



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

(21) **BR 102014027123-6 A2**

(22) **Data do Depósito:** 30/10/2014

(43) **Data da Publicação:** 29/05/2018



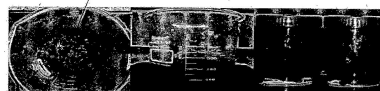
(54) Título: HIDROGEL DE ALGINATO
CONTENDO VITAMINAS DO COMPLEXO B
PARA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS

(51) Int. Cl.: A61K 9/00; A61K 47/36; A61K
31/519; A61K 31/714; A61K 31/4415; (...)

(73) Titular(es): UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PERNAMBUCO

(72) Inventor(es): ÉRICO MUNIZ DE ARRUDA
FALCÃO; MARIA DANIELLY LIMA DE
OLIVEIRA; ALBERTO GALDINO DA SILVA
JÚNIOR; CÉSAR AUGUSTO SOUZA DE
ANDRADE

(57) Resumo: HIDROGEL DE ALGINATO
CONTENDO VITAMINAS DO COMPLEXO B
PARA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS É produto
que mistura alginato de sódio em pó na
concentração de 1 a 10⁻⁶ M em água deionizada
e concentrações de folato (2), pirido-xina (3) e
cobalamina (4) de 1 a 10⁻⁹ M, 1 a 10⁻¹⁰ M e 1 a
10⁻⁸ M, respecti-vamente, e o processo de
obtenção compreende a preparação e obten-ção
de aliquotas com concentrações específicas das
três vitaminas fola-to (2), piridoxina (3) e
cobalamina (4), com pH entre 7 e 8, e a cinética
(5) de liberação das três vitaminas contidas no
hidrogel (1) de alginato com picos de
absorbância máxima e comparável com
comprimento de onda, referenciais de $\lambda = 280$
nm para folato (2), $\lambda = 361$ nm para coba-lamina
(3) e $\lambda = 253$ nm para piridoxina (4), e o hidrogel
(1) de alginato é submetido a testes de
estabilidade acelerada através de estresse me-
cânico de 50 a 500 oscilações por minutos a 10
a 50°C durante 6 a 120 horas, centrifugação a
500 a 2.500 g por uma a dez horas e
congelamen-to a -5 a -50 +/- 1°C por 5 a 50
horas seguido de descongelamento a 20 a 40
+J- 1°C por 2 a 12 horas.



RELATÓRIO DESCRITIVO

HIDROGEL DE ALGINATO CONTENDO VITAMINAS DO COMPLEXO B PARA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS

[01] A presente invenção trata do produto e da síntese de hidrogel de alginato contendo vitaminas do complexo B como folato, cobalamina e piridoxina. Tem sua utilização clínica para cicatrização de feridas, em pacientes portadores de úlceras de membros inferiores ou quaisquer outras localizações corpóreas.

[02] Atualmente, o uso de hidrogel com alginato é indicado para o tratamento de feridas secas, pouco úmidas e de média exsudação, com presença de tecido inviável necrose e esfacelo e também para o estímulo da granulação e da epitelização através do meio úmido. Pode ser aplicado em feridas de qualquer etiologia, infectadas ou não. Essas indicações incluem vários tipos de lesões, como: úlceras venosas, arteriais e por pressão, queimaduras de segundo grau, abrasões e lacerações. É um gel constituído por água purificada, propilenoglicol, carbômero 940, trietanolamina, alginato de cálcio e sódio, conservantes e carboximetilcelulose que promove o ambiente úmido ideal para a cicatrização através da hidratação da ferida, conduzindo ao desbridamento autolítico ou facilitando o desbridamento mecânico. É um curativo primário, absorvente, não estéril e viscoso. As opções tópicas rotineiramente são triglicerídeos de cadeia média e bandagens compressivas. Contudo, atualmente não há no mercado opção terapêutica para membros inferiores que seja plenamente eficaz. Há demora na cicatrização e manutenção do quadro doloroso. Desta forma há constante mudança de conduta terapêutica e consequente desestímulo de continuidade no tratamento.

[03] Documentos de patentes relacionados ao descrito acima: ITMI20121248, CN102973488, BRPI1004841 e CN102485759. O documen-

to de patente CN102973488 se caracteriza pela utilização de FOLATO isoladamente e o documento de patente CN102485759 se caracteriza pela utilização de COBALAMINA isoladamente.

[04] O hidrogel de alginato contendo vitaminas do complexo B descrito neste relatório, caracteriza-se pelo desenvolvimento e reformulação de hidrogéis de alginato contendo associação de folato, cobalamina e piridoxina. Essas vitaminas do complexo B, juntas, são aplicadas no tratamento tópico em úlceras dos membros inferiores. As três vitaminas do complexo B - o folato, a cobalamina e a piridoxina, atuam em conjunto diminuindo os níveis de homocisteína local. A homocisteína é tóxica e atua determinando a disfunção do endotélio vascular, o que leva à hipóxia tecidual e surgimento de feridas. A ação inovadora surge da percepção de que a homocisteína, agente de patologia vascular em grandes artérias do corpo, também pode atuar sobre a microcirculação de feridas cutâneas. Desta forma, a deficiência destas vitaminas envolvidas no metabolismo da homocisteína determina estresse oxidativo e lesão tecidual. A associação de folato, cobalamina e piridoxina constitui uma alternativa tópica para cicatrização de úlcera de membros inferiores ou quaisquer outras localizações corpóreas por estímulos epiteliais.

[05] A composição farmacêutica desenvolvida compreende alginato de sódio na concentração 1 a 10^{-6} M e água deionizada 0,1 a 0,9% em volume, contém folato na concentração 1 a 10^{-9} M, contém cobalamina na concentração 1 a 10^{-10} M, contém piridoxina na concentração 1 a 10^{-8} M. A composição farmacêutica mostrou-se benéfica no tratamento de:

* Úlceras/feridas em pacientes diabéticos portadores de mal perfurante plantar ou outras úlceras cujo surgimento se dê pela existência de alterações ósteo-articulares crônicas (hanseníase, por exemplo);

* Úlceras/feridas pós-debridamento cirúrgico de tecidos desvitalizados (necróticos), por exemplo, em pacientes portadores de erisipelas/linfangites e em pacientes diabéticos;

* Úlceras/feridas extensas cuja finalidade é obter-se tecido de granulação exuberante propício à realização de enxertos cutâneos (grandes queimados ou grandes úlceras venosas com acometimento de toda ou quase toda circunferência do membro inferior);

* Úlceras/feridas de decúbito presentes em pacientes submetidos a longos períodos imobilizados no leito, como pacientes de Unidades de Terapia Intensiva (UTI) ou paraplégicos. Nestes pacientes, após a retirada cirúrgica de tecidos desvitalizados (necróticos), há necessidade de rápido crescimento de tecido de granulação com posterior epitelização para diminuir a exposição de estruturas ósseas e articulares à infecção.

[06] Os desenhos em anexo e a descrição detalhada que segue são meramente apresentados a título de exemplo, pois o dito objeto pode ser concebido por outras soluções técnicas conhecidas. Portanto, detalhes na composição do hidrogel e na sua forma de obtenção específicas aqui divulgadas não devem ser interpretados como uma limitação, mas apenas como uma base para as reivindicações; atua como referência para o ensino de um perito na arte de empregar e colocar em prática o desenvolvimento do objeto descrito neste relatório, com base na composição do hidrogel e na sua forma de obtenção doravante detalhada.

[07] A figura 1 apresenta o aspecto morfológico do hidrogel (1) com vitaminas folato (2), cobalamina (3) e piridoxina (4) depois da homogenização em agitador mecânico.

[08] A figura 2 apresenta a matriz polimérica do hidrogel (1) com vitaminas com aumentos (8, 9 e 10) de 100x (8), 200x (9) e 400x (10). Obtida através de um microscópio ótico.

[09] A figura 3 apresenta o espectro de absorção das três vitaminas folato (2), piridoxina (3) e cobalamina (4) contidas em hidrogel (1) de alginato. Análise espectrométrica realizada com dez (11) minutos e com um (12), três (13), sete (14) e quinze (15) dias após síntese do hidrogel (1).

[10] A figura 4 apresenta a cinética (5) de liberação das vitaminas contidas no hidrogel (1) de alginato no transcorrer dos dias. Folato (2), cobalamina (3) e piridoxina (4).

[11] A figura 5 apresenta o aspecto do hidrogel (1) de alginato antes (6) e depois (7) do teste de estabilidade.

[12] O hidrogel de alginato contendo vitaminas do complexo B para cicatrização de feridas se caracteriza por mistura de alginato de sódio em pó na concentração de 1 a 10^{-6} M em água deionizada e concentrações de folato (2), piridoxina (3) e cobalamina (4) de 1 a 10^{-9} M, 1 a 10^{-10} M e 1 a 10^{-8} M, respectivamente. No processo de obtenção, é preparada uma solução aquosa estoque das vitaminas com elevada concentração e, a partir desta, são obtidas alíquotas com concentrações específicas das três vitaminas. Logo após é feito a homogenização das amostras num agitador mecânico. A rotação utilizada é de 30 a 500 rpm por período de tempo compreendido entre 5 a 50 minutos. O aspecto do hidrogel (1) após a homogenização com agitador mecânico é apresentado na figura 1. Após síntese do hidrogel (1) com as vitaminas, é feita a análise morfológica em matriz polimérica em microscópio ótico, para se verificar o padrão homogêneo e sem cristais como apresentado na figura 2. A partir da análise de pH se verificam se todas as amostras se encontram dentro da faixa esperada entre 7 e 8. O pH da água deionizada utilizada é de 6,7. Para as vitaminas foi verificado um valor de pH correspondente a 5,5, 6,9 e 7,1, para folato (2), cobalamina (3) e piridoxina (4), respectivamente. O perfil da cinética (5) de liberação do folato (2), cobalamina (3) e piridoxina (4) são avaliados através de espectrofoto-

metria de absorção utilizando um espectrofotômetro, sendo as amostras diluídas em água deionizada com pH de 6,7. Os picos de absorbância máxima são comparados com o comprimento de onda, para ver se estão entre os valores propostos pelas literaturas. São eles $\lambda = 280$ nm para folato (2), $\lambda = 361$ nm para cobalamina (3) e $\lambda = 253$ nm para piridoxina (4), sendo utilizados para o cálculo da cinética (5) de liberação das três vitaminas contidas no hidrogel (1) de alginato. O hidrogel (1) de alginato é submetido a testes de estabilidade acelerada através de estresse mecânico de 50 a 500 oscilações por minutos a 10 a 50°C durante 6 a 120 horas, centrifugação a 500 a 2.500 g por uma a dez horas e congelamento a -5 a -50 +/- 1°C por 5 a 50 horas seguido de descongelamento a 20 a 40 +/- 1°C por 2 a 12 horas.

[13] A composição farmacêutica do hidrogel, descrita neste relatório, demonstrou através de análise da cinética de liberação do complexo B contidas no hidrogel que é possível obter-se liberação crescente das citadas vitaminas por período de até sete dias, aumentando o intervalo de troca do curativo.

REIVINDICAÇÕES

1. **HIDRO GEL DE ALGINATO CONTENDO VITAMINAS DO COMPLEXO B** é produto a base de hidro gel com alginato, caracterizado por misturar alginato de sódio em pó na concentração de 1 a 10^{-6} M em água deionizada e conter folato(2), piridoxina(3) e cobalamina(4) e as concentrações de folato(2), piridoxina(3) e cobalamina(4) serem de 1 a 10^{-9} M, 1 a 10^{-10} M e 1 a 10^{-8} M, respectivamente.

2. **HIDRO GEL DE ALGINATO CONTENDO VITAMINAS DO COMPLEXO B**, descreve processo de obtenção do **HIDRO GEL DE ALGINATO CONTENDO VITAMINAS DO COMPLEXO B**, contido na reivindicação 1, caracterizado por compreender as seguintes etapas:

- Preparar uma solução aquosa estoque das vitaminas com elevada concentração;
- Obtenção de alíquotas com concentrações específicas das três vitaminas folato(2), piridoxina(3) e cobalamina(4);
- homogeneizar as amostras em agitador mecânico;
- Fazer a análise morfológica do hidro gel(1) com as vitaminas, em matriz polimérica em microscópio ótico;
- Fazer a análise de pH de todas as amostras;
- Verificar se o pH de todas as amostras se encontram dentro da faixa esperada entre 7 e 8;
- Calcular a cinética(5) de liberação das três vitaminas contidas no hidro gel(1) de alginato;

- Medir os picos de absorvância máxima e comparar com o comprimento de onda, referenciais de $\lambda = 280 \text{ nm}$ para folato(2), $\lambda = 361 \text{ nm}$ para cobalamina(3) e $\lambda = 253 \text{ nm}$ para piridoxina(4);
- Submeter o hidrogel (1) de alginato a testes de estabilidade acelerada através de estresse mecânico de 50 a 500 oscilações por minutos a 10 a 50° c durante 6 a 120 horas, centrifugação a 500 a 2.500 g por uma a dez horas e congelamento a -5 a -50 +/- 1° c por 5 a 50 horas seguido de descongelamento a 20 a 40 +/- 1° c por 2 a 12 horas.

3. HIDRO GEL DE ALGINATO CONTENDO VITAMINAS DO COMPLEXO B, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pela rotação utilizada no agitador mecânico ser de 30 a 500 rpm por período de tempo compreendido entre 5 a 50 minutos;

4. HIDRO GEL DE ALGINATO CONTENDO VITAMINAS DO COMPLEXO B, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo pH da água deionizada utilizada ser de 6,7;

5. HIDRO GEL DE ALGINATO CONTENDO VITAMINAS DO COMPLEXO B, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo valor de pH das vitaminas corresponder a 5,5; 6,9 e 7,1 para folato(2), cobalamina(3) e piridoxina(4), respectivamente;

6. HIDRO GEL DE ALGINATO CONTENDO VITAMINAS DO COMPLEXO B, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo perfil da cinética(5) de liberação do folato(2), cobalamina(3) e piridoxina(4) ser avaliado através de espectrofotometria de absorção utilizando um espectrofotômetro, sendo as amostras diluídas em água deionizada.

7. HIDRO GEL DE ALGINATO CONTENDO VITAMINAS DO COMPLEXO B, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pela água deionizada possuir pH de 6,7.

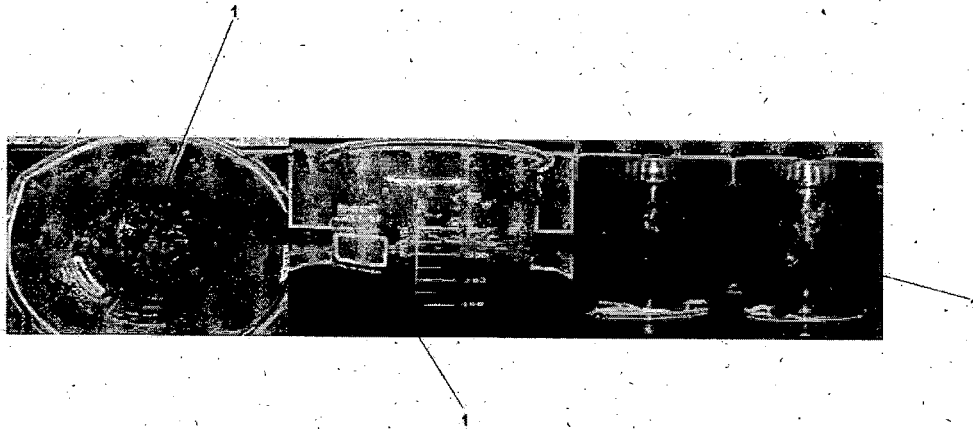


Figura 1

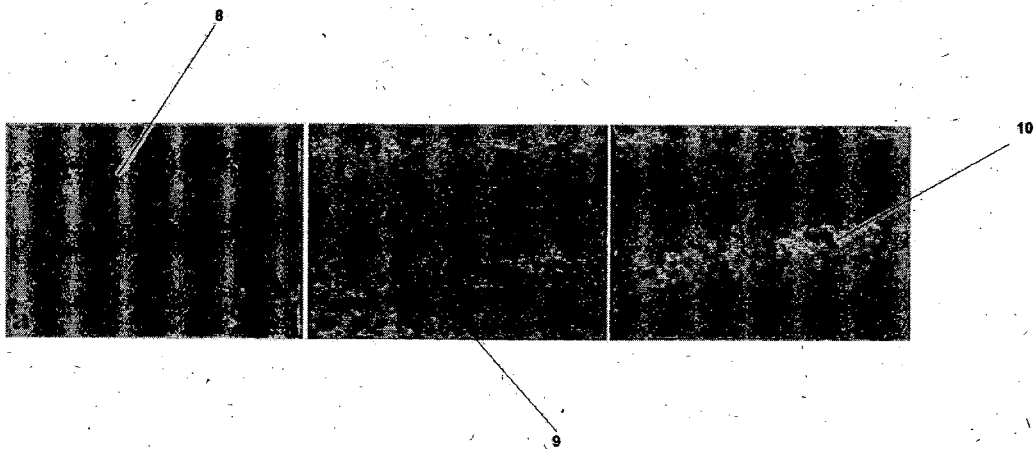


Figura 2

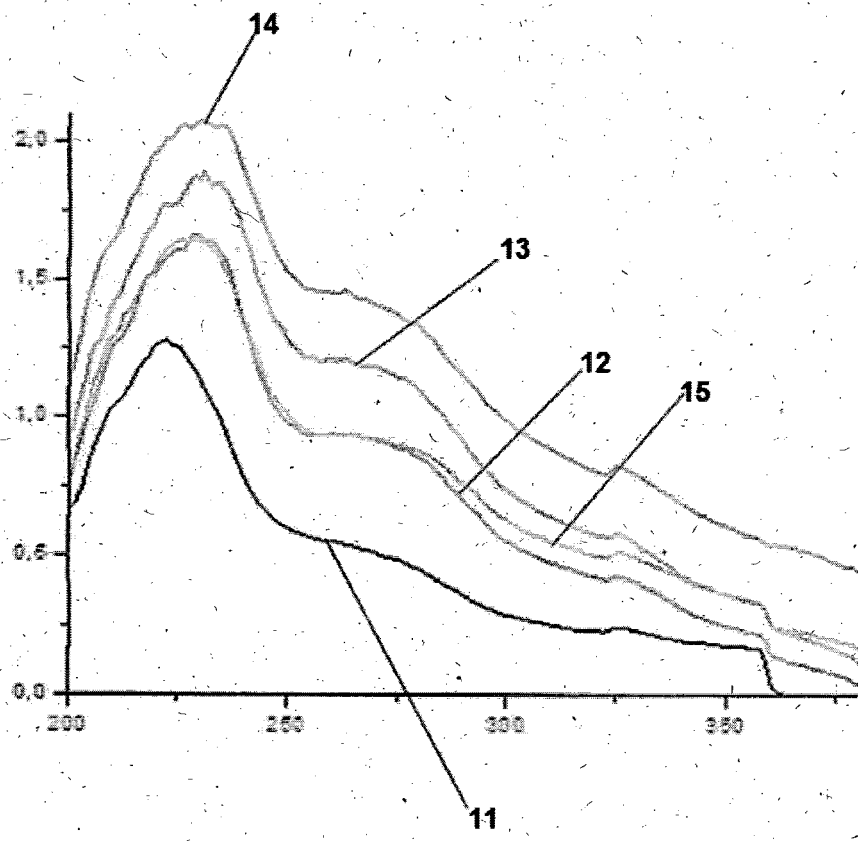


Figura 3

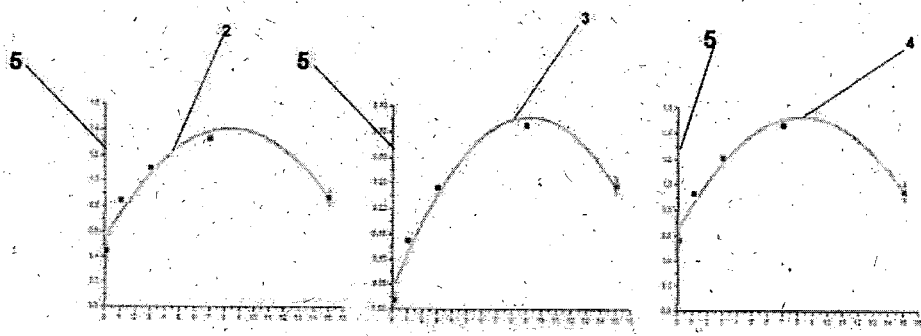


Figura 4



Figura 5

RESUMO

HIDROGEL DE ALGINATO CONTENDO VITAMINAS DO COMPLEXO B PARA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS

É produto que mistura alginato de sódio em pó na concentração de 1 a 10^{-6} M em água deionizada e concentrações de folato (2), piridoxina (3) e cobalamina (4) de 1 a 10^{-9} M, 1 a 10^{-10} M e 1 a 10^{-8} M, respectivamente, e o processo de obtenção compreende a preparação e obtenção de alíquotas com concentrações específicas das três vitaminas folato (2), piridoxina (3) e cobalamina (4), com pH entre 7 e 8, e a cinética (5) de liberação das três vitaminas contidas no hidrogel (1) de alginato com picos de absorbância máxima e comparável com comprimento de onda, referenciais de $\lambda = 280$ nm para folato (2), $\lambda = 361$ nm para cobalamina (3) e $\lambda = 253$ nm para piridoxina (4), e o hidrogel (1) de alginato é submetido a testes de estabilidade acelerada através de estresse mecânico de 50 a 500 oscilações por minutos a 10 a 50°C durante 6 a 120 horas, centrifugação a 500 a 2.500 g por uma a dez horas e congelamento a -5 a -50 +/- 1°C por 5 a 50 horas seguido de descongelamento a 20 a 40 +/- 1°C por 2 a 12 horas.