarídeo.

 46. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o poliânion é um poli(sacarídeo); e o poliânion contém pelo menos aproximadamente 750 resíduos de sacarídeo e menos do que aproximadamente 2.500 resíduos de sacarídeo.

30 47. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o poliânion é um poli(sacarídeo); e o poliânion contém pelo menos aproximadamente 1000 resíduos de sacarídeo e menos do que aproximadamente 2.500 resíduos de sacarídeo.

48. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o poliânion é um poli(sacarídeo); e o poliânion contém pelo menos aproximadamente 1500 resíduos de sacarídeo e menos do que aproximadamente 2.500 resíduos de sacarídeo.

5 49. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o poliânion é um poli(sacarídeo); e o poliânion contém pelo menos aproximadamente 2000 resíduos de sacarídeo e menos do que aproximadamente 2.500 resíduos de sacarídeo.

10 50. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o poliânion é um poli(sacarídeo); e os sacarídeos são selecionados do grupo que consiste em celulose, xilose, N-acetilactosamina, ácido glucurônico, ácido manurônico e ácido gulurônico.

51. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o poliânion é um poli(sacarídeo); e uma pluralidade dos sacarídeos é sulfatada.

15 52. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o poliânion é um poli(sacarídeo); e uma pluralidade dos sacarídeos é carboximetilada.

20 53. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o poliânion é um poli(sacarídeo) selecionado do grupo que consiste em sulfato de heparano, sulfato de dermatano, sulfato de condroitina, sulfato de pento-
sano, sulfato de ceratan, polissulfato de mucopolissacarídeo, carragenina, alginato de sódio, alginato de potássio, ácido hialurônico, e carbóxi metil celulose.

25 54. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o poliânion é sulfato de condroitina.

55. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o poliânion é um poli(aminoácido).

30 56. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o poliânion é um poli(aminoácido), e o polycation contém pelo menos aproximadamente 50 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

57. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o po-

liânion é um poli(aminoácido), e o policátion contém pelo menos aproximadamente 100 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

5 58. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o poliânion é um poli(aminoácido), e o policátion contém pelo menos aproximadamente 200 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

10 59. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o poliânion é um poli(aminoácido), e o policátion contém pelo menos aproximadamente 300 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

15 60. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o poliânion é um poli(aminoácido), e o policátion contém pelo menos aproximadamente 500 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

61. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o poliânion é um poli(aminoácido), e o policátion contém pelo menos aproximadamente 750 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

20 62. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o poliânion é um poli(aminoácido), e o policátion contém pelo menos aproximadamente 1000 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

25 63. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o poliânion é um poli(aminoácido), e o policátion contém pelo menos aproximadamente 2000 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

30 64. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o poliânion é um poli(aminoácido), e o policátion contém pelo menos aproximadamente 3000 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

65. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o po-

liânion é um poli(aminoácido); o poli(aminoácido) compreende uma pluralidade de aminoácidos independentemente selecionados do grupo que consiste em Asp, Glu, Lys, Orn, Arg, Gly, Ala, Val, Leu, Ile, met, Pro, Phe, Trp, Asn, Gln, Ser, Thr, Tyr, Cys e His; com a condição de que não menos do
 5 que aproximadamente vinte e cinco por cento dos aminoácidos são independentemente selecionados do grupo que consiste em Asp e Glu; ainda com a condição de que não mais do que cinco por cento dos aminoácidos são independentemente selecionados do grupo que consiste em Lys, Orn e Arg.

10 66. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o poliânion é um poli(aminoácido); o poli(aminoácido) é representado por poli(X-Y), poli(X-Y-Y), ou poli(X-Y-Y-Y); X é independentemente para cada ocorrência Asp ou Glu; e Y é independentemente para cada ocorrência Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Met, Pro, Phe, Trp, Asn, Gln, Ser, Thr, Tyr, Cys ou His.

15 67. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o poliânion é poli(Glu).

68. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o poliânion é poli(Asp).

20 69. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o poliânion degrada sob condições fisiológicas em aproximadamente 1 a aproximadamente 12 semanas.

70. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o poliânion degrada sob condições fisiológicas em aproximadamente 1 a aproximadamente 6 semanas.

25 71. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o poliânion degrada sob condições fisiológicas em aproximadamente 1 a aproximadamente 4 semanas.

30 72. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o poliânion degrada sob condições fisiológicas em aproximadamente 2 a aproximadamente 5 semanas.

73. Composição de acordo com a reivindicação 1, compreendendo ainda um antiinfectivo; onde o antiinfectivo é selecionado do grupo

que consiste em aminoglicosídeo, tetraciclina, sulfonamida, ácido p-aminobenzóico, uma diaminopirimidina, quinolona, B-lactama, inibidor de B-lactamase, clorafenicol, macrolida, penicilinas, cefalosporinas, linomicina, clindamicina, espectinomicina, polimixina B, colistina, vancomicina, bacitracina, isoniazida, rifampina, etambutol, etionamida, ácido aminossalicílico, cicloserina, capreomicina, uma sulfona, clofazimina, talidomida, um antifúngico de polieno, flucitosina, imidazol, triazol, griseofulvin, terconazol, buticonazol ciclopirax, ciclopirox olamina, haloprogin, tolnaftato, naftifina, e terbinafina ou uma combinação dos mesmos.

74. Composição de acordo com a reivindicação 1, compreendendo ainda um anti-infectivo; onde o anti-infectivo é tetraciclina.

75. Composição de acordo com a reivindicação 1, compreendendo ainda um agente de intensificar contraste.

76. Composição de acordo com a reivindicação 1, compreendendo ainda um agente de intensificar contraste; onde o agente de intensificar contraste é selecionado do grupo que consiste em materiais radioopacos, materiais paramagnéticos, átomos pesados, metais de transição, lantanídeos, actinídeos, corantes, e materiais contendo radionuclídeo.

77. Método de induzir cicatriz e fibrose em uma área alvo em um sujeito; compreendendo a etapa de administrar uma quantidade de uma composição a uma área alvo no sujeito; em que a composição compreende um polication e um poliânion; a razão de X para Y é maior do que aproximadamente 1; X é o produto da massa do polication e a razão de carga por massa do polication; e Y é o produto da massa do poliânion e a razão de carga por massa do poliânion.

78. Método de acordo com a reivindicação 77, em que a área alvo é selecionada do grupo que consiste em tecido pulmonar e trompas de falópio.

79. Método de acordo com a reivindicação 77, em que a área alvo compreende tecido pulmonar.

80. Método de acordo com a reivindicação 77, em que o sujeito é um ser humano.

81. Método de acordo com a reivindicação 77, em que o sujeito tem enfisema.

82. Método de acordo com a reivindicação 77, em que o sujeito sofreu uma lesão traumática do pulmão.

5 83. Método de acordo com a reivindicação 77, em que a composição é administrada através de um cateter de multilúmens.

84. Método de acordo com a reivindicação 77, em que a composição é administrada através de um cateter de lúmen dual.

10 85. Método de acordo com a reivindicação 77, em que a quantidade está entre 5 mL e aproximadamente 300 mL.

86. Método de acordo com a reivindicação 77, em que a quantidade está entre 10 mL e aproximadamente 100 mL.

87. Método de acordo com a reivindicação 77, em que a quantidade está entre 10 mL e aproximadamente 50 mL.

15 88. Método de acordo com a reivindicação 77, em que a composição consiste essencialmente no polication e no poliânion.

89. Método de acordo com a reivindicação 77, em que a composição consiste no polication e no poliânion.

20 90. Método de acordo com a reivindicação 77, em que a composição é um sólido em temperatura ambiente ou temperatura fisiológica.

91. Método de acordo com a reivindicação 77, em que o polication tem um peso molecular maior do que aproximadamente 10 kD e menor do que aproximadamente 500 kD.

25 92. Método de acordo com a reivindicação 77, em que o polication tem um peso molecular maior do que aproximadamente 10 kD e menor do que aproximadamente 250 kD.

93. Método de acordo com a reivindicação 77, em que o polication tem um peso molecular maior do que aproximadamente 10 kD e menor do que aproximadamente 200 kD.

30 94. Método de acordo com a reivindicação 77, em que o polication é um poli(aminoácido).

95. Método de acordo com a reivindicação 77, em que o polication

tion é um poli(aminoácido), e o policátion contém pelo menos aproximadamente 50 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

5 96. Método de acordo com a reivindicação 77, em que o policátion é um poli(aminoácido), e o policátion contém pelo menos aproximadamente 100 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

10 97. Método de acordo com a reivindicação 77, em que o policátion é um poli(aminoácido), e o policátion contém pelo menos aproximadamente 200 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

15 98. Método de acordo com a reivindicação 77, em que o policátion é um poli(aminoácido), e o policátion contém pelo menos aproximadamente 300 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

99. Método de acordo com a reivindicação 77, em que o policátion é um poli(aminoácido), e o policátion contém pelo menos aproximadamente 500 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

20 100. Método de acordo com a reivindicação 77, em que o policátion é um poli(aminoácido), e o policátion contém pelo menos aproximadamente 750 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

25 101. Método de acordo com a reivindicação 77, em que o policátion é um poli(aminoácido), e o policátion contém pelo menos aproximadamente 1000 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

30 102. Método de acordo com a reivindicação 77, em que onde o policátion é um poli(aminoácido), e o policátion contém pelo menos aproximadamente 2000 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

103. Método de acordo com a reivindicação 77, em que o policá-

tion é um poli(aminoácido), e o policá-tion contém pelo menos aproximadamente 3000 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

104. Método de acordo com a reivindicação 77, em que o policá-tion é um poli(aminoácido); o poli(aminoácido) compreende uma pluralidade de aminoácidos independentemente selecionados do grupo que consiste em Asp, Glu, Lys, Orn, Arg, Gly, Ala, Val, Leu, Ile, met, Pro, Phe, Trp, Asn, Gln, Ser, Thr, Tyr, Cys e His; com a condição de que não menos do que aproximadamente vinte e cinco por cento dos aminoácidos são independentemente selecionados do grupo que consiste em Lys, Orn, His e Arg; ainda com a condição de que não mais do que cinco por cento dos aminoácidos são independentemente selecionados do grupo que consiste em Asp e Glu.

105. Método de acordo com a reivindicação 77, em que o policá-tion é um poli(aminoácido); o poli(aminoácido) é representado por poli(X-Y), poli(X-Y-Y), ou poli(X-Y-Y-Y); X é independentemente para cada ocorrência Lys, Orn, His ou Arg; e Y é independentemente para cada ocorrência Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Met, Pro, Phe, Trp, Asn, Gln, Ser, Thr, Tyr ou Cys.

106. Método de acordo com a reivindicação 77, em que o policá-tion é poli(aminoácido); o poli(aminoácido) é representado por poli(X-Y), poli(X-Y-Y), ou poli(X-Y-Y-Y); X é Lys; e Y é independentemente para cada ocorrência Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Met, Pro, Phe, Trp, Asn, Gln, Ser, Thr, Tyr, Cys, ou His.

107. Método de acordo com a reivindicação 77, em que o policá-tion é poli(Lys), poli(Orn), poli(Arg) ou poli(His).

108. Método de acordo com a reivindicação 77, em que o policá-tion é poli(Lys).

109. Método de acordo com a reivindicação 77, em que o policá-tion é poli(L-Lys).

110. Método de acordo com a reivindicação 77, em que o policá-tion degrada sob condições fisiológicas em aproximadamente 1 a aproximadamente 12 semanas.

111. Método de acordo com a reivindicação 77, em que o policá-

tion degrada sob condições fisiológicas em aproximadamente 1 a aproximadamente 6 semanas.

112. Método de acordo com a reivindicação 77, em que o polícat-
tion degrada sob condições fisiológicas em aproximadamente 1 a aproxima-
5 damente 4 semanas.

113. Método de acordo com a reivindicação 77, em que o polícat-
tion degrada sob condições fisiológicas em aproximadamente 2 a aproxima-
damente 5 semanas.

114. Método de acordo com a reivindicação 77, em que o poliân-
10 nion tem um peso molecular maior do que aproximadamente 10 kD e menor
do que aproximadamente 500 kD.

115. Método de acordo com a reivindicação 77, em que o poliân-
nion tem um peso molecular maior do que aproximadamente 20 kD e menor
do que aproximadamente 250 kD.

116. Método de acordo com a reivindicação 77, em que o poliân-
15 nion tem um peso molecular maior do que aproximadamente 20 kD e menor
do que aproximadamente 100 kD.

117. Método de acordo com a reivindicação 77, em que o poliân-
nion é um poli(sacarídeo).

118. Método de acordo com a reivindicação 77, em que o poliân-
20 nion é um poli(sacarídeo); e o poliânion contém pelo menos aproximada-
mente 5 resíduos de sacarídeo e menos do que aproximadamente 2.500
resíduos de sacarídeo.

119. Método de acordo com a reivindicação 77, em que o poliân-
25 nion é um poli(sacarídeo); e o poliânion contém pelo menos aproximada-
mente 20 resíduos de sacarídeo e menos do que aproximadamente 2.500
resíduos de sacarídeo.

120. Método de acordo com a reivindicação 77, em que o poliân-
nion é um poli(sacarídeo); e o poliânion contém pelo menos aproximada-
30 mente 50 resíduos de sacarídeo e menos do que aproximadamente 2.500
resíduos de sacarídeo.

121. Método de acordo com a reivindicação 77, em que o poliân-

nion é um poli(sacarídeo); e o poliânion contém pelo menos aproximadamente 100 resíduos de sacarídeo e menos do que aproximadamente 2.500 resíduos de sacarídeo.

5 122. Método de acordo com a reivindicação 77, em que o poliânion é um poli(sacarídeo); e o poliânion contém pelo menos aproximadamente 200 resíduos de sacarídeo e menos do que aproximadamente 2.500 resíduos de sacarídeo.

10 123. Método de acordo com a reivindicação 77, em que o poliânion é um poli(sacarídeo); e o poliânion contém pelo menos aproximadamente 300 resíduos de sacarídeo e menos do que aproximadamente 2.500 resíduos de sacarídeo.

15 124. Método de acordo com a reivindicação 77, em que o poliânion é um poli(sacarídeo); e o poliânion contém pelo menos aproximadamente 500 resíduos de sacarídeo e menos do que aproximadamente 2.500 resíduos de sacarídeo.

125. Método de acordo com a reivindicação 77, em que o poliânion é um poli(sacarídeo); e o poliânion contém pelo menos aproximadamente 750 resíduos de sacarídeo e menos do que aproximadamente 2.500 resíduos de sacarídeo.

20 126. Método de acordo com a reivindicação 77, em que o poliânion é um poli(sacarídeo); e o poliânion contém pelo menos aproximadamente 1000 resíduos de sacarídeo e menos do que aproximadamente 2.500 resíduos de sacarídeo.

25 127. Método de acordo com a reivindicação 77, em que o poliânion é um poli(sacarídeo); e o poliânion contém pelo menos aproximadamente 1500 resíduos de sacarídeo e menos do que aproximadamente 2.500 resíduos de sacarídeo.

30 128. Método de acordo com a reivindicação 77, em que o poliânion é um poli(sacarídeo); e o poliânion contém pelo menos aproximadamente 2000 resíduos de sacarídeo e menos do que aproximadamente 2.500 resíduos de sacarídeo.

129. Método de acordo com a reivindicação 77, em que o poliân-

nion é um poli(sacarídeo); e os sacarídeos são selecionados do grupo que consiste em celulose, xilose, N-acetilactosamina, ácido glucurônico, ácido manurônico e ácido gulurônico.

5 130. Método de acordo com a reivindicação 77, em que o poliânion é um poli(sacarídeo); e uma pluralidade dos sacarídeos é sulfatada.

131. Método de acordo com a reivindicação 77, em que o poliânion é um poli(sacarídeo); e uma pluralidade dos sacarídeos é carboximetilada.

10 132. Método de acordo com a reivindicação 77, em que o poliânion é um poli(sacarídeo) selecionado do grupo que consiste em sulfato de heparano, sulfato de dermatano, sulfato de condroitina, sulfato de pentosano, sulfato de ceratan, polissulfato de mucopolissacarídeo, carragenina, alginato de sódio, alginato de potássio, ácido hialurônico, e carbóxi metil celulose.

15 133. Método de acordo com a reivindicação 77, em que o poliânion é sulfato de condroitina.

134. Método de acordo com a reivindicação 77, em que o poliânion é um poli(aminoácido).

20 135. Método de acordo com a reivindicação 77, em que o poliânion é um poli(aminoácido), e o polycation contém pelo menos aproximadamente 50 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

25 136. Método de acordo com a reivindicação 77, em que o poliânion é um poli(aminoácido), e o polycation contém pelo menos aproximadamente 100 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

30 137. Método de acordo com a reivindicação 77, em que o poliânion é um poli(aminoácido), e o polycation contém pelo menos aproximadamente 200 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

138. Método de acordo com a reivindicação 77, em que o poliânion é um poli(aminoácido), e o polycation contém pelo menos aproximada-

mente 300 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

139. Método de acordo com a reivindicação 77, em que o poliânion é um poli(aminoácido), e o polication contém pelo menos aproximadamente 500 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

140. Método de acordo com a reivindicação 77, em que o poliânion é um poli(aminoácido), e o polication contém pelo menos aproximadamente 750 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

141. Método de acordo com a reivindicação 77, em que o poliânion é um poli(aminoácido), e o polication contém pelo menos aproximadamente 1000 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

142. Método de acordo com a reivindicação 77, em que o poliânion é um poli(aminoácido), e o polication contém pelo menos aproximadamente 2000 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

143. Método de acordo com a reivindicação 77, em que o poliânion é um poli(aminoácido), e o polication contém pelo menos aproximadamente 3000 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

144. Método de acordo com a reivindicação 77, em que o poliânion é um poli(aminoácido); o poli(aminoácido) compreende uma pluralidade de aminoácidos independentemente selecionados do grupo que consiste em Asp, Glu, Lys, Orn, Arg, Gly, Ala, Val, Leu, Ile, met, Pro, Phe, Trp, Asn, Gln, Ser, Thr, Tyr, Cys e His; com a condição de que não menos do que aproximadamente vinte e cinco por cento dos aminoácidos são independentemente selecionados do grupo que consiste em Asp e Glu; ainda com a condição de que não mais do que cinco por cento dos aminoácidos são independentemente selecionados do grupo que consiste em Lys, Orn e Arg.

145. Método de acordo com a reivindicação 77, em que o poliân-

nion é um poli(aminoácido); o poli(aminoácido) é representado por poli(X-Y), poli(X-Y-Y), ou poli(X-Y-Y-Y); X é independentemente para cada ocorrência Asp ou Glu; e Y é independentemente para cada ocorrência Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Met, Pro, Phe, Trp, Asn, Gln, Ser, Thr, Tyr, Cys ou His.

5 146. Método de acordo com a reivindicação 77, em que o poliânion é poli(Glu).

147. Método de acordo com a reivindicação 77, em que o poliânion é poli(Asp).

10 148. Método de acordo com a reivindicação 77, em que o poliânion degrada sob condições fisiológicas em aproximadamente 1 a aproximadamente 12 semanas.

149. Método de acordo com a reivindicação 77, em que o poliânion degrada sob condições fisiológicas em aproximadamente 1 a aproximadamente 6 semanas.

15 150. Método de acordo com a reivindicação 77, em que o poliânion degrada sob condições fisiológicas em aproximadamente 1 a aproximadamente 4 semanas.

20 151. Método de acordo com a reivindicação 77, em que o poliânion degrada sob condições fisiológicas em aproximadamente 2 a aproximadamente 5 semanas.

152. Método de acordo com a reivindicação 77, em que a composição compreende ainda fibrina, fibrinogênio, álcool polivinílico, alginato ou gellan.

25 153. Método de acordo com a reivindicação 77, em que a composição compreende ainda fibrinogênio.

154. Método de acordo com a reivindicação 77, em que a composição compreende ainda trombina, borato, boronato, cálcio ou magnésio.

155. Método de acordo com a reivindicação 77, em que a composição compreende ainda trombina.

30 156. Método de acordo com a reivindicação 77, em que a composição compreende ainda um anti-infeccioso; onde o anti-infeccioso é selecionado do grupo que consiste em aminoglicosídeo, tetraciclina, sulfonamida,

ácido p-aminobenzóico, uma diaminopirimidina, quinolona, β -lactama, inibidor de β -lactamase, clorafenicol, macrolida, penicilinas, cefalosporinas, linomicina, clindamicina, espectinomicina, polimixina B, colistina, vancomicina, bacitracina, isoniazida, rifampina, etambutol, etionamida, ácido aminossalicílico, cicloserina, capreomicina, uma sulfona, clofazimina, talidomida, um anti-fúngico de polieno, flucitosina, imidazol, triazol, griseofulvin, terconazol, butoconazol ciclopirax, ciclopirox olamina, haloprogin, tolnaftato, naftifina, e terbinafina ou uma combinação dos mesmos.

157. Método de acordo com a reivindicação 77, em que a composição compreende ainda um anti-infectivo; onde o anti-infectivo é tetraciclina.

158. Método de acordo com a reivindicação 77, em que a composição compreende ainda um agente de intensificar contraste.

159. Método de acordo com a reivindicação 77, em que a composição compreende ainda um agente de intensificar contraste; onde o agente de intensificar contraste é selecionado do grupo que consiste em materiais radioopacos, materiais paramagnéticos, átomos pesados, metais de transição, lantanídeos, actinidas, corantes, e materiais contendo radionuclídeo.

160. Kit, compreendendo: um recipiente compreendendo uma composição que compreende um polication e um poliânion; e instruções para uso da mesma em terapia de redução de volume de pulmão; em que a razão de X para Y é maior do que aproximadamente 1; X é o produto da massa do polication e a razão de carga por massa do polication; e Y é o produto da massa do poliânion e a razão de carga por massa do poliânion.

161. Kit de acordo com a reivindicação 160, em que a composição consiste essencialmente no polication e poliânion.

162. Kit de acordo com a reivindicação 160, em que a composição consiste em polication e poliânion.

163. Kit de acordo com a reivindicação 160, em que a composição é um sólido em temperatura ambiente ou temperatura fisiológica.

164. Kit de acordo com a reivindicação 160, em que a composi-

ção compreende ainda fibrina, fibrinogênio, álcool polivinílico, alginato ou gellan.

165. Kit de acordo com a reivindicação 160, em que a composição compreende ainda fibrinogênio.

5 166. Kit de acordo com a reivindicação 160, em que a composição compreende ainda trombina, borato, boronato, cálcio ou magnésio.

167. Kit de acordo com a reivindicação 160, em que a composição compreende ainda trombina.

10 168. Kit de acordo com a reivindicação 160, em que a composição compreende ainda cloreto de cálcio.

169. Kit de acordo com a reivindicação 160, compreendendo ainda um segundo recipiente que compreende fibrina, fibrinogênio, álcool polivinílico, alginato ou gellan.

15 170. Kit de acordo com a reivindicação 160, compreendendo ainda um segundo recipiente que compreende fibrinogênio.

171. Kit de acordo com a reivindicação 160, compreendendo ainda um segundo recipiente que compreende trombina, borato, boronato, cálcio ou magnésio.

20 172. Kit de acordo com a reivindicação 160, compreendendo ainda um segundo recipiente compreendendo trombina.

173. Kit de acordo com a reivindicação 160, em que o polícatión tem um peso molecular maior do que aproximadamente 10 kD e menor do que aproximadamente 500 kD.

25 174. Kit de acordo com a reivindicação 160, em que o polícatión tem um peso molecular maior do que aproximadamente 10 kD e menor do que aproximadamente 250 kD.

175. Kit de acordo com a reivindicação 160, em que o polícatión tem um peso molecular maior do que aproximadamente 10 kD e menor do que aproximadamente 200 kD.

30 176. Kit de acordo com a reivindicação 160, em que o polícatión é um poli(aminoácido).

177. Kit de acordo com a reivindicação 160, em que o polícatión

é um poli(aminoácido); e o policátion contém pelo menos aproximadamente 50 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

5 178. Kit de acordo com a reivindicação 160, em que o policátion é um poli(aminoácido); e o policátion contém pelo menos aproximadamente 100 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

10 179. Kit de acordo com a reivindicação 160, em que o policátion é um poli(aminoácido); e o policátion contém pelo menos aproximadamente 200 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

15 180. Kit de acordo com a reivindicação 160, em que o policátion é um poli(aminoácido); e o policátion contém pelo menos aproximadamente 300 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

20 181. Kit de acordo com a reivindicação 160, em que o policátion é um poli(aminoácido); e o policátion contém pelo menos aproximadamente 500 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

25 182. Kit de acordo com a reivindicação 160, em que o policátion é um poli(aminoácido); e o policátion contém pelo menos aproximadamente 750 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

30 183. Kit de acordo com a reivindicação 160, em que o policátion é um poli(aminoácido); e o policátion contém pelo menos aproximadamente 1000 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

184. Kit de acordo com a reivindicação 160, em que o policátion é um poli(aminoácido); e o policátion contém pelo menos aproximadamente 2000 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

185. Kit de acordo com a reivindicação 160, em que o policátion

é um poli(aminoácido); e o polication contém pelo menos aproximadamente 3000 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

186. Kit de acordo com a reivindicação 160, em que o polication
 5 é um poli(aminoácido); o poli(aminoácido) compreende uma pluralidade de aminoácidos independentemente selecionados do grupo que consiste em Asp, Glu, Lys, Orn, Arg, Gly, Ala, Val, Leu, Ile, met, Pro, Phe, Trp, Asn, Gln, Ser, Thr, Tyr, Cys e His; com a condição de que não menos do que aproximadamente vinte e cinco por cento dos aminoácidos são independentemen-
 10 te selecionados do grupo que consiste em Lys, Orn, His e Arg; ainda com a condição de que não mais do que cinco por cento dos aminoácidos são independentemente selecionados do grupo que consiste em Asp e Glu.

187. Kit de acordo com a reivindicação 160, em que o polication
 15 é um poli(aminoácido); o poli(aminoácido) é representado por poli(X-Y), poli(X-Y-Y), ou poli(X-Y-Y-Y); X é independentemente para cada ocorrência Lys, Orn, His ou Arg; e Y é independentemente para cada ocorrência Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Met, Pro, Phe, Trp, Asn, Gln, Ser, Thr, Tyr ou Cys.

188. Kit de acordo com a reivindicação 160, em que o polication
 20 é um poli(aminoácido); o poli(aminoácido) é representado por poli(X-Y), poli(X-Y-Y), ou poli(X-Y-Y-Y); X é Lys; e Y é independentemente para cada ocorrência Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Met, Pro, Phe, Trp, Asn, Gln, Ser, Thr, Tyr, Cys ou His.

189. Kit de acordo com a reivindicação 160, em que o polication
 25 é poli(Lys), poli(Orn), poli(Arg) ou poli(His).

190. Kit de acordo com a reivindicação 160, em que o polication
 é poli(L-Lys).

191. Kit de acordo com a reivindicação 160, em que o polication
 é poli(Orn).

192. Kit de acordo com a reivindicação 160, em que o polication
 30 degrada sob condições fisiológicas em aproximadamente 1 a aproximadamente 12 semanas.

193. Kit de acordo com a reivindicação 160, em que o polication

degrada sob condições fisiológicas em aproximadamente 1 a aproximadamente 6 semanas.

194. Kit de acordo com a reivindicação 160, em que o polication degrada sob condições fisiológicas em aproximadamente 1 a aproximadamente 4 semanas.

195. Kit de acordo com a reivindicação 160, em que o polication degrada sob condições fisiológicas em aproximadamente 2 a aproximadamente 5 semanas.

196. Kit de acordo com a reivindicação 160, em que o poliânion tem um peso molecular maior do que aproximadamente 10 kD e menor do que aproximadamente 500 kD.

197. Kit de acordo com a reivindicação 160, em que o poliânion tem um peso molecular maior do que aproximadamente 20 kD e menor do que aproximadamente 250 kD.

198. Kit de acordo com a reivindicação 160, em que o poliânion tem um peso molecular maior do que aproximadamente 20 kD e menor do que aproximadamente 100 kD.

199. Kit de acordo com a reivindicação 160, em que o poliânion é um poli(sacarídeo).

200. Kit de acordo com a reivindicação 160, em que o poliânion é um poli(sacarídeo); e o poliânion contém pelo menos aproximadamente 5 resíduos de sacarídeo e menos do que aproximadamente 2.500 resíduos de sacarídeo.

201. Kit de acordo com a reivindicação 160, em que o poliânion é um poli(sacarídeo); e o poliânion contém pelo menos aproximadamente 20 resíduos de sacarídeo e menos do que aproximadamente 2.500 resíduos de sacarídeo.

202. Kit de acordo com a reivindicação 160, em que o poliânion é um poli(sacarídeo); e o poliânion contém pelo menos aproximadamente 50 resíduos de sacarídeo e menos do que aproximadamente 2.500 resíduos de sacarídeo.

203. Kit de acordo com a reivindicação 160, em que o poliânion

é um poli(sacarídeo); e o poliânion contém pelo menos aproximadamente 100 resíduos de sacarídeo e menos do que aproximadamente 2.500 resíduos de sacarídeo.

5 204. Kit de acordo com a reivindicação 160, em que o poliânion é um poli(sacarídeo); e o poliânion contém pelo menos aproximadamente 200 resíduos de sacarídeo e menos do que aproximadamente 2.500 resíduos de sacarídeo.

10 205. Kit de acordo com a reivindicação 160, em que o poliânion é um poli(sacarídeo); e o poliânion contém pelo menos aproximadamente 300 resíduos de sacarídeo e menos do que aproximadamente 2.500 resíduos de sacarídeo.

15 206. Kit de acordo com a reivindicação 160, em que o poliânion é um poli(sacarídeo); e o poliânion contém pelo menos aproximadamente 500 resíduos de sacarídeo e menos do que aproximadamente 2.500 resíduos de sacarídeo.

20 207. Kit de acordo com a reivindicação 160, em que o poliânion é um poli(sacarídeo); e o poliânion contém pelo menos aproximadamente 750 resíduos de sacarídeo e menos do que aproximadamente 2.500 resíduos de sacarídeo.

208. Kit de acordo com a reivindicação 160, em que o poliânion é um poli(sacarídeo); e o poliânion contém pelo menos aproximadamente 1000 resíduos de sacarídeo e menos do que aproximadamente 2.500 resíduos de sacarídeo.

25 209. Kit de acordo com a reivindicação 160, em que o poliânion é um poli(sacarídeo); e o poliânion contém pelo menos aproximadamente 1500 resíduos de sacarídeo e menos do que aproximadamente 2.500 resíduos de sacarídeo.

30 210. Kit de acordo com a reivindicação 160, em que o poliânion é um poli(sacarídeo); e o poliânion contém pelo menos aproximadamente 2000 resíduos de sacarídeo e menos do que aproximadamente 2.500 resíduos de sacarídeo.

211. Kit de acordo com a reivindicação 160, em que o poliânion

é um poli(sacarídeo); e os sacarídeos são selecionados do grupo que consiste em celulose, xilose, N-acetilactosamina, ácido glucurônico, ácido manurônico e ácido gulurônico.

212. Kit de acordo com a reivindicação 160, em que o poliânion
5 é um poli(sacarídeo); e uma pluralidade dos sacarídeos é sulfatada.

213. Kit de acordo com a reivindicação 160, em que o poliânion
é um poli(sacarídeo); e uma pluralidade dos sacarídeos é carboximetilada.

214. Kit de acordo com a reivindicação 160, em que o poliânion
é um poli(sacarídeo) selecionado do grupo que consiste em sulfato de hepa-
10 rano, sulfato de dermatano, sulfato de condroitina, sulfato de pentosano, sul-
fato de ceratan, polissulfato de mucopolissacarídeo, carragenina, alginato de
sódio, alginato de potássio, ácido hialurônico, e carbóxi metil celulose.

215. Kit de acordo com a reivindicação 160, em que o poliânion
é sulfato de condroitina.

15 216. Kit de acordo com a reivindicação 160, em que o poliânion
é um poli(aminoácido).

217. Kit de acordo com a reivindicação 160, em que o poliânion
é um poli(aminoácido), e o policátion contém pelo menos aproximadamente
50 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resí-
20 duos de aminoácidos.

218. Kit de acordo com a reivindicação 160, em que o poliânion
é um poli(aminoácido), e o policátion contém pelo menos aproximadamente
100 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resí-
duos de aminoácidos.

25 219. Kit de acordo com a reivindicação 160, em que o poliânion
é um poli(aminoácido), e o policátion contém pelo menos aproximadamente
200 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resí-
duos de aminoácidos.

30 220. Kit de acordo com a reivindicação 160, em que o poliânion
é um poli(aminoácido), e o policátion contém pelo menos aproximadamente
300 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resí-
duos de aminoácidos.

221. Kit de acordo com a reivindicação 160, em que o poliânion é um poli(aminoácido), e o policátion contém pelo menos aproximadamente 500 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

5 222. Kit de acordo com a reivindicação 160, em que o poliânion é um poli(aminoácido), e o policátion contém pelo menos aproximadamente 750 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

10 223. Kit de acordo com a reivindicação 160, em que o poliânion é um poli(aminoácido), e o policátion contém pelo menos aproximadamente 1000 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

15 224. Kit de acordo com a reivindicação 160, em que o poliânion é um poli(aminoácido), e o policátion contém pelo menos aproximadamente 2000 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

20 225. Kit de acordo com a reivindicação 160, em que o poliânion é um poli(aminoácido), e o policátion contém pelo menos aproximadamente 3000 resíduos de aminoácidos e menos do que aproximadamente 4000 resíduos de aminoácidos.

25 226. Kit de acordo com a reivindicação 160, em que o poliânion é um poli(aminoácido); o poli(aminoácido) compreende uma pluralidade de aminoácidos independentemente selecionados do grupo que consiste em Asp, Glu, Lys, Orn, Arg, Gly, Ala, Val, Leu, Ile, met, Pro, Phe, Trp, Asn, Gln, Ser, Thr, Tyr, Cys e His; com a condição de que não menos do que aproximadamente vinte e cinco por cento dos aminoácidos são independentemente selecionados do grupo que consiste em Asp e Glu; ainda com a condição de que não mais do que cinco por cento dos aminoácidos são independentemente selecionados do grupo que consiste em Lys, Orn e Arg.

30 227. Kit de acordo com a reivindicação 160, em que o poliânion é um poli(aminoácido); o poli(aminoácido) é representado por poli(X-Y), poli(X-Y-Y), ou poli(X-Y-Y-Y); X é independentemente para cada ocorrência

Asp ou Glu; e Y é independentemente para cada ocorrência Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Met, Pro, Phe, Trp, Asn, Gln, Ser, Thr, Tyr, Cys ou His.

228. Kit de acordo com a reivindicação 160, em que o poliânion é poli(Glu).

5 229. Kit de acordo com a reivindicação 160, em que o poliânion é poli(Asp).

230. Kit de acordo com a reivindicação 160, em que o poliânion degrada sob condições fisiológicas em aproximadamente 1 a aproximadamente 12 semanas.

10 231. Kit de acordo com a reivindicação 160, em que o poliânion degrada sob condições fisiológicas em aproximadamente 1 a aproximadamente 6 semanas.

232. Kit de acordo com a reivindicação 160, em que o poliânion degrada sob condições fisiológicas em aproximadamente 1 a aproximadamente 4 semanas.

15 233. Kit de acordo com a reivindicação 160, em que o poliânion degrada sob condições fisiológicas em aproximadamente 2 a aproximadamente 5 semanas.

234. Kit de acordo com a reivindicação 160, em que o primeiro
20 recipiente compreende um antiinfectivo; onde o antiinfectivo é selecionado do grupo que consiste em aminoglicosídeo, tetraciclina, sulfonamida, ácido p-aminobenzóico, uma diaminopirimidina, quinolona, β -lactama, inibidor de β -lactamase, clorafenicol, macrolida, penicilinas, cefalosporinas, linomicina, clindamicina, espectinomicina, polimixina B, colistina, vancomicina, bacitracina,
25 cina, isoniazida, rifampina, etambutol, etionamida, ácido aminossalicílico, cicloserina, capreomicina, uma sulfona, clofazimina, talidomida, um antifúngico de polieno, flucitosina, imidazol, triazol, griseofulvin, terconazol, butoconazol ciclopirax, ciclopirox olamina, haloprogin, tolnaftato, naftifina, e terbinafina ou uma combinação dos mesmos.

30 235. Kit de acordo com a reivindicação 160, em que o primeiro recipiente compreende ainda um antiinfectivo; onde o antiinfectivo é tetraciclina.

236. Kit de acordo com a reivindicação 160, em que o primeiro recipiente compreende ainda um agente de intensificar contraste.

237. Kit de acordo com a reivindicação 160, em que o primeiro recipiente compreende ainda um agente de intensificar contraste; onde o
5 agente de intensificar contraste é selecionado do grupo que consiste em materiais radioopacos, materiais paramagnéticos, átomos pesados, metais de transição, lantanídeos, actinidas, corantes, e materiais contendo radionuclídeo.

RESUMO

Patente de Invenção: "**COMPLEXOS DE POLICÁTION-POLIÂNION, COM-
POSIÇÕES E MÉTODOS DE USO DOS MESMOS**".

A presente invenção refere-se a composições e métodos com-
5 preendendo moléculas de polieletrólito para tratar pacientes que têm certas
doenças. Os aspectos da invenção referem-se ao uso de certas composi-
ções de polieletrólito em terapia. De acordo com a invenção composições de
polieletrólito podem ser utilizadas, por exemplo, para diminuir ou parar o
crescimento de células, matar células (por exemplo, através de vias necróticas
10 cas ou apoptóticas), promover fibrose, ou uma combinação dos mesmos.
Em um aspecto da invenção, certas propriedades tóxicas (por exemplo, cito-
tóxicas) de polieletrólitos são exploradas para fins terapêuticos. Em certas
modalidades, composições e métodos da invenção são utilizados para alve-
jar toxicidade de polieletrólito em regiões predeterminadas em um sujeito,
15 enquanto minimiza toxicidade indesejável em outras regiões com o sujeito.
Em certas modalidades, a presente invenção refere-se à terapia de redução
de volume de pulmão utilizando uma composição de polieletrólito.