



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 102016019915-8 B1



(22) Data do Depósito: 29/08/2016

(45) Data de Concessão: 15/06/2021

(54) Título: MALHA SINTÉTICA DE ALGODÃO IMPREGNADA COM VITAMINAS DO COMPLEXO B PARA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS

(51) Int.Cl.: A61L 15/42.

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

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

(57) Resumo: MALHA SINTÉTICA DE ALGODÃO IMPREGNADA COM VITAMINAS DO COMPLEXO B PARA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS, é produto constituído por concentrações de folato (3), cobalamina (4) e piridoxina (5) de 1 a 10⁻¹⁰ M, 1 a 10⁻¹¹ M e 1 a 10⁻⁹ M respectivamente, impregnadas em malha de algodão através de reações químicas determinadas pela adição de solução aquosa de cloreto de cálcio na concentração de 1 a 10⁻¹⁰ M à solução de alginato de sódio em pó na concentração de 1 a 10⁻⁶ M contendo as vitaminas do complexo B. O processo de obtenção compreende a preparação e obtenção de alíquotas com concentrações específicas das três vitaminas folato (3), cobalamina (4) e piridoxina (5). A malha sintética impregnada com vitaminas do complexo B (2) 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.

MALHA SINTÉTICA DE ALGODÃO IMPREGNADA COM VITAMINAS DO COMPLEXO B PARA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS

[001] O presente relatório de invenção trata do produto e da preparação de malha sintética de algodão impregnada com vitaminas do complexo B, especificamente folato, cobalamina e piridoxina, para atuação na cicatrização de úlceras de membros inferiores ou outras localizações corpóreas.

[002] As úlceras de membros inferiores ou de outras localizações corpóreas necessitam de condições locais que propiciem a cicatrização da ferida aberta. Deve-se incluir condições que promovam a diminuição dos níveis locais de inflamação, a adequada maturação da matriz extracelular, a presença de leito microvascular nutridor e a multiplicação celular que levarão a cicatrização das lesões. Estas condições ideais são comprometidas pela presença de estresse oxidativo ao nível das feridas. A suplementação tópica com as vitaminas folato, cobalamina e piridoxina determina elevação nos níveis locais de glutathione através da via de transsulfuração da homocisteína. A glutathione é o principal sistema tampão intracelular. A presença do grupamento sulfidril (-SH) da cisteína é responsável pelas características antioxidantes desta molécula. Ela se oxida e evita que moléculas importantes sofram oxidação e comprometam o funcionamento normal das células.

[003] A utilização de malha sintética possibilita, através da impregnação das vitaminas nos retináculos da malha sintética, a constituição de um sistema de liberação controlada das vitaminas folato, cobalamina e piridoxina. A liberação controlada implica em fornecimento de substâncias biologicamente ativas em taxas específicas por um período de tempo definido. Desta forma, MALHA SINTÉTICA DE ALGODÃO IMPREGNADA COM VITAMINAS DO

COMPLEXO B PARA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS 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] **MALHA SINTÉTICA DE ALGODÃO IMPREGNADA COM VITAMINAS DO COMPLEXO B PARA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS** descrita neste relatório, caracteriza-se pelo desenvolvimento de malha sintética contendo associação de folato, cobalamina e piridoxina em concentrações específicas. A ação inovadora surge da percepção de que essas três vitaminas promovem elevação nos níveis locais de glutathione através da via de transsulfuração da homocisteína. Desta forma a liberação controlada de folato, cobalamina e piridoxina em concentrações específicas ao nível das lesões, constitui alternativa eficaz para cicatrização de úlcera de membros inferiores ou de quaisquer outras localizações corpóreas por diminuição do estresse oxidativo local.

[005] Documentos de patentes, a título de exemplo, relacionados ao descrito acima: WO 2007024972 A2, WO 2008064475 A1, CN 201798852 U e US 6770793 B2. A patente WO 2007024972 A2 utiliza matriz impregnada com antimicrobianos e com substâncias que inibem as proteases da matriz extracelular, estimulando a cicatrização de feridas cutâneas. Nas reivindicações, há menção genérica da possibilidade de utilização de vitaminas para ajudar na cicatrização, porém sem citar quais. Nas reivindicações da patente US 6770793 B2, também há menção apenas genérica da possibilidade de utilização de vitaminas em matriz para tratamento de lesões de pele. Na patente WO 2008064475 A1, utiliza-se matriz

impregnada com glutathione. O princípio é de diminuição ação de radicais livres e propiciar cicatrização de feridas, incluindo aquelas decorrentes de queimaduras. Porém, há utilização da própria glutathione e não das vitaminas folato, cobalamina e piridoxina que, através da via de transsulfuração da homocisteína, determinam elevação nos níveis locais de glutathione. A patente CN 201798852 U utiliza matriz de algodão como cobertura para inibir a proliferação bacteriana em feridas superficiais. Nesta patente, não há menção da utilização de vitaminas.

[006] MALHA SINTÉTICA DE ALGODÃO IMPREGNADA COM VITAMINAS DO COMPLEXO B PARA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS compreende malha sintética contendo as vitaminas folato na concentração 1 a 10^{-10} M, cobalamina na concentração 1 a 10^{-11} M, piridoxina na concentração 1 a 10^{-9} M.

[007] Os anexos e a descrição que seguem são apresentados a título de exemplo e não devem ser interpretados como uma limitação, mas apenas como uma base para as reivindicações. Neste contexto, entenda-se, inclusive, a possibilidade de utilização de outras matrizes que não apenas a malha sintética de algodão descrita neste relatório. Há possibilidade de utilização de outros materiais sintéticos, assim como de materiais biocompatíveis e biodegradáveis. Estes elementos atuam como referência para colocar em prática o desenvolvimento do objeto descrito neste relatório, ou seja, da malha impregnada com vitaminas do complexo B (2) para cicatrização de feridas.

[008] A figura 1 apresenta o aspecto da malha sintética antes (1) e após (2) a impregnação com as vitaminas folato (3), cobalamina (4) e piridoxina (5).

[009] A figura 2 apresenta o aspecto da malha sintética antes (2) e após (6) a realização dos testes de estabilidade.

[010] As figuras 3, 4 e 5 apresentam a liberação das vitaminas contidas na malha sintética no transcorrer das horas. Folato (3), cobalamina (4) e piridoxina (5).

[011] **MALHA SINTÉTICA DE ALGODÃO IMPREGNADA COM VITAMINAS DO COMPLEXO B PARA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS** se caracteriza por malha sintética e concentrações específicas 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. Ao mesmo tempo, prepara-se solução contendo polissacarídeo constituído por alginato de sódio em pó na concentração de 1 a 10^{-8} e água deionizada. Após, em Becker de tamanho adequado, as alíquotas das vitaminas são adicionadas à solução de alginato de sódio. A malha sintética é depositada no fundo do Becker contendo solução de alginato de sódio com alíquotas específicas das três vitaminas. Feito isto, dissolve-se cloreto de cálcio na concentração de 1 a 10^{-10} M em água deionizada e, através do uso de uma pipeta, adiciona-se gota a gota volume de 0,01 a 100 mm³ da solução de cloreto de cálcio ao Becker contendo a malha sintética e solução de alginato com vitaminas. Após período de 1 a 48 horas de ocorrência de reações químicas cruzadas, o aspecto da malha sintética impregnada com vitaminas do complexo B (2) 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 perfil da cinética de liberação do folato (3), cobalamina (4) e piridoxina (5) são avaliados através de espectrofotometria de absorção utilizando um espectrofotômetro, sendo as amostras constituídas de fragmentos da malha e diluídas em água deionizada. Os picos de absorbância máxima são comparados com o comprimento de onda, para ver se estão entre os valores propostos pela literatura. São eles $\lambda = 280$ nm para folato (3), $\lambda = 361$ nm para cobalamina (4) e $\lambda = 253$ nm para piridoxina (5), sendo utilizados para o cálculo da cinética de liberação das três vitaminas contidas na malha sintética contendo vitaminas (2). A malha sintética impregnada com vitaminas do complexo B (2) é submetida 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. Na figura 1, observa-se o aspecto da matriz antes (2) e após (6) a realização dos testes de estabilidade.

[012] MALHA SINTÉTICA DE ALGODÃO IMPREGNADA COM VITAMINAS DO COMPLEXO B PARA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS descrita neste relatório demonstrou, através de análise da cinética de liberação das vitaminas do complexo B contidas em malha, que é possível obter-se liberação crescente das vitaminas até em torno 30 horas após a aplicação da malha impregnada, e liberação mantida, porém decrescente, até em torno de 50 horas. Com isso, há possibilidade de intervalos maiores de troca do curativo aplicado às lesões.

REIVINDICAÇÕES

1. MALHA SINTÉTICA DE ALGODÃO IMPREGNADA COM VITAMINAS DO COMPLEXO B PARA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS é produto representado por malha de algodão caracterizada por conter folato (3), cobalamina (4) e piridoxina (5) em concentrações respectivas de 1 a 10^{-10} M, 1 a 10^{-11} M e 1 a 10^{-9} .

2. MALHA SINTÉTICA DE ALGODÃO IMPREGNADA COM VITAMINAS DO COMPLEXO B PARA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS, descreve processo de obtenção da **MALHA SINTÉTICA DE ALGODÃO IMPREGNADA COM VITAMINAS DO COMPLEXO B PARA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS**, contido na reivindicação 1, caracterizado por compreender as seguintes etapas:

- Preparar uma solução aquosa estoque das vitaminas com elevada concentração;
- Obter alíquotas com concentrações específicas das três vitaminas folato (3), piridoxina (4) e cobalamina (5);
- Preparar solução de alginato de sódio;
- Homogeneizar as amostras de vitaminas e alginato de sódio em agitador mecânico;
- Preparar solução aquosa de cloreto de cálcio;
- Acrescentar solução de cloreto de sódio ao conjunto malha sintética e solução de vitaminas e alginato de sódio;
- Mensurar a liberação das três vitaminas contidas na malha sintética (2);
- Submeter a malha sintética impregnada com vitaminas do complexo B (2) 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. MALHA SINTÉTICA DE ALGODÃO IMPREGNADA COM VITAMINAS DO COMPLEXO B PARA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS, 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. MALHA SINTÉTICA DE ALGODÃO IMPREGNADA COM VITAMINAS DO COMPLEXO B PARA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo perfil da cinética de liberação do folato (3), cobalamina (4) e piridoxina (5) ser avaliado através de espectrofotometria de absorção, sendo as amostras diluídas em água deionizada.



Figura 1



Figura 2

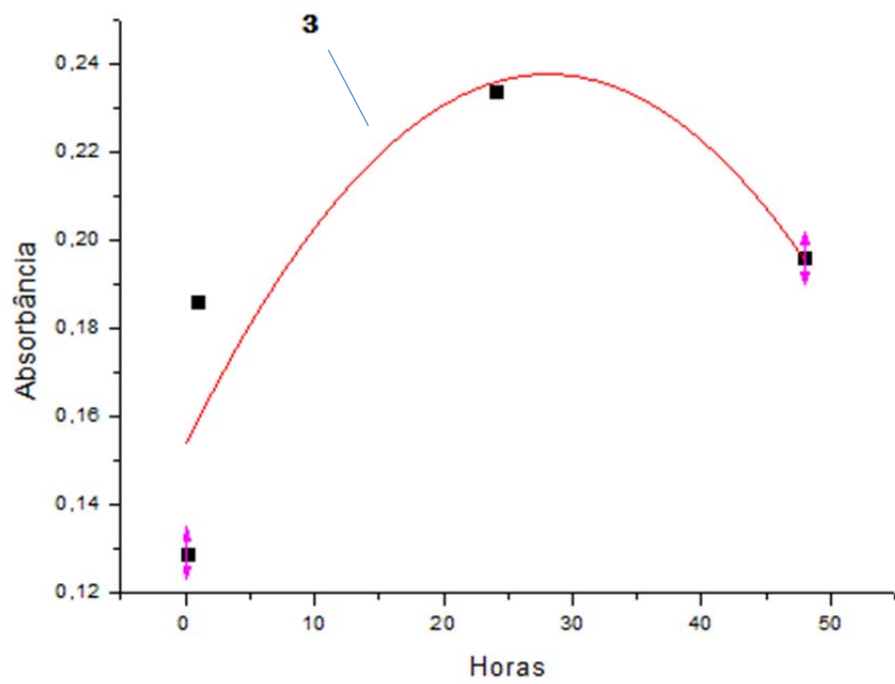


Figura 3

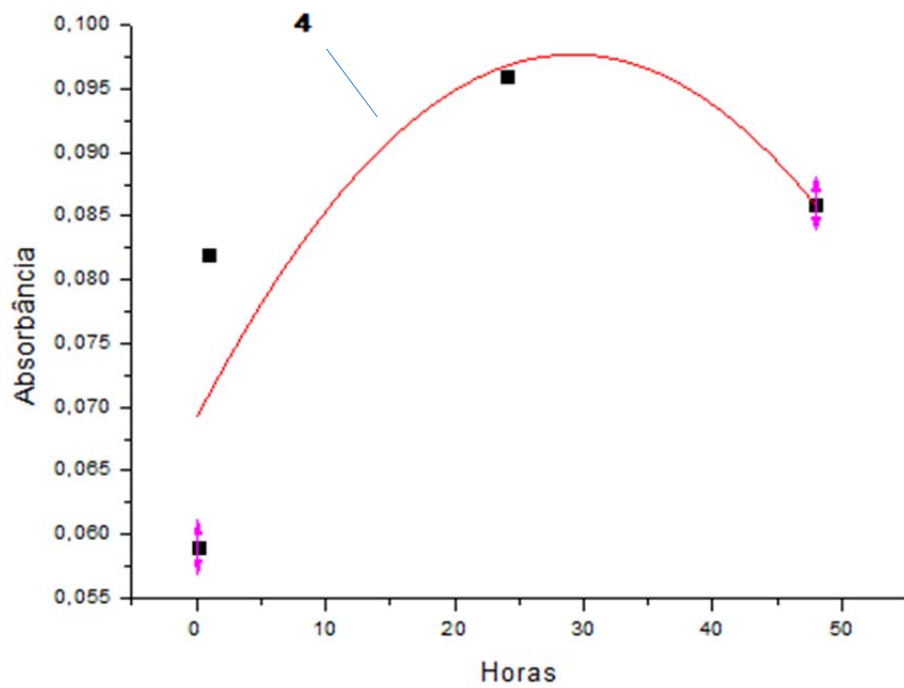


Figura 4

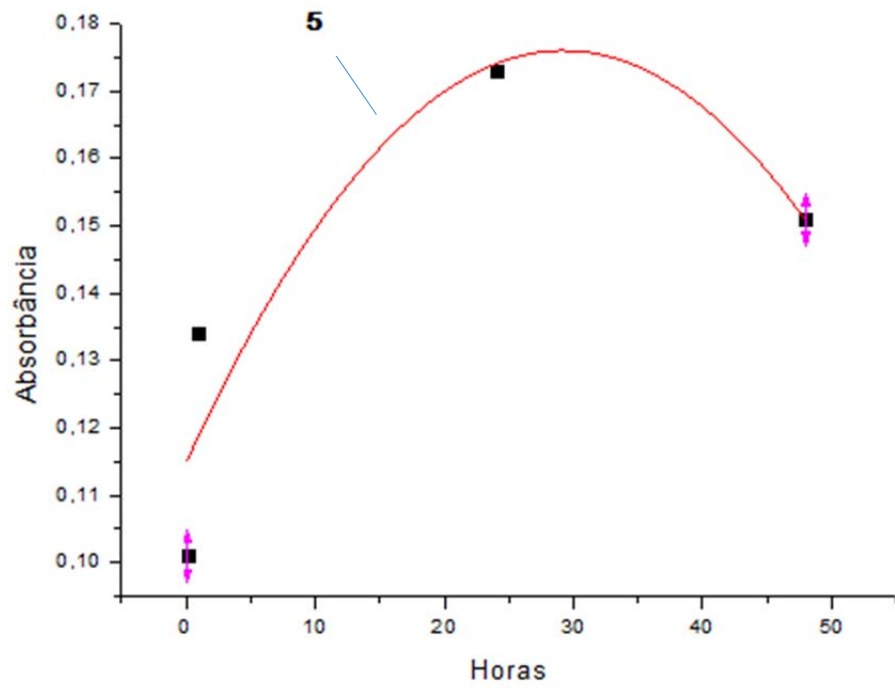


Figura 5