



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

(11) BR 102016030321-4 B1



(22) Data do Depósito: 22/12/2016

(45) Data de Concessão: 04/05/2021

(54) Título: HIDROGEL DE ALGINATO CONTENDO VITAMINAS DO COMPLEXO B, RESVERATROL E CARVACROL PARA CICATRIZAÇÃO DE FERIMENTOS CUTÂNEOS

(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; ALBERTO GALDINO DA SILVA JR.; FELIPE DE SÁ ROCHA; RAFAEL RAMOS DA SILVA; MARIA DANIELLY LIMA DE OLIVEIRA; CÉSAR AUGUSTO SOUZA DE ANDRADE.

(57) Resumo: HIDROGEL DE ALGINATO CONTENDO VITAMINAS DO COMPLEXO B, RESVERATROL E CARVACROL PARA CICATRIZAÇÃO DE FERIMENTOS CUTÂNEOS é produto que mistura alginato de sódio em pó na concentração de 1 a 10⁻⁶ M em água deionizada e concentrações de folato (1), cobalamina (2), piridoxina (3), resveratrol (4) e carvacrol (5) de 1 a 10⁻¹⁰ M, 1 a 10⁻¹¹ M, 1 a 10⁻⁹ M, 1 a 10⁻¹⁰ M, 1 a 10⁻¹¹ M. O processo de obtenção compreende a preparação e obtenção de alíquotas com concentrações específicas de folato (1), cobalamina (2), piridoxina (3), resveratrol (4) e carvacrol (5). HIDROGEL DE ALGINATO CONTENDO VITAMINAS DO COMPLEXO B, RESVERATROL E CARVACROL PARA CICATRIZAÇÃO DE FERIMENTOS CUTÂNEOS (7) 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. O hidrogel, ao final do processo de síntese, pode ser utilizado para a cicatrização de ferimentos cutâneos por proporcionar diminuição do processo inflamatório e redução do biofilme bacteriano com consequente estímulo à cicatrização. A cinética de liberação evidencia perfil de liberação gradual das substâncias contidas no hidrogel, possibilitando maior adesão dos pacientes aos curativos.

**HIDROGEL DE ALGINATO CONTENDO VITAMINAS DO COMPLEXO B,
RESVERATROL E CARVACROL PARA CICATRIZAÇÃO DE FERIMENTOS
CUTÂNEOS**

[001] A invenção doravante descrita trata de produto e síntese de gel à base de alginato de sódio contendo vitaminas do complexo B como folato, cobalamina e piridoxina, além das substâncias resveratrol e carvacrol. Tem sua aplicabilidade na cicatrização de ferimentos cutâneos.

[002] Os ferimentos cutâneos necessitam condições locais propícias ao crescimento celular para que seus bordos se aproximem e acelerem o processo de cicatrização. A redução dos níveis locais de inflamação, diminuição de radicais livres de oxigênio, diminuição de colonização ou infecção bacteriana local, multiplicação celular e presença de leito microvascular nutridor são fatores importantíssimos para uma cicatrização eficiente. Destaca-se que não há no mercado opção terapêutica tópica com vitaminas do complexo B específicas (folato, piridoxina e cobalamina), além de resveratrol e carvacrol. Além deste fato, não há no mercado opção terapêutica tópica para ferimentos cutâneos que seja eficaz plenamente. Desta forma, há constante mudança de conduta terapêutica e consequente 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. Ele é hidrossolúvel e forma gel com cátions multivalentes como o Ca^{2+} . Esta propriedade proporciona encapsulação de vários compostos hidrossolúveis, possibilitando síntese de sistemas de liberação controlada de fármacos. A liberação controlada implica em fornecimento de substâncias biologicamente

ativas através de dispositivo que promove liberação em taxas específicas por um período de tempo definido. Desta forma, o HIDROGEL DE ALGINATO CONTENDO VITAMINAS DO COMPLEXO B, RESVERATROL E CARVACROL PARA CICATRIZAÇÃO DE FERIMENTOS CUTÂNEOS possibilita liberação gradual dessas substâncias em ferimentos cutâneos.

[004] **HIDROGEL DE ALGINATO CONTENDO VITAMINAS DO COMPLEXO B, RESVERATROL E CARVACROL PARA CICATRIZAÇÃO DE FERIMENTOS CUTÂNEOS** descrito neste relatório, caracteriza-se pelo desenvolvimento e formulação de hidrogel de alginato contendo associação de folato, cobalamina, piridoxina, resveratrol e carvacrol. 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 determina hipóxia tecidual e morte celular, podendo contribuir para o aparecimento e manutenção de lesões cutâneas. A perspectiva inovadora é a 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. O resveratrol é um polifenol que faz parte da dieta humana e é encontrado, por exemplo, em amendoim, frutas silvestres e uvas. A prevenção de danos oxidativos celulares pelo resveratrol é atribuída pela inibição de espécies reativos de oxigênio como os radicais superóxido e peróxido de hidrogênio. A atividade anti-inflamatória do resveratrol é resultado da inibição da ciclo-oxigenase (COX) e prostaglandinas, resultando em diminuição na formação de moléculas pró-inflamatórias. Adicionalmente, há capacidade de diminuir a liberação do ácido araquidônico que também faz parte do cenário local de inflamação. O carvacrol é um monoterpênóide fenol encontrado em óleos essenciais como, por exemplo, de orégano, segurelha e tomilho. Ele inibe o crescimento de várias bactérias como a *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa* por mecanismos como a lise da membrana bacteriana. O carvacrol também apresenta ação anti-inflamatória pela inibição da COX-2.

[005] Alguns documentos de patentes são relacionados ao descrito acima: US 8586537 B2, EP 2277394 B1, PI 1004841-3 A2, PI 0507732-0 A2, PI 0819613-3, PI 9407669-3 A2, DE 202010011556 U1, WO 2006019881 A2, WO 2007143631 A2 e CN 204379821 U. 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 sistema de liberação controlada de substâncias 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 sistema de liberação controlada de vitaminas, a administração é feita por via oral/enteral, não tópica. Na patente PI 0507732-0 A2, o folato, isoladamente, é descrito em formulação tópica para o tratamento específico de lesões psoriáticas. As patentes PI 1004841-3 A2, PI 0819613-3 e PI 9407669-3 A2 referem-se à utilização de compostos contendo alginato para o tratamento tópico de lesões cutâneas, mas não há menção da utilização de sistema de liberação controlada de substâncias como folato, cobalamina, piridoxina, resveratrol e carvacrol. Nas patentes DE 202010011556 U1 e WO 2006019881 A2, o carvacrol é utilizado em formulações tópicas com a finalidade de diminuição do biofilme e de infecções bacterianas em ferimentos cutâneos. Não há menção da utilização concomitante de resveratrol. As patentes WO 2007143631 A2 e CN 204379821 U referem-se à utilização tópica de resveratrol, respectivamente, em ferimentos cutâneos em diabéticos e em úlceras dentárias através de mecanismos anti-inflamatórios e de incremento ao nível da microcirculação local, favorecendo o aporte de oxigênio e nutrientes e, consequentemente, a cicatrização. Na patente WO 2007143631 A2, há menção de utilização também de arginina. Contudo, não há utilização de outras substâncias como o carvacrol e vitaminas. Estas patentes ilustram que não há, até então, formulação que utilize concomitantemente as substâncias folato, cobalamina, piridoxina, resveratrol e carvacrol em sistema polimérico matricial de liberação controlada à base de alginato de aplicação tópica para ferimentos cutâneos.

[006] **HIDROGEL DE ALGINATO CONTENDO VITAMINAS DO COMPLEXO B, RESVERATROL E CARVACROL PARA CICATRIZAÇÃO DE FERIMENTOS CUTÂNEOS** mostrou-se benéfico 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 o princípio teórico na redução dos níveis locais de inflamação e da diminuição do biofilme bacteriano de ferimentos cutâneos 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 hidrogel de alginato contendo vitaminas do complexo B, resveratrol e carvacrol, além das características de síntese

específicas aqui, 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 doravante descrito.

[008] Na figura 1, observa-se o aspecto morfológico do hidrogel de alginato contendo folato (1), cobalamina (2), piridoxina (3), resveratrol (4) e carvacrol (5) antes (6) e após (7) a realização dos testes de estabilidade.

[009] Na figura 2, observa-se a cinética de liberação das substâncias contidas no hidrogel de alginato (7) no transcorrer dos dias. O perfil da cinética de liberação é realizado por espectrofotometria de absorção utilizando um espectrofotômetro, sendo que as amostras são diluídas em água deionizada. Cinética de liberação para o folato (1), cobalamina (2), piridoxina (3), resveratrol (4) e carvacrol (5).

[010] O pH do **HIDROGEL DE ALGINATO CONTENDO VITAMINAS DO COMPLEXO B, RESVERATROL E CARVACROL PARA CICATRIZAÇÃO DE FERIMENTOS CUTÂNEOS** foi obtido após a realização dos testes de estabilidade e através de fitas indicadoras de pH. As medições de pH do hidrogel de alginato estão compreendidas entre 5 e 10.

[011] **HIDROGEL DE ALGINATO CONTENDO VITAMINAS DO COMPLEXO B, RESVERATROL E CARVACROL PARA CICATRIZAÇÃO DE FERIMENTOS CUTÂNEOS** 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 (1), cobalamina (2), piridoxina (3), resveratrol (4) e carvacrol (5) de 1 a 10^{-10} M, 1 a 10^{-11} M, 1 a 10^{-9} M, 1 a 10^{-10} M e 1 a 10^{-11} M, respectivamente. No processo de obtenção das substâncias, é preparada uma solução aquosa

estoque com elevada concentração e, a partir desta, são obtidas alíquotas com concentrações específicas. 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 outras substâncias. 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 perfil da cinética de liberação (8) do folato (1), cobalamina (2), piridoxina (3), resveratrol (4) e carvacrol (5) é realizado por espectrofotometria de absorção utilizando um espectrofotômetro, sendo as amostras diluídas em água deionizada. O HIDROGEL DE ALGINATO CONTENDO VITAMINAS DO COMPLEXO B, RESVERATROL E CARVACROL PARA CICATRIZAÇÃO DE FERIMENTOS CUTÂNEOS (7) 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.

[012] A composição farmacêutica do HIDROGEL DE ALGINATO CONTENDO VITAMINAS DO COMPLEXO B, RESVERATROL E CARVACROL PARA CICATRIZAÇÃO DE FERIMENTOS CUTÂNEOS esmiuçado no presente relatório demonstrou, através de análise da cinética de liberação (8) das substâncias contidas na matriz polimérica, que é factível obter-se liberação crescente dessas substâncias por período de até 10 dias, aumentado, como isto, o intervalo de troca do curativo e possibilitando maior adesão do paciente.

REIVINDICAÇÕES

1. HIDROGEL DE ALGINATO CONTENDO VITAMINAS DO COMPLEXO B, RESVERATROL E CARVACROL PARA CICATRIZAÇÃO DE FERIMENTOS CUTÂNEOS, caracterizado por compreender os componentes alginato de sódio na concentração de 1 a 10^6 M, água deionizada, folato (1), cobalamina (2), piridoxina (3) resveratrol (4) e carvacrol (5) nas concentrações de 1 a 10^{-10} M, 1 a 10^{-11} M, 1 a 10^{-9} , 1 a 10^{-10} M e 1 a 10^{-11} M, respectivamente, para a obtenção do referido hidrogel (7).

2. HIDROGEL DE ALGINATO CONTENDO VITAMINAS DO COMPLEXO B, RESVERATROL E CARVACROL PARA CICATRIZAÇÃO DE FERIMENTOS CUTÂNEOS, conforme a reivindicação 1, caracterizado pelo pH do produto final estar compreendido entre 5 e 10.

3. PROCESSO PARA OBTENÇÃO DE HIDROGEL DE ALGINATO CONTENDO VITAMINAS DO COMPLEXO B, RESVERATROL E CARVACROL PARA CICATRIZAÇÃO DE FERIMENTOS CUTÂNEOS, conforme definido na reivindicação 1, caracterizado pelas seguintes etapas:

- Diluição e homogeneização de alginato em pó em água deionizada;
- Preparação de solução aquosa estoque contendo vitaminas, resveratrol e carvacrol em elevada concentração;
- Obtenção de alíquotas com concentrações específicas das substâncias folato (1), cobalamina (2), piridoxina (3), resveratrol (4) e carvacrol (5);
- Homogeneização das amostras em agitador mecânico até obtenção da viscosidade característica;
- Refrigeração do hidrogel a $5^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$.

4. PROCESSO PARA OBTENÇÃO DE HIDROGEL DE ALGINATO CONTENDO VITAMINAS DO COMPLEXO B, RESVERATROL E CARVACROL PARA CICATRIZAÇÃO DE FERIMENTOS CUTÂNEOS, conforme definido na reivindicação 3,

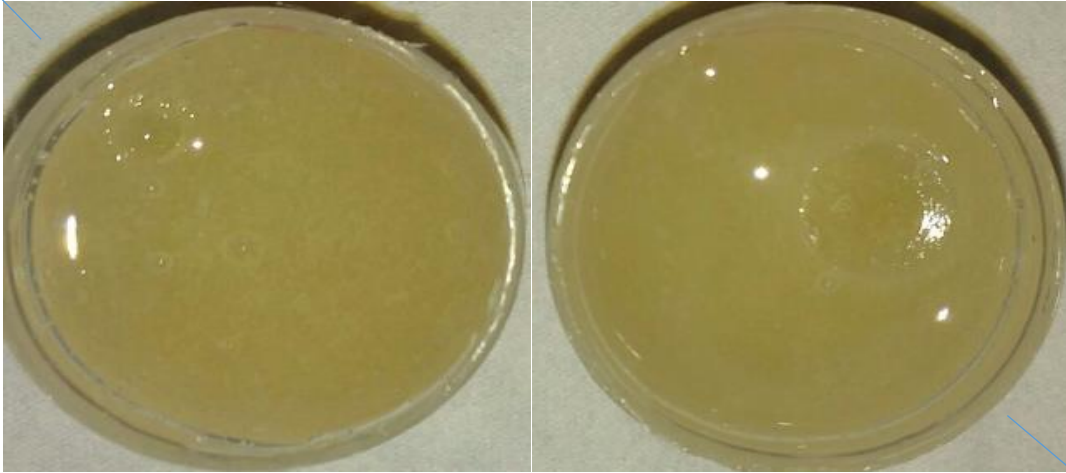
caracterizado pela rotação utilizada no agitador mecânico ser de 30 a 500 rpm por período de tempo entre 5 a 50 minutos;

5. PROCESSO PARA OBTENÇÃO DE HIDROGEL DE ALGINATO CONTENDO VITAMINAS DO COMPLEXO B, RESVERATROL E CARVACROL PARA CICATRIZAÇÃO DE FERIMENTOS CUTÂNEOS, conforme definido nas reivindicações 1 e 3, caracterizado pela realização de cinética de liberação das biomoléculas contidas no hidrogel de alginato (8) e submissão do hidrogel de alginato contendo vitaminas, resveratrol e carvacrol 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, ambas atividades visando o acompanhamento de liberação padrão das biomoléculas encapsuladas.

6. PROCESSO PARA OBTENÇÃO DE HIDROGEL DE ALGINATO CONTENDO VITAMINAS DO COMPLEXO B, RESVERATROL E CARVACROL PARA CICATRIZAÇÃO DE FERIMENTOS CUTÂNEOS, conforme definido na reivindicação 5, caracterizado pelo perfil da cinética de liberação do folato (1), cobalamina (2), piridoxina (3), resveratrol (4) e carvacrol (5) ser avaliado por espectrofotometria de absorção, sendo as amostras diluídas em água deionizada.

FIGURAS

6



7

Figura 1

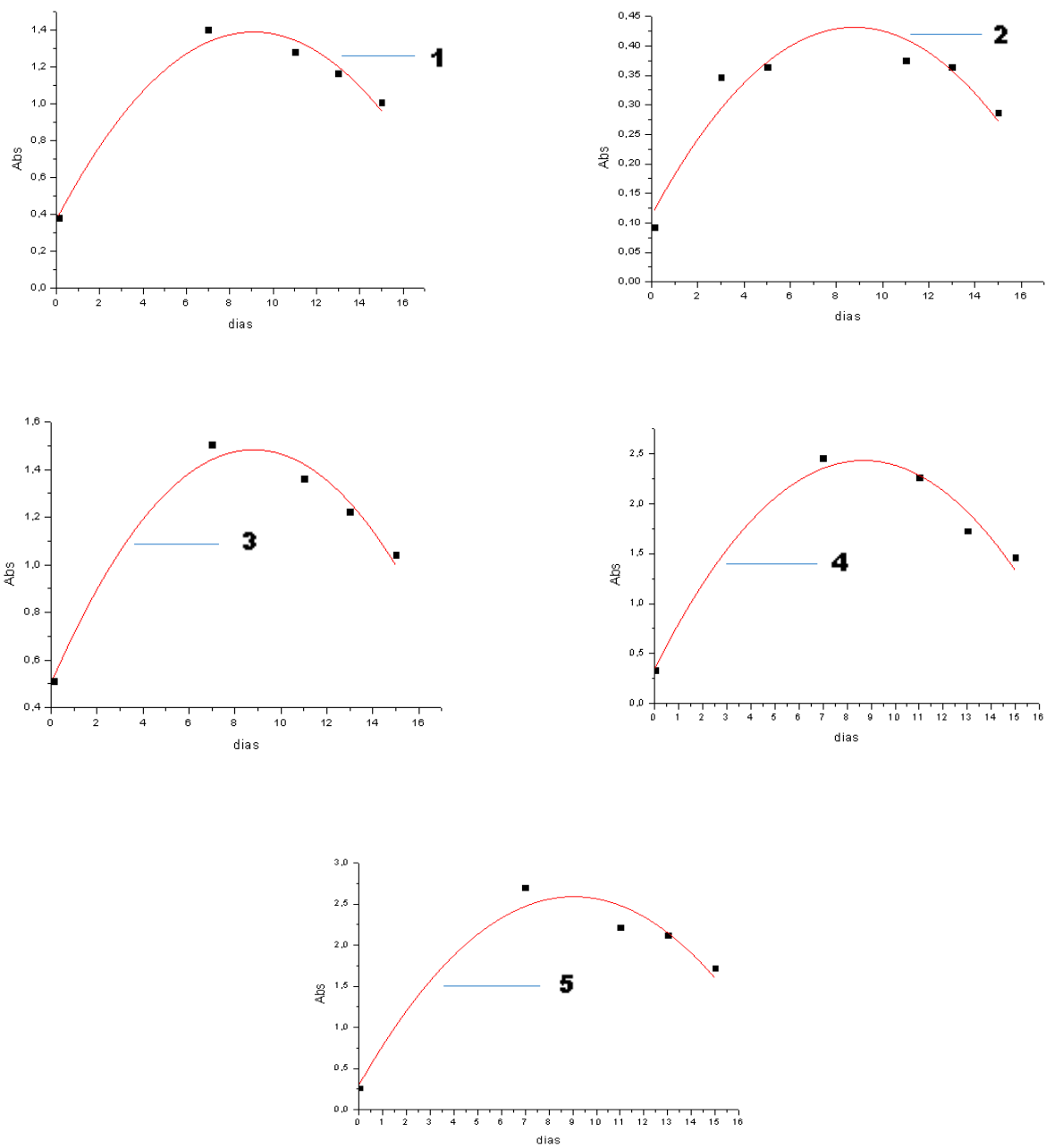


Figura 2