



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

(21) BR 102015006975-8 A2

(22) Data do Depósito: 27/03/2015

(43) Data da Publicação: 27/09/2016



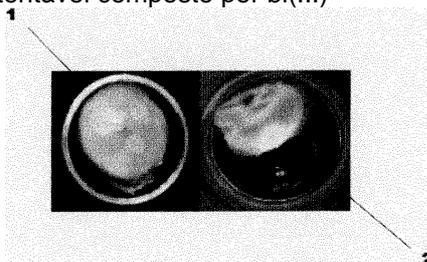
(54) **Título:** FILME AUTOSSUSTENTÁVEL COMPOSTO POR BIOPOLÍMERO E VITAMINAS PARA O REVESTIMENTO DE LESÕES

(51) **Int. Cl.:** A61K 9/70; A61K 47/36; A61K 31/4415; A61P 17/02

(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:** FILME AUTOSSUSTENTAVEL COMPOSTO POR BIOPOLÍMERO E VITAMINAS PARA O REVESTIMENTO DE LESÕES É produto que mistura alginato de sódio em pó na concentração de 1 a 10⁻⁶ M em água deionizada e concentrações de folato (3), cobalamina (4) e piri- doxina (5) de 1 a 10⁻⁹M, 1 a 10⁻¹⁰M e 1 a 10⁻⁸M, respectivamente, e com adição posterior de cloreto de cálcio a 2% na concentração de 1 a 10⁻¹⁰M em solução aquosa para a obtenção da matriz em forma de filme. Esta matriz polimérica é utilizada no revestimento de lesões cutâneas de quaisquer localizações corpó- reas e apresenta propriedades cicatrizantes pela diminuição dos níveis locais de homocisteína. O processo de síntese compreende a preparação e obtenção de alíquotas com concentrações específicas das três vitaminas folato (3), coba- lamina (4) e piridoxina (5). A cinética (11) de liberação das três vitaminas conti- das no filme autossustentável composto por biopolímero de alginato e vitami- nas do complexo B (1) evidencia perfil de liberação gradual dessas três vitami- nas, possibilitando maior adesão dos pacientes aos curativos. O filme autos- sustentável composto por bi(...)



FILME AUTOSSUSTENTÁVEL COMPOSTO POR BIOPOLÍMERO E VITAMINAS PARA O REVESTIMENTO DE LESÕES

[001] A invenção em questão versa sobre a síntese de filme autossustentável composto por biopolímero de alginato e vitaminas do complexo B, especificamente folato, cobalamina e piridoxina, para revestimento e cicatrização de lesões cutâneas de quaisquer localizações corpóreas. O presente produto destina-se ao revestimento e manutenção de meio úmido das lesões cutâneas e a associação de folato, cobalamina e piridoxina constitui-se uma alternativa inovadora tópica para cicatrização de lesões por estímulo à replicação celular epitelial, aumento da microcirculação e efeito antioxidante local.

[002] Lesão cutânea aberta necessita de condições locais propícias ao crescimento celular para que seus bordos se aproximem e acelerem o processo de cicatrização. Redução dos níveis locais de inflamação com redução de radicais livres de oxigênio, multiplicação celular e presença de leito microvascular nutridor são fatores indispensáveis para uma cicatrização eficiente. Os principais tratamentos tópicos para lesões cutâneas são triglicerídeos de cadeia média, enzimas proteolíticas como a colagenase e a fibrinolisinase, hidrocolóides e bandagens compressivas. Nas bandagens compressivas há, entre outros constituintes, óxido de zinco e vitaminas A e E. Hidrocolóides contendo alginato e os triglicerídeos de cadeia média também são usados para tratamento tópico de lesões cutâneas. Os triglicerídeos de cadeia média contém ácidos graxos essenciais e vitaminas A e E que atuam no equilíbrio hídrico da pele. Destaca-se que não há no mercado opção terapêutica

tópica com folato, piridoxina e cobalamina. Ademais, destaca-se que, atualmente, não há no mercado opção terapêutica tópica para lesões cutâneas que seja eficaz plenamente. Desta forma, há constante mudança de conduta terapêutica e conseqüente desestímulo a continuidade do tratamento.

[003] Alginato é um polissacarídeo biocompatível e biodegradável obtido de algas, consistindo de blocos de homopolímero de manuronato e guluronato. 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. Desta forma, o filme autossustentável composto por biopolímero alginato contendo folato, cobalamina e piridoxina possibilita liberação gradual dessas vitaminas em lesões cutâneas e atua na diminuição da inflamação local, bem como no estímulo da multiplicação celular e aumento do leito microvascular nutridor.

- **[004] FILME AUTOSSUSTENTÁVEL COMPOSTO POR BIOPOLÍMERO DE ALGINATO E VITAMINAS DO COMPLEXO B** descrito neste relatório, caracteriza-se pelo desenvolvimento e formulação de filmes autossustentáveis de alginato contendo associação de folato, cobalamina e piridoxina. As vitaminas folato, cobalamina e piridoxina possuem propriedades antioxidantes e participam da rota metabólica do aminoácido homocisteína. A homocisteína é um aminoácido não essencial que apresenta um grupamento sulfidríla (-SH) responsável por suas propriedades oxidativas. Níveis elevados desta molécula resultam em maior estresse oxidativo devido a presença de radicais livres de

oxigênio. O aumento no estresse oxidativo determina disfunção da microcirculação ao nível do endotélio que altera suas características, tornando-se pró-coagulante. Esta disfunção leva a vasoconstrição, adesão plaquetária e formação de microtrombos que, em última análise, determina hipóxia tecidual e morte celular, podendo contribuir para o aparecimento e manutenção de lesões cutâneas. A perspectiva inovadora surge da percepção de que a homocisteína, até então descrita na literatura como agente de patologia vascular em grandes artérias do corpo, também pode atuar sobre a microcirculação de feridas cutâneas. Desta forma, a deficiência dessas vitaminas envolvidas no metabolismo da homocisteína determina estresse oxidativo e lesão tecidual. A associação de folato (vitamina B9), cobalamina (vitamina B12) e piridoxina (vitamina B6) constitui uma alternativa tópica para cicatrização de lesões cutâneas por estímulo à replicação celular epitelial, aumento da microcirculação e efeito antioxidante local

[005] Destacam-se documentos de patentes relacionados ao produto supracitado, como seguem: US 8586537 B2, EP 2277394 B1, PI 1004841-3 A2, PI 0819613-3, PI 9407669-3 A2 B1 e PI 0507732-0 A2. A patente US 8586537 B2 diz respeito a utilização de cobalamina e piridoxina por via oral para tratamento de lesões aftosas. Não há menção de utilização de alginato e sistema de liberação controlada de vitaminas (folato, cobalamina e piridoxina) e nem de utilização em lesões de outras localizações corpóreas que não a cavidade bucal. A patente EP 2277394 B1 trata de formulação nutricional administrada por via oral e parenteral contendo, entre outros constituintes, folato, cobalamina e piridoxina para tratamento/cicatrização de lesões que acometem pacientes acamados, pós-cirúrgicos, idosos e outros. Porém, não há menção de utilização

de alginato e sistema de liberação controlada de vitaminas, a administração é feita por via oral/enteral, não tópica e não há menção de atuação em lesões de outras localizações corpóreas. As patentes PI 1004841-3 A2, PI 0819613-3 e PI 9407669-3 A2 referem-se a utilização de compostos contendo alginato para o tratamento tópico de lesões cutâneas, mas não há menção da utilização de sistema de liberação controlada de vitaminas como folato, cobalamina e piridoxina. Na patente PI 0507732-0 A2, o folato, isoladamente, é descrito em formulação tópica para o tratamento específico de lesões psoriáticas.

[006] A presente inovadora composição farmacêutica contém 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. Por suas características morfológicas e princípios ativos representados pelas vitaminas do complexo B, esta inovadora composição tem relevância no revestimento de lesões cutâneas, propiciando mais rápida epitelização e cicatrização das feridas. Além da capacidade de revestimento com mais rápida cicatrização de lesões cutâneas de uma forma geral, esta composição farmacêutica mostrou-se benéfica no tratamento específico de:

- Lesões em pacientes diabéticos portadores de mal perfurante plantar ou quaisquer outras lesões que surjam nestes pacientes;
- Lesões pós-debridamento cirúrgico onde, após a retirada cirúrgica de tecidos desvitalizados, há necessidade de rápida e efetiva cicatrização da lesão cutânea;
- Lesões extensas com necessidade de obtenção de tecido de granulação capaz de proporcionar boa aceitação de enxertos cutâneos, por exemplo, em

pacientes grandes queimados ou portadores de grandes lesões cutâneas de tronco ou membros;

- Lesões oriundas de longos períodos de imobilização do paciente ao leito, como em pacientes de Unidades de Terapia Intensiva (UTI) ou pacientes com sequelas neurológicas.

- Lesões cutâneas superficiais presentes em animais como equinos, bovinos e animais domésticos como cães e gatos. Destaca-se que, além de comprovação clínica, o princípio teórico da participação das vitaminas do complexo B na redução dos níveis locais de homocisteína está presente em qualquer organismo vivo.

[007] As figuras em anexo e a descrição em detalhes que seguem são apresentados apenas com o intuito de servir como exemplo balizador, pois o referido objeto, ora apresentado, pode ser sintetizado por várias outros meios descritos e conhecidos na literatura técnico-científica disponível. Portanto, minúcias na composição do filme autossustentável constituído por biopolímero de alginato e vitaminas do complexo B e na sua forma de síntese específicas aqui relatadas não devem servir de parâmetro de interpretação limitada, mas tão só como um alicerce para as reivindicações. Portanto, atua como marco no ensino de um *expert* de como utilizar e pôr em prática o desenvolvimento do objeto representado por filme autossustentável composto por fibras de biopolímero de alginato e vitaminas do complexo B doravante descrito.

[008] Na figura 1, observa-se o aspecto morfológico do filme autossustentável composto por biopolímero de alginato e vitaminas do complexo B: folato(3), cobalamina(4) e piridoxina(5) antes(1) e após(2) a realização dos testes de estabilidade.

[009] Na figura 2, observa-se o espectro de absorção das três vitaminas folato(3), cobalamina(4) e piridoxina(5) contidas no filme autossustentável composto por biopolímero de alginato e vitaminas do complexo B (1). A análise espectrométrica foi realizada com dez(6) minutos e com um(7), três(8), sete(9) e quinze(10) dias após a produção do filme autossustentável composto por biopolímero de alginato e vitaminas do complexo B (1).

[010] Na figura 3, observa-se a cinética(11) de liberação das vitaminas contidas no filme autossustentável composto por biopolímero de alginato (1) no transcorrer dos dias. Cinética de liberação para o folato(3), cobalamina(4) e piridoxina(5).

[011] **FILME AUTOSSUSTENTÁVEL COMPOSTO POR BIOPOLÍMERO DE ALGINATO E VITAMINAS DO COMPLEXO B** para revestimento e cicatrização de lesões cutâneas se caracteriza por mistura de alginato de sódio em pó na concentração de 1 a 10^{-6} M em água deionizada e conter concentrações de folato(3), cobalamina(4) e piridoxina(5) de 1 a 10^{-9} M, 1 a 10^{-10} M e 1 a 10^{-8} M, respectivamente. No processo de obtenção das vitaminas, é preparada uma solução aquosa estoque com elevada concentração e, a partir desta, são obtidas alíquotas com concentrações específicas das três vitaminas. O alginato de sódio em pó é diluído em água deionizada até obtenção de solução homogênea sem a presença de grumos. Posteriormente, mistura-se a solução aquosa de alginato de sódio com alíquotas específicas das três vitaminas. Esta solução é então transferida lentamente para outro recipiente de vidro. Feito isto, dissolve-se cloreto de cálcio a 2% na concentração de 1 a 10^{-10} M em água deionizada e, posteriormente, adiciona-se por gotejamento esta solução de cloreto de cálcio à solução aquosa de alginato de sódio e vitaminas.

Após a ocorrência de reações químicas cruzadas, o aspecto do filme autossustentável composto por biopolímero de alginato e vitaminas do complexo B (1) é apresentado na figura 1. Todas as dissoluções são realizadas em agitador mecânico. A rotação empregada é de 30 a 500 rpm por período de tempo que vai de 5 a 50 minutos. O tamanho do filme obtido é de 0,1 milímetro a 100 centímetros em comprimento, 0,1 milímetro a 100 centímetros de largura e 0,1 milímetro a 10 centímetros de largura. O perfil da cinética(11) de liberação do folato(3), cobalamina(4) e piridoxina(5) é realizado por espectrofotometria de absorção utilizando um espectrofotômetro, sendo que as amostras são diluídas em água deionizada. Os picos de absorbância máxima são analisados e comparados com o comprimento de onda para ver se estão entre os valores elencados na literatura. São eles: $\lambda = 280$ nm para folato(3), $\lambda = 361$ nm para cobalamina(4) e $\lambda = 253$ nm para piridoxina(5), sendo referenciados para o cálculo da cinética(11) de liberação das três vitaminas contidas no filme autossustentável composto por biopolímero de alginato (1). O filme autossustentável composto por biopolímero de alginato e vitaminas do complexo B (1) é submetido a testes de estabilidade acelerada utilizando-se estresse mecânico de 50 a 500 oscilações por minuto 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. Na figura 1, observa-se o aspecto do filme autossustentável composto por biopolímero de alginato e vitaminas do complexo B antes(1) e após(2) a realização dos testes de estabilidade.

[012] A composição farmacêutica do filme autossustentável composto por biopolímero de alginato e vitaminas do complexo B esmiuçado no presente

relatório demonstrou, através de análise da cinética de liberação das vitaminas do complexo B contidas na matriz polimérica, que é factível obter-se liberação crescente das supracitadas vitaminas por período superior a sete dias, aumentado, como isto, o intervalo de troca do curativo e possibilitando maior adesão do paciente.

REIVINDICAÇÕES

1. FILME AUTOSSUSTENTÁVEL COMPOSTO POR BIOPOLÍMERO DE ALGINATO E VITAMINAS DO COMPLEXO B é produto caracterizado pela dissolução de alginato de sódio em pó na concentração de 1 a 10^{-6} M em água deionizada e esta solução 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} e esta solução ter a adição de solução aquosa de cloreto de cálcio a 2% na concentração de 1 a 10^{-10} M para a obtenção do filme autossustentável composto por biopolímero de alginato e vitaminas do complexo B (1).

2. FILME AUTOSSUSTENTÁVEL COMPOSTO POR BIOPOLÍMERO DE ALGINATO E VITAMINAS DO COMPLEXO B, descreve processo de obtenção de **MATRIZ POLIMÉRICA EM FORMA DE FILME**, de acordo com a reivindicação 1 e caracterizado pelas seguintes etapas:

- Preparação de solução aquosa estoque contendo vitaminas em elevada concentração;
- Obteção de alíquotas com concentrações específicas das três vitaminas folato(3), cobalamina(4) e piridoxina(5);
- Preparação de solução aquosa de cloreto de cálcio a 2%;
- Homogeneização das amostras em agitador mecânico;
- Calculo da cinética(11) de liberação das três vitaminas contidas no filme autossustentável composto por biopolímero de alginato e vitaminas do complexo B(1);
- Mensuração dos picos de absorbância máxima e comparação com os seguintes comprimentos de onda referenciais: $\lambda = 280$ nm para folato(3), $\lambda = 361$ nm para cobalamina(4) e $\lambda = 253$ nm para piridoxina(5);

- Submissão do filme autossustentável composto por biopolímero de alginato e vitaminas do complexo B (1) a testes de estabilidade acelerada através de estresse mecânico de 50 a 500 oscilações por minuto 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. FILME AUTOSSUSTENTÁVEL COMPOSTO POR BIOPOLÍMERO DE ALGINATO E 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 entre 5 a 50 minutos;

4. FILME AUTOSSUSTENTÁVEL COMPOSTO POR BIOPOLÍMERO DE ALGINATO E VITAMINAS DO COMPLEXO B, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo tamanho do filme ser de 0,1 milímetro a 100 centímetros em comprimento, 0,1 milímetro e 100 centímetros de largura e 0,1 milímetro a 10 centímetros de espessura;

5. FILME AUTOSSUSTENTÁVEL COMPOSTO POR FIBRAS DE BIOPOLÍMERO ALGINATO E VITAMINAS DO COMPLEXO B, 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 água deionizada.

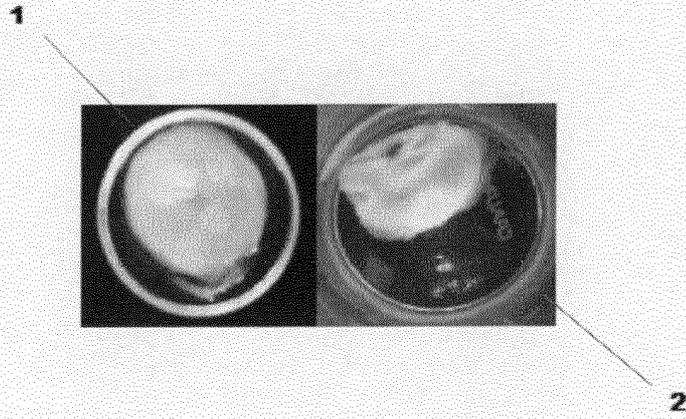


Figura 1

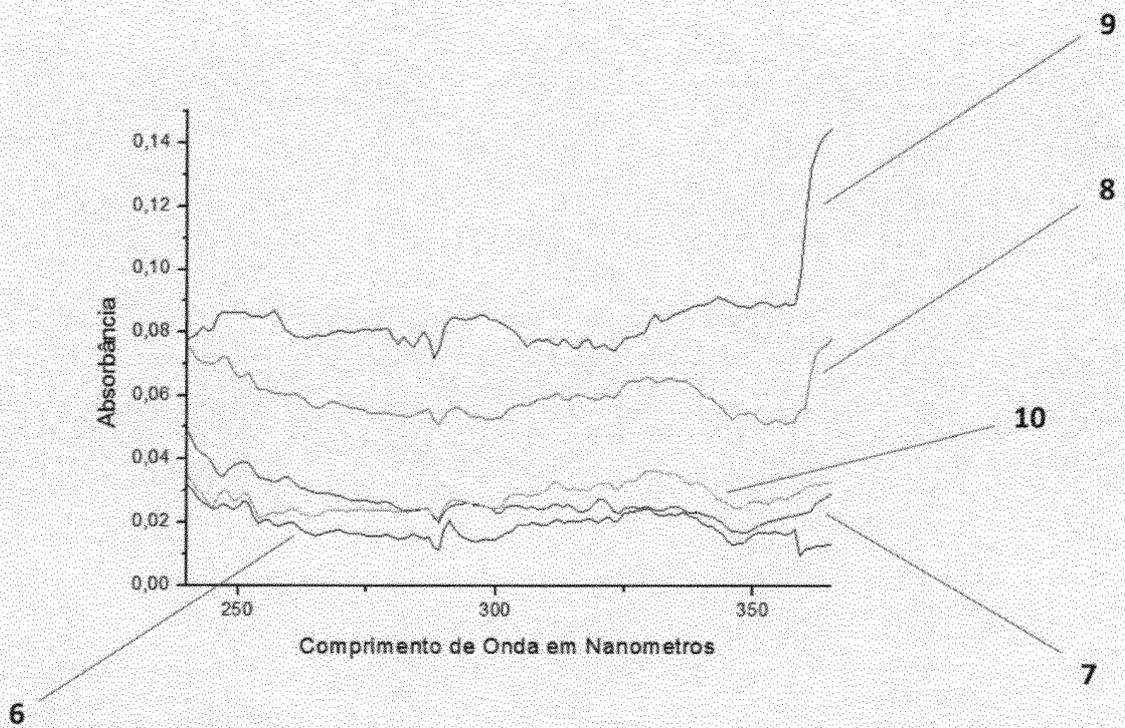


Figura 2

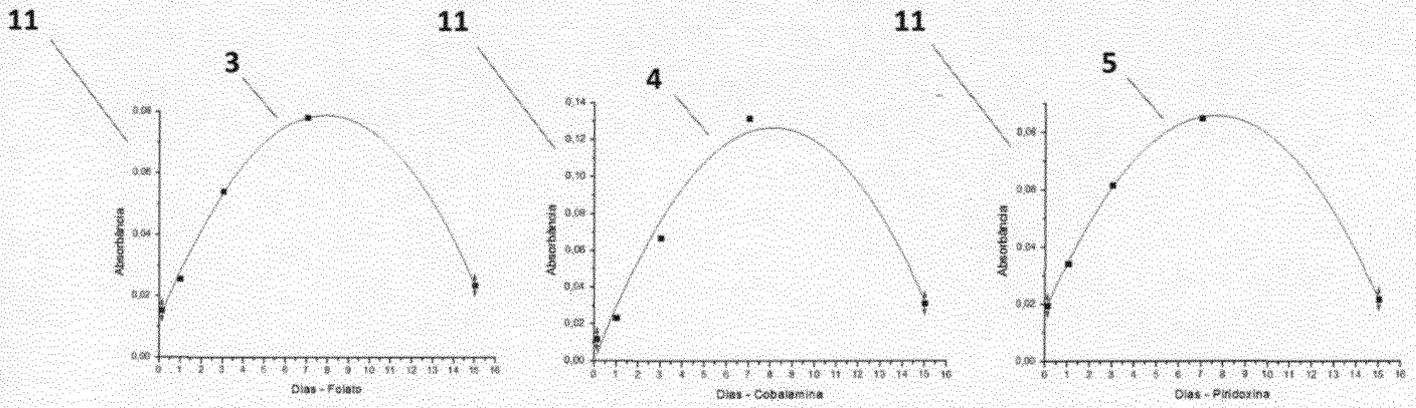


Figura 3

RESUMO**FILME AUTOSSUSTENTÁVEL COMPOSTO POR BIOPOLÍMERO E VITAMINAS PARA O REVESTIMENTO DE LESÕES**

É produto que mistura alginato de sódio em pó na concentração de 1 a 10^{-6} M em água deionizada e concentrações de folato (3), cobalamina (4) e piridoxina (5) de 1 a 10^{-9} M, 1 a 10^{-10} M e 1 a 10^{-8} M, respectivamente, e com adição posterior de cloreto de cálcio a 2% na concentração de 1 a 10^{-10} M em solução aquosa para a obtenção da matriz em forma de filme. Esta matriz polimérica é utilizada no revestimento de lesões cutâneas de quaisquer localizações corpóreas e apresenta propriedades cicatrizantes pela diminuição dos níveis locais de homocisteína. O processo de síntese compreende a preparação e obtenção de alíquotas com concentrações específicas das três vitaminas folato (3), cobalamina (4) e piridoxina (5). A cinética (11) de liberação das três vitaminas contidas no filme autossustentável composto por biopolímero de alginato e vitaminas do complexo B (1) evidencia perfil de liberação gradual dessas três vitaminas, possibilitando maior adesão dos pacientes aos curativos. O filme autossustentável composto por biopolímero de alginato e vitaminas do complexo B (1) manteve-se inalterado após a realização dos testes de estabilidade.