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

(21) BR 102015006973-1 A2

(22) Data do Depósito: 27/03/2015

(43) Data da Publicação: 27/09/2016

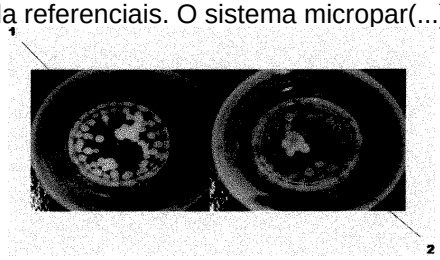
(54) Título: SISTEMA MICROPARTICULADO POLIMÉRICO CONTENDO VITAMINAS PARA USO NA CICATRIZAÇÃO DE FERIMENTOS

(51) Int. Cl.: A61K 9/16; A61K 31/519; A61K 31/714; A61K 31/4415; A61K 47/36; (...)

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

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

(57) Resumo: SISTEMA MICROPARTICULADO POLIMÉRICO CONTENDO VITAMINAS PARA USO NA CICATRIZAÇÃO DE FERIMENTOS É produto que se caracteriza por misturar alginato de sódio em pó na concentração de 1 a 10`6M em água deionizada e concentrações de folato (2), piridoxina (3) e cobalamina (4) de 1 a 10-9M, 1 a 10-10M e 1 a 10-8M, respectiva- mente, tendo adição desta solução, gota a gota, em solução aquosa de cloreto de cálcio a 2% na concentração de 1 a 10-10M para a obtenção da matriz em forma de pérola. Esta composição farmacêutica destina-se ao preenchimento de ferimentos e proporciona uma cicatrização mais rápida e eficiente pela parti- cipação das vitaminas do complexo B na redução dos níveis locais de homocis- teína. O processo de obtenção compreende a preparação e obtenção de ali- quotas com concentrações específicas das três vitaminas folato (2), piridoxina (3) e cobalamina (4). A cinética (5) de liberação das três vitaminas contidas na matriz polimérica de alginato em forma de pérola (1) apresenta característicos picos de absorbância máxima que são comparáveis com os comprimentos de onda referenciais. O sistema micropar(...)



SISTEMA MICROPARTICULADO POLIMÉRICO CONTENDO VITAMINAS PARA USO NA CICATRIZAÇÃO DE FERIMENTOS

[001] A presente patente trata da descrição do produto e da síntese de sistema microparticulado polimérico de alginato de sódio em forma de pérola contendo as vitaminas folato, cobalamina e piridoxina. Estas vitaminas atuam diminuindo os níveis locais de homocisteína. A homocisteína é aminoácido tóxico, determinando disfunção do endotélio vascular, o que leva a hipóxia tecidual e surgimento de ferimentos. Portanto, a associação de folato (vitamina B9), cobalamina (vitamina B12) e piridoxina (vitamina B6) constitue uma alternativa tópica para cicatrização de ferimentos de membros inferiores ou quaisquer outras localizações corpóreas.

[002] As opções tópicas rotineiramente utilizadas são triglicerídeos de cadeia média, enzimas proteolíticas como a colagenase e a fibrinolisina, hidrocolóides e bandagens compressivas. Contudo, atualmente, não há no mercado opção terapêutica tópica para ferimentos que seja eficaz plenamente. Há demora na cicatrização e manutenção do quadro doloroso. Desta forma, há constante mudança de conduta terapêutica e desestímulo a continuidade do tratamento. Destaca-se que não há no mercado opção terapêutica tópica com folato, piridoxina e cobalamina.

[003] O alginato é um polissacarídeo extraído principalmente de algas marrons. É constituído por monômeros de ácido β-D-manurônico e ácido α-L-glucurônico ligados de forma linear por ligações glicosídicas α- (1→4) contendo blocos de manuronato e guluronato ao longo da cadeia polimérica. O alginato é hidrossolúvel e rapidamente forma gel com cátions multivalentes como o Ca^{2+}.

Esta propriedade é utilizada para a encapsulação de vários compostos hidrossolúveis, possibilitando síntese de sistemas de liberação controlada de fármacos. A liberação controlada implica em fornecimento de uma substância biologicamente ativa através de um dispositivo que promove liberação em taxas específicas por um período de tempo definido. Portanto, sistema microparticulado polimérico de alginato em forma de pérola contendo as vitaminas folato, cobalamina e piridoxina possibilita liberação gradual dessas vitaminas no ferimento com diminuição dos níveis locais de homocisteína e ,consequentemente, diminuição da disfunção do endotélio vascular e diminuição da hipóxia tecidual, possibilitando mais rápida e efetiva cicatrização de ferimentos.

[004] **SISTEMA MICROPARTICULADO POLIMÉRICO CONTENDO VITAMINAS PARA USO NA CICATRIZAÇÃO DE FERIMENTOS** descrito neste relatório, caracteriza-se pelo desenvolvimento e formulação de micropartículas de alginato em forma de pérola contendo associação de folato, cobalamina e piridoxina. Estas três vitaminas do complexo B - o folato, a cobalamina e a piridoxina - atuam em conjunto diminuindo os níveis locais de homocisteína. 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 ferimentos cutâneos

[005] Alguns documentos de patentes são relacionados ao descrito acima: US 8586537 B2, EP 2277394 B1, PI 1004841-3 A2, PI 0819613-3, PI 9407669-3 A2 B1 e PI 0507732-0 A2. Estas patentes ilustram que não há, até então, formulação que utilize concomitantemente as vitaminas folato, cobalamina e

piridoxina em sistema de liberação controlada de aplicação tópica para ferimentos de membros inferiores e de quaisquer outras localizações corpóreas.

[006] A composição farmacêutica desenvolvida compreende alginato de sódio na concentração 1 a 10^{-6} M, água deionizada, folato na concentração 1 a 10^{-9} M, cobalamina na concentração 1 a 10^{-10} M, piridoxina na concentração 1 a 10^{-8} M e cloreto de cálcio a 2% na concentração 1 a 10^{-10} M. Esta composição tem relevância principalmente em ferimentos cutâneos que apresentam algum grau de profundidade por sua capacidade de preenchimento de cavidades. Independente desta qualidade e de rápida e eficaz cicatrização de ferimentos em geral, a composição farmacêutica mostrou-se benéfica também no tratamento específico de:

- Ferimentos em pacientes diabéticos portadores de mal perfurante plantar ou qualquer outro tipo de ferimento em diabéticos;
- Ferimentos pós-debridamento cirúrgico de tecidos desvitalizados (necróticos), onde, após a retirada cirúrgica, há necessidade de formação de tecido de granulação propício à efetiva epitelização do ferimento;
- Outros ferimentos extensos cuja finalidade é obter-se tecido de granulação exuberante propício a realização de enxertos cutâneos;
- Ferimentos presentes em pacientes submetidos a longos períodos imobilizados no leito, como pacientes de Unidades de Terapia Intensiva (UTI) ou paraplégicos.
- Ferimentos em animais como equinos, bovinos e animais domésticos como cães e gatos, em virtude não apenas de evidência clínica como também pelo princípio teórico da redução dos níveis locais de homocisteína pelas vitaminas do complexo B ser aplicável a qualquer organismo com vida.

[007] As figuras em anexo e o detalhamento da síntese que segue são apenas apresentados como exemplo, pois, através da utilização de outras técnicas conhecidas, a composição farmacêutica ora apresentada pode ser igualmente concebida. Portanto, pormenores na composição do sistema microparticulado polimérico de alginato em forma de pérola contendo as vitaminas folato, cobalamina e piridoxina, assim como no método específico de obtenção aqui divulgados não devem ser interpretados como uma continência metodológica, mas tão somente como um esteio para as reivindicações. A sistemática empregada funciona como referência para o aprendizado de um técnico no ofício de colocar em prática o desenvolvimento do objeto descrito neste relatório, baseando-se na composição desse sistema microparticulado polimérico e na sua forma de obtenção doravante detalhada.

[008] Na figura 1, apresenta-se o aspecto morfológico do sistema microparticulado polimérico de alginato em forma de pérola contendo as vitaminas folato(3), cobalamina(4) e piridoxina(5) antes(1) e após(2) a realização dos testes de estabilidade.

[009] Na figura 2, apresenta-se o espectro de absorção das três vitaminas folato(3), cobalamina(4) e piridoxina(5) contidas em sistema microparticulado polimérico de alginato em forma de pérola (1). A análise espectrométrica foi realizada com dez(6) minutos e com um(7), três(8), sete(9) e quinze(10) dias após a síntese do sistema microparticulado polimérico de alginato em forma de pérola (1).

[010] Na figura 3, apresenta-se a cinética(11) de liberação das vitaminas contidas no sistema microparticulado polimérico de alginato em forma de

pérola(1) no transcorrer dos dias. Cinética de liberação do folato(3), cobalamina(4) e piridoxina(5).

[011] **SISTEMA MICROPARTICULADO POLIMÉRICO CONTENDO VITAMINAS PARA USO NA CICATRIZAÇÃO DE FERIMENTOS** se caracteriza por misturar alginato de sódio em pó na concentração de 1 a 10^{-6} M em água deionizada e adicionar concentrações de folato(3), cobalamina(4) e piridoxina(5) respectivamente de 1 a 10^{-9} M, 1 a 10^{-10} M e 1 a 10^{-8} M. Uma solução aquosa estoque é preparada com elevada concentração dessas vitaminas e, a partir desta solução, são obtidas alíquotas com concentrações especificas das três vitaminas. O alginato de sódio em pó é diluído em água deionizada até obtenção de solução homogênea e sem grumos. Após, mistura-se a solução aquosa de alginato de sódio com alíquotas específicas das três vitaminas. Feito isto, dissolve-se cloreto de cálcio a 2% na concentração de 1 a 10^{-10} M em água deionizada e, através do uso de uma pipeta, adiciona-se por gotejamento a solução aquosa de alginato com vitaminas à solução de cloreto de cálcio a 2%. A morfologia do sistema microparticulado polimérico de alginato em forma de pérola contendo as vitaminas folato, cobalamina e piridoxina (1) é apresentado na figura 1. Todas as dissoluções são realizadas em agitador mecânico. A rotação utilizada é de 30 a 500 rpm por período de tempo compreendido entre 5 a 50 minutos. O tamanho da pérola é de 0,00001 milímetro a 10 centímetros de diâmetro. O perfil da cinética(11) de liberação do folato(3), cobalamina(4) e piridoxina(5) são avaliados através de espectrofotometria de absorção, sendo as amostras diluídas em agua deionizada. Os picos de absorbância máxima são comparados com os comprimentos de onda propostos pela literatura. São eles: λ = 280 nm para folato(3), λ = 361 nm para cobalamina(4) e λ = 253 nm para

piridoxina(5), sendo utilizados para o cálculo da cinética(11) de liberação das três vitaminas contidas em sistema microparticulado polimérico de alginato em forma de pérola(1). O sistema microparticulado polimérico de alginato em forma de pérola contendo as vitaminas folato, cobalamina e piridoxina (1) foi submetido a testes de estabilidade acelerada através de estresse mecânico de 50 a 500 oscilações por minuto a 10 a 50º c durante 6 a 120 horas, centrifugação a 500 a 2.500 g por uma a dez horas e congelamento a -5 a -50 +/- 1º c por 5 a 50 horas seguido de descongelamento a 20 a 40 +/- 1º c por 2 a 12 horas. Na figura 1, observa-se o aspecto do sistema microparticulado polimérico de alginato em forma de pérola contendo as vitaminas folato, cobalamina e piridoxina antes(1) e após(2) a realização dos testes de estabilidade.

[012] A composição farmacêutica do sistema microparticulado polimérico de alginato em forma de pérola contendo as vitaminas folato, cobalamina e piridoxina detalhada neste relatório demonstrou, através de análise da cinética de liberação (11) das vitaminas do complexo B contidas na matriz polimérica, que é possível obter-se liberação crescente das citadas vitaminas por período acima de sete dias, aumentando o intervalo de troca do curativo e a adesão dos pacientes aos curativos propostos.

REIVINDICAÇÕES

1. SISTEMA MICROPARTICULADO POLIMÉRICO CONTENDO VITAMINAS PARA USO NA CICATRIZAÇÃO DE FERIMENTOS é produto caracterizado por misturar alginato de sódio em pó na concentração de 1 a 10^{-6} M em água deionizada e esta dissolução conter folato(3), cobalamina(4) e piridoxina(5) em concentrações respectivas de 1 a 10^{-9} M, 1 a 10^{-10} M e 1 a 10^{-8} que, posteriormente, é adicionada por gotejamento em solução aquosa de cloreto de cálcio a 2% na concentração de 1 a 10^{-10} M para a obtenção da matriz polimérica em forma de pérola(1).

2. SISTEMA MICROPARTICULADO POLIMÉRICO CONTENDO VITAMINAS PARA USO NA CICATRIZAÇÃO DE FERIMENTOS, descreve processo de síntese da **MATRIZ POLIMÉRICA EM FORMA DE PÉROLA**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por compreender as seguintes etapas:

- Preparar uma solução aquosa estoque das vitaminas com elevada concentração;
- Obter alíquotas com concentrações especificas das três vitaminas folato(2), cobalamina(3) e piridoxina(4);
- Preparar solução aquosa de cloreto de cálcio a 2%;
- Homogeneizar todas as amostras em agitador mecânico;
- Calcular a cinética(11) de liberação das três vitaminas contidas na matriz polimérica de alginato em forma de pérola(1);
- Medir os picos de absorbância máxima e comparar com os comprimentos de onda referenciais segundo a literatura técnico-científica de λ = 280 nm para folato(3), λ = 361 nm para cobalamina(4) e λ = 253 nm para piridoxina(5);

- Submeter o sistema microparticulado polimérico contendo vitaminas (1) a testes de estabilidade acelerada através de estresse mecânico de 50 a 500 oscilações por minuto a 10 a 50º c durante 6 a 120 horas, centrifugação a 500 a 2.500 g por uma a dez horas e congelamento a -5 a -50 +/- 1º c por 5 a 50 horas seguido de descongelamento a 20 a 40 +/- 1º c por 2 a 12 horas.

3. SISTEMA MICROPARTICULADO POLIMÉRICO CONTENDO VITAMINAS PARA USO NA CICATRIZAÇÃO DE FERIMENTOS, 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. SISTEMA MICROPARTICULADO POLIMÉRICO CONTENDO VITAMINAS PARA USO NA CICATRIZAÇÃO DE FERIMENTOS, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo tamanho da pérola ser de 0,00001 milímetro a 10 centímetros de diâmetro;

5. SISTEMA MICROPARTICULADO POLIMÉRICO CONTENDO VITAMINAS PARA USO NA CICATRIZAÇÃO DE FERIMENTOS, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo perfil da cinética(11) de liberação do folato(3), cobalamina(4) e piridoxina(5) ser avaliado por espectrofotometria de absorção, sendo as amostras diluídas em agua deionizada.

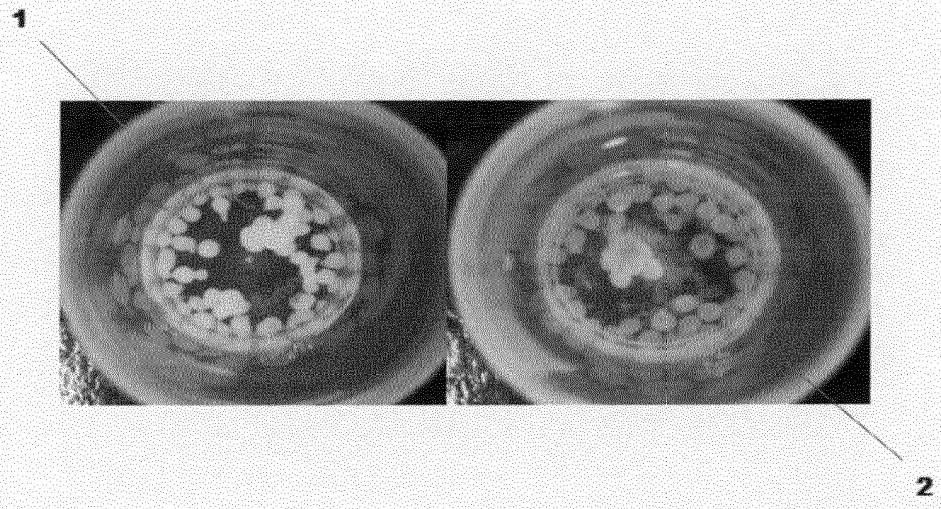


Figura 1

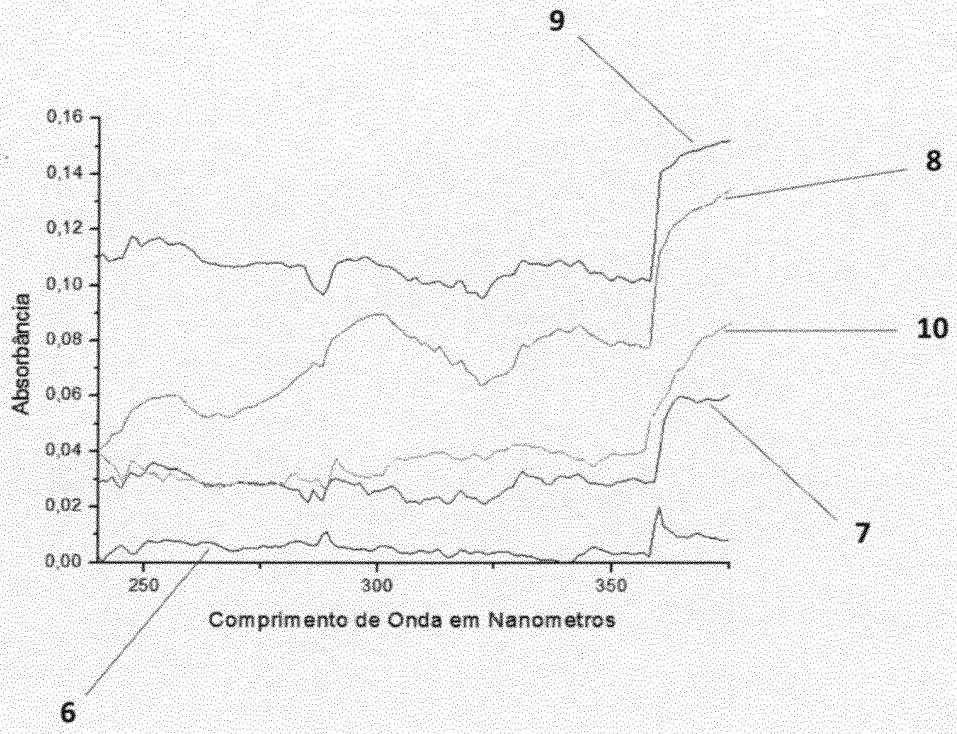


Figura 2

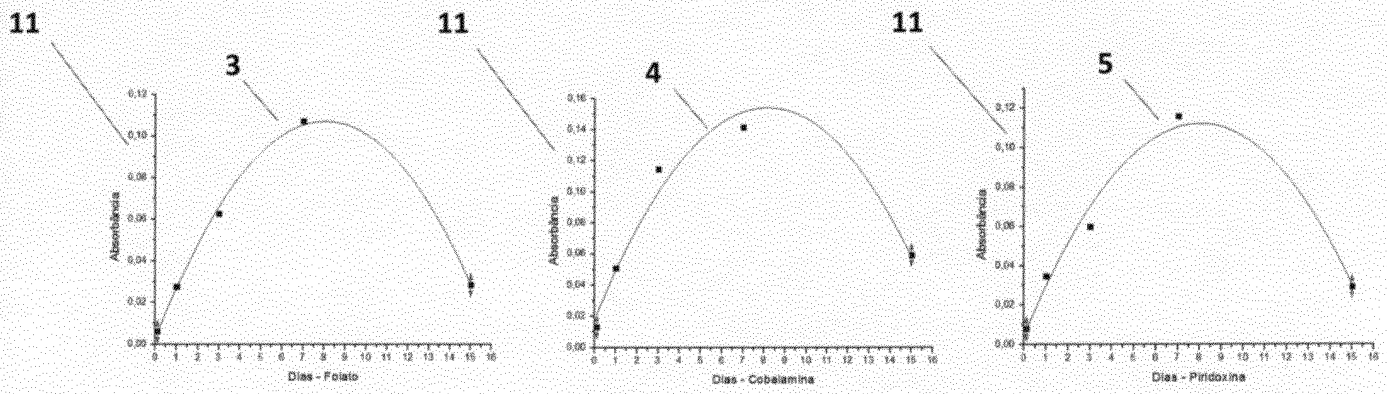

11
3
Absorbância
Dias - Folato
11
4
Absorbância
Dias - Cobalamina
11
5
Absorbância
Dias - Piridoxina

Figura 3

RESUMO

SISTEMA MICROPARTICULADO POLIMÉRICO CONTENDO VITAMINAS PARA USO NA CICATRIZAÇÃO DE FERIMENTOS

É produto que se caracteriza por misturar 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, tendo adição desta solução, gota a gota, em solução aquosa de cloreto de cálcio a 2% na concentração de 1 a 10^{-10}M para a obtenção da matriz em forma de pérola. Esta composição farmacêutica destina-se ao preenchimento de ferimentos e proporciona uma cicatrização mais rápida e eficiente pela participação das vitaminas do complexo B na redução dos níveis locais de homocisteína. O processo de obtenção compreende a preparação e obtenção de alíquotas com concentrações específicas das três vitaminas folato (2), piridoxina (3) e cobalamina (4). A cinética (5) de liberação das três vitaminas contidas na matriz polimérica de alginato em forma de pérola (1) apresenta característicos picos de absorbância máxima que são comparáveis com os comprimentos de onda referenciais. O sistema microparticulado polimérico de alginato em forma de pérola contendo as vitaminas folato, cobalamina e piridoxina (1), mesmo submetido a testes de estabilidade acelerada, manteve-se inalterado em aspecto e propriedades após a realização dos referidos testes.